

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**FENİLKETONÜRİ HASTALARINDA İZ ELEMENT (Cu, Zn, Fe, Co, Mn, Se,
Cr, Ni, Pb, Cd) ve MİNERAL (K, Ca, Mg) DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN : Fazilet GÖK
DANIŞMAN : Doç. Dr. Suat EKİN

VAN – 2015

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**FENİLKETONÜRİ HASTALARINDA İZ ELEMENT (Cu, Zn, Fe, Co, Mn, Se,
Cr, Ni, Pb, Cd) ve MİNERAL (K, Ca, Mg) DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Fazilet GÖK

Bu çalışma YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2015-FB-YL044
No' lu proje olarak desteklenmiştir.

VAN – 2015

KABUL ve ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı'nda, Doç.Dr.Suat EKİN danışmanlığında, Fazilet GÖK tarafından sunulan '**Fenilketonüri Hastalarında İz Element (Cu, Zn, Fe, Co, Mn, Se, Cr, Ni, Pb, Cd) ve Mineral (K, Ca, Mg) Düzeylerinin Araştırılması**' isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 28/04/2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Suat EKİN

imza:

Üye : Yrd. Doç. Dr. Nurhayat ATASOY

imza:

Üye: Yrd. Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN

imza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 15/05/2015 tarih ve 2015/19-I sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../2015

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Turgut AYGÜN

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Fazilet GÖK

ÖZET

FENİLKETONÜRİ HASTALARINDA İZ ELEMENT (Cu, Zn, Fe, Co, Mn, Se, Cr, Ni, Pb, Cd) ve MİNERAL (K, Ca, Mg) DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

GÖK, Fazilet

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Suat EKİN

Mart 2015, 83 sayfa

Bu çalışmada, Hiperfenilalaninemi (HFA), Amino asit karışımı (AAK) verilen ve kontrol gruplarında iz element (Cu, Zn, Fe, Co, Mn, Se, Cr, Ni, Pb, Cd), mineral (K, Ca, Mg), amino asitler ve bazı biyokimyasal parametrelerin (ALT, AST, glukoz, kreatinin) düzeyleri belirlendi, ayrıca parametreler arasındaki korelasyonlar değerlendirildi.

Yapılan çalışmada iz elementler ve mineraller ICP-OES, amino asit analizleri ise iyon değiştirme kromatografisi metodu kullanılarak belirlendi. İz elementler, mineral ve esansiyel amino asitlerin istatistiksel analizleri sonucunda Zn, Se, Zn/Cr, K, Ca, Mg değerlerinin, kontrol grubu ve HFA hasta grubu arasında sırasıyla $p<0,001$, $p<0,01$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,01$, $p<0,01$ düzeyinde anlamlı bir azalma, Cd, Cu/Zn, Fe/Zn, fenilalanin'de ise $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,001$ anlamlı bir artış, kontrol grubu ve AAK verilen hasta grubu arasında Zn, Se, Zn/Cr, K, Ca, Mg değerlerinde $p<0,01$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,05$, $p<0,001$, $p<0,001$ düzeyinde bir azalma, Cr ve Fe/Zn oranında ise $p<0,05$, $p<0,05$ anlamlı bir artış, HFA hasta grubu ile AAK verilen hasta grubu arasında fenilalanin değerinde $p<0,001$ düzeyinde bir azalma, Co, histidin, valin, metiyonin, triptofan'da ise $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,01$ düzeyinde anlamlı bir artış belirlendi.

Sonuç olarak, HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubu iz element (Zn, Se) ve mineral (K, Ca, Mg) değerlerine bakıldığında, kontrol grubuna göre azaldığı, bu durumun fenilketonüri hastalarının bu elementler bakımından yetersizlik durumunun ortaya çıktığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Fenilketonüri, İz Elementler, Mineraller

ABSTRACT

INVESTIGATION OF TRACE ELEMENTS (Cu, Zn, Fe, Co, Mn, Se, Cr, Ni, Pb, Cd) AND MINERALS (K, Ca, Mg) LEVELS IN PATIENTS WITH PHENYLKETONURIA

GÖK, Fazilet
Master of Science (Msc)., Chemistry
Assoc. Prof. Dr. Suat EKİN
March 2015, 83 pages

In this study, in the Hiperphenilalaninemia (HPA), Amino Acid Mixture (AAM) and control group were determined trace element (Cu, Zn, Fe, Co, Mn, Se, Cr, Ni, Pb, Cd), mineral (K, Ca, Mg), amino acids and some biochemical parameters (ALT, AST, glucose, creatinine) levels, also, this were evaluated correlations between parameters.

In the study, trace elements and minerals ICP-OES and amino acids analysis has been carried out using ion exchange chromatography method. In a study of trace elements, minerals and essential amino acids as a result of the statistical analysis of Zn, Se, Zn/Cr, K, Ca, Mg values, HPA compared with control group, $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,01$, respectively, a significant decrease, Cd, Fr/Zn, Fe/Zn, phenilalanine at $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,001$ a significant increase, between control with AAM group, Zn, Se, Zn/Cr, K, Ca, Mg values, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, a significant decrease, in Cr and Fe/Zn ratio $p < 0,05$, $p < 0,05$ there is a significant increase, HPA with AAM group, in the phenylalanine values $p < 0,001$ significant decrease, in Co, histidine, valine, methionine, tryptophan $p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,01$, statistically significant increase was determined.

The results of this study showed that values of trace elements (Zn, Se) and minerals (K, Ca, Mg), HPA and AAM groups decreased compared to the control group, in this situation, patients with phenylketonuria in terms of these elements deficiency of the state.

Key words: Phenylketonuria, Trace Elements, Minerals

ÖN SÖZ

Fenilketonüri, metabolik hata sonucu oluşan kalıtsal bir hastalıktır. Bu hastalık ile doğan çocuklarda protein kaynaklı gıdalardaki fenilalanin aminoasidi metabolize edilemez, tirozine dönüştürülemez. Fenilalanin miktarını azaltmak için özel bir diyet tedavisi uygulanır. Bu diyet, bitkisel liflerce zengin, laktoz ve hayvansal proteinlerce fakirdir. Protein alımı kısıtlı olduğu için, vücutta bazı iz element ve mineral eksikliği görülür. Bu da büyümenin yavaş olması, kansızlık vb. gibi hastalıkların oluşmasına neden olur.

Bu çalışmada, fenilketonüri teşhisi konulan ve tedavi gören hastalarda iz element (Cu, Zn, Fe, Co, Mn, Se, Cr, Ni, Pb, Cd), mineral (K, Ca, Mg), amino asit ve bazı biyokimyasal parametrelerin (ALT, AST, glukoz, kreatinin) düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu tez çalışmasında, her türlü ilgi ve yardımlarını esirgemeyen danışmanım Sayın Doç. Dr. Suat EKİN' e teşekkür ederim. Ayrıca fenilketonüri tedavisi gören hastalarla çalışma olanağı sağlayan YYÜ Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı doktorlarından, 2. danışmanım Sayın Doç. Dr. Murat DOĞAN' a, YYÜ Dursun Odabaş Tıp Merkezi' nde çalışan hemşire Vesile ECE' ye, YYÜ Dursun Odabaş Tıp Merkezi Biyokimya Laboratuvarı' ndaki tüm çalışanlara ve çalışma süresince desteklerini esirgemeyen eşim Tolga GÖK' e teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2015-FB-YL044 No' lu proje olarak desteklenmiştir. YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı' na desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

2015

Fazilet GÖK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
EKLER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Amino Asitler	1
1.1.1. D- ve L-amino asitler	2
1.1.2. Standart amino asitler	2
1.1.3. Standart amino asitlerin sınıflandırılması	4
1.1.4. Standart olmayan amino asitler	8
1.1.4.1. Modifiye amino asitler	8
1.1.4.2. Proteinlerin yapısına girmeyenler	10
1.1.5. Amino asit metabolizmasında meydana gelen hastalıklar	11
1.1.5.1 Fenilketonüri (PKU)	17
1.1.5.2. Fenilketonürinin oluşumu	17
1.1.5.3. Fenilketonürinin tarihçesi	19
1.1.5.4. Fenilketonürinin teşhisi	20
1.1.5.5. Fenilalaninin metabolizması	21
1.1.5.6. Fenilketonürinin görülme sıklığı ve genetiği	23
1.1.5.7. Türkiye’ de fenilketonüri taraması	25
1.1.5.8. Fenilketonüride tedavi çalışmaları	26
1.2. İz Elementler	27
1.2.1. Bakır (Cu)	28

1.2.2. Çinko (Zn)	29
1.2.3. Demir (Fe)	30
1.2.4. Kobalt (Co)	31
1.2.5. Manganez (Mn)	32
1.2.6. Selenyum (Se)	33
1.2.7. Krom (Cr)	34
1.3. Mineraller	35
1.3.1. Potasyum (K)	35
1.3.2. Kalsiyum (Ca)	36
1.3.3. Magnezyum (Mg)	36
2. MATERYAL VE YÖNTEM	38
2.1. Materyal	38
2.2. Kan Numuneleri	39
2.3. Metot	39
2.4. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini	39
2.5. İstatistiksel Analizler	40
3. BULGULAR	41
4. TARTIŞMA ve SONUÇ	59
KAYNAKLAR	70
ÖZGEÇMİŞ	83

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Standart amino asitler	2
Çizelge 1.2. Amino asit metabolizmasında meydana gelen hastalıklar	16
Çizelge 1.3. Türkiye ve bazı ülkelerde fenilketonüri görülme sıklığı	25
Çizelge 2.1. Fenilketonürili hasta ve kontrol grubu özellikleri	38
Çizelge 2.2. Fenilketonürili hasta ve kontrol grubu hematoloji bulguları	45
Çizelge 3.1. Fenilketonürili hasta ve kontrol grubu bazı iz element bulguları	41
Çizelge 3.2. Fenilketonürili hasta ve kontrol grubu bazı iz element oran bulguları	41
Çizelge 3.3. Fenilketonürili hasta ve kontrol grubu bazı mineral bulguları	42
Çizelge 3.4. Fenilketonürili hasta ve kontrol grubu esansiyel a.a.bulguları	43
Çizelge 3.5. Fenilketonürili hasta ve kontrol grubu esansiyel olmayan a.a bulgu.	43
Çizelge 3.6. Fenilketonürili hasta ve kontrol grubu standart olmayan a.a bulgu.	44
Çizelge 3.7. Fenilketonürili hasta ve kontrol grubu hematoloji bulguları	44
Çizelge 3.8. Fenilketonürili hasta ve kontrol grubu biyokimyasal parametre bulguları	44
Çizelge 3.9. HFA hasta grubunda parametreler arasındaki ilişkiler	53
Çizelge 3.10. AAK verilen hasta grubunda parametreler arasındaki ilişkiler	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Fenilalaninin kimyasal yapısı	6
Şekil 1.2. Fenilalaninden nörotransmitterlerin sentezi	7
Şekil 1.3. 4-Hidroksiprolinin yapısı	8
Şekil 1.4. 6-N-metillizinin yapısı	8
Şekil 1.5. Desmozinin yapısı	9
Şekil 1.6. Selenosisteinin yapısı	9
Şekil 1.7. Proteinlerin yapısına girmeyen bazı amino asitlerin yapısı	11
Şekil 1.8. Amino asit katabolizması	12
Şekil 1.9. Üre çevrimi	13
Şekil 1.10. Amino asitlerin TCA devrine giriş basamakları	14
Şekil 1.11. Bazı amino asitlerin asetil CoA' ya dönüşümü	15
Şekil 1.12. Fenilalaninin tirozine dönüşüm reaksiyonu	17
Şekil 1.13. Fenilalanin hidroksilaz enziminin 3 boyutlu görüntüsü	18
Şekil 1.14. Fenilalaninin metabolizması	22
Şekil 1.15. PKU'nin bireylere kalıtsal geçişi	24
Şekil 3.1. Kontrol, HFA ve AAK gruplarının Cu, Fe, K, Se, Zn değerleri	45
Şekil 3.2. Kontrol, HFA ve AAK gruplarının Ca, Cr, Mg, Ni değerleri	46
Şekil 3.3. Kontrol, HFA ve AAK gruplarının Co, Cd, Mn, Pb değerleri	47
Şekil 3.4. Kontrol, HFA ve AAK gruplarının 3-metil histidin, aspartik asit,.....	48
Şekil 3.5. Kontrol, HFA ve AAK gruplarının metionin, sistin, 1-metil histidin,...	49
Şekil 3.6. Kontrol, HFA ve AAK gruplarının asparagin, histidin, izolösin	50
Şekil 3.7. Kontrol, HFA ve AAK gruplarının lösin, lizin, treonin, serin değerleri	51
Şekil 3.8. Kontrol, HFA ve AAK gruplarının alanin, fenilalanin, prolin, valin	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
N	Azot
H	Hidrojen
C	Karbon
O	Oksijen
Cu	Bakır
Fe	Demir
Zn	Çinko
Co	Kobalt
Mn	Manganez
Se	Selenyum
K	Potasyum
Ca	Kalsiyum
Mg	Magnezyum
Cr	Krom
Ni	Nikel
Pb	Kurşun
Cd	Kadmiyum

Kısaltmalar

PKU

PAH

BH₄

TÜBİTAK

DNA

RNA

CoA

GSH-Px

ATP

WBC

LYM

RBC

HGB

HCT

MCV

MCH

MCHC

PLT

HFA

AAK

Açıklama

Fenilketonüri

Fenilalanin Hidroksilaz

Tetrahidrobiopterin

Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu

Deoksiribonükleik asit

Ribonükleik asit

Koenzim A

Glutatyon peroksidaz

Adenozintrifosfat

Beyaz kan hücreleri

Lenfosit

Kırmızı kan hücreleri

Hemoglobin

Hematokrit

Ortalama hücre hacmi

Ortalama hücre hemoglobini

Ortalama hücre hemoglobin konsantrasyonu

Trombosit

Hiperfenilalaninemi

Amino asit karışımı

EKLER DİZİNİ

Ek

sayfa

1. GİRİŞ

Sağlıklı bir vücuda sahip olmak için, belirlenmiş olan beslenme kurallarına uyulmalıdır. Fakat tıptaki bazı mecburiyetler sebebiyle bu kurallarda farklılıklar görülebilir. Beslenme sınırlaması yapılan hastalık gruplarının en önemlileri doğumsal metabolik hastalıklardır. Bu hastalıkların temel nedeni genlerdeki bozukluk olarak gösterilir. Hatalı genetik bilgi oluşmasından dolayı, oluşmayan veya fonksiyonunu yerine getiremeyen enzimin, ya ürünü oluşmaz ya da yetersiz durumdadır. Sonuç olarak enzimden önce gelen madde yığın haline gelir veya çeşitli yollar sayesinde başka maddelere dönüşür (Burton,1998)

Günümüzde fenilketonüri (PKU) en ayrıntılı çalışılmış doğumsal metabolik hastalık olup, kandaki fenilalanin düzeyleri ile takip edilebildiği gibi, doğum öncesinde tanısı konulabilen ve basit bir tarama testi olarak kabul edilen Guthrie testi ile yenidoğan taramaları yapılabilen bir hastalık şekli olmuştur. Bu hastalıkta, fenilalanini tirozine dönüştüren fenilalanin hidrosilaz (PAH) enziminin ya eksik sentezlendiği ya da hiç sentezlenmediği belirlenmiştir (Auerbach ve ark.,1967).

1.1. Amino Asitler

Amino asitler, proteinleri meydana getiren temel yapı taşları olarak tanımlanır. Amino grubuna ($-NH_2$) ve karboksil grubuna ($-COOH$) sahip olan yapılardır. Amino asitlerin peptid bağları ile birbirine bağlanmasıyla meydana getirdikleri kısa polimer zincirlere peptid, uzun polimer zincirlere ise polipeptid veya protein denir. Hücrenin içinde bulunan ribozomlar, mRNA molekülünü kalıp gibi kullanıp amino asitleri birbirine birleştirerek protein yapısını oluştururlar (Tüzün, 1991; Campbell, 2009).

Amino asitlerin yapısına bakılırsa bir C atomuna dört farklı yapının bağlandığı görülür. Bunlardan üç tanesi ($-COOH$, $-NH_2$ ve $-H$) aynıdır. C atomuna farklı olarak bir R grubu bağlanır ve bu grup farklılık göstererek amino asit çeşitliliği oluşturur. R grubu amino asitteki yan zincir olarak adlandırılır. Amino asitlerin en basit temsilcisi glisindir.

Amino asitlerde $-NH_2$ grubu, $-COOH$ grubuyla farklı pozisyonlarda bulunarak α - β - ve γ - amino asit yapılarını meydana getirirler (Tüzün, 1991; Campbell, 2009).

1.1.1. D- ve L-amino asitler

Amino asitler D- veya L- formu olarak farklı durumda olabilirler. Gliseraldehit moleküllerinde, asimetik karbon atomuna bağlanan hidroksil grubu solda ise L-gliseraldehit, sağda ise D-gliseraldehit şeklinde tanımlanır. Doğal olanlar L-formlarıdır ve canlı organizmaların tümü genellikle L-amino asit formlarını kullanır. Bitkisel ve hayvansal proteinler oluşurken yalnız L-amino asit formu yapıya katılır. D-amino asitler ise genel olarak bakterilerde hücre duvarlarının yapısında, belli antibiyotiklerin yapısında ve bazı bitkisel peptitlerin oluşumunda yer alırlar (Altınışık, 2006).

1.1.2. Standart amino asitler

Amino asitlerde standart olarak isimlendirilen 20 amino asit, DNA tarafından kodlanır ve protein yapılarını meydana getirirler (Çizelge 1.1) (Campbell, 2009).

Çizelge 1.1. Standart amino asitler

AMİNO ASİTLER	KISALTMA/SEMBOL	PROTEİNLERDE BULUNMA YÜZDESİ
Alanin	Ala A	9.0
Arginin	Arg R	4.7
Asparagin	Asn N	4.4
Aspartik Asit	Asp D	5.5
Sistein	Cys C	2.8
Glutamin	Gln Q	3.9
Glutamik Asit	Glu E	6.2
Glisin	Gly G	7.5
Histidin	His H	2.1
İzolösin	Ile I	4.6
Lösin	Leu L	7.5
Lizin	Lys K	7.0
Metiyonin	Met M	1.7
Fenilalanin	Phe F	3.5
Prolin	Pro P	4.6
Serin	Ser S	7.1
Treonin	Thr T	6.0
Triptofan	Trp W	1.1
Tirozin	Tyr Y	3.5

Amino asitler, vücutta sentezlenip veya sentezlenmemesine göre iki grupta gösterilir:

Vücutta sentezlenmeyen, besinler ile alınması gereken amino asitler *esansiyel amino asitler* veya *eksojen amino asitler* olarak adlandırılır.

- Histidin
- İzolösin
- Lösin
- Valin
- Lizin
- Metionin
- Fenilalanin
- Treonin
- Triptofan

Vücudun sentezleyebildiği, besinler ile alınmaları mecburi olmayanlar ise *esansiyel olmayan amino asitler* veya *endojen amino asitler* olarak adlandırılır (Uyar, 1990).

- Alanin
- Arginin
- Asparagin
- Aspartik asit
- Sistein
- Glutamik asit
- Glutamin
- Glisin
- Prolin
- Serin
- Tirozin

1.1.3. Standart amino asitlerin sınıflandırılması

Proteinin yapısında bulunan 20 amino asit benzer olmayan yan zincirlere sahiptir. Bu yüzden fiziksel ve kimyasal özelliklerinde farklılık gösterirler. Standart olan 20 farklı amino asit çeşitli şekillerde gruplara ayrılabilirler. En yaygın gruplandırma şekli, yan zincir polaritesine dayanarak yapılan dörtlü gruplandırma şeklidir (Nelson and Cox, 2004):

- Polar olmayan (hidrofobik) amino asitler
- Polar fakat yüksüz (nötr) amino asitler
- Asidik amino asitler
- Bazik amino asitler

Glisin; Yapısı küçük ve basit amino asit birimidir. Yan zincirinde bir H atomuna sahiptir. Dolayısıyla α -karbon atomu bulunmayan tek amino asittir. Çoğu proteinde eser miktarda vardır ancak bazı protein yapılarında bulunma oranı yüksektir (Betts and Russell, 2007).

Alanin; Glisinden sonra 2. küçük amino asit birimidir. Yan zincirinde bir (-CH₃) grubuna sahiptir. Hidrofobik yapısından dolayı bu amino asit lösin amino asidinden sonra proteinlerde en çok mevcut olan amino asitlerdendir.

Valin, lösin, izölösin ve metionin; Bu amino asitler yan zincirlerinde metilen (-CH₂) ve metil (-CH₃) gruplarına sahiptir ve hidrofobik (alifatik) bir yan zincir bulundurmaları önemli özelliklerindedir. Bu yüzden bu amino asitlerin yan zincirleri ve diğer polar olmayan amino asitler ile bir araya gelir ve suyu iterler. Bundan dolayı proteinlerde hidrofobik bölgelerde daha fazla mevcuttur. R grubunda hidrokarbon, karbon ve hidrojen bulunduran böyle amino asitler *alifatik amino asitler* olarak adlandırılırlar. Ayrıca metionin, sisteinde olduğu gibi yapısında kükürt bulunduran bir amino asit birimidir (Geçkil, 2012).

Prolin; Amino grubundan farklı olarak bir imin yapısı bulunduran amino asit çeşididir. Halka şeklinde bir yapıya sahip olan bu amino asit, yapısında sıkı bir alifatik yan zincir bulundurur. Bu özelliği nedeniyle, proteinlerde bulunan α -sarmal yapıyı

bozar. Yani, prolin amino asidinin geniş yan grubundan dolayı proteinlerin düz zincirinin bozulmasına yol açar (Keha ve Küfrevioğlu, 2009).

Serin ve treonin; Bu amino asitler küçük ve alifatik bir yan zincire sahiptir. Fakat yan zincirlerinde farklı olarak polar bir hidroksil grubu bulunur. Bu gruplar translasyon sonrası değişimlerin olduğu yerlerdir.

Sistein; Yan zincirinde hidrofobik ($-CH_2-$) ve farklı olarak da bir sülfidril (tiol, -SH) grubu vardır. Sülfidril grubunun amino asitlerin yan zincirlerinin arasında en reaktif olma özelliği vardır ve bundan dolayı çok sayıda enzimin yapısında bulunur. Sisteinlerdeki bu tiol grubu birçok metal iyonu (Cu, Fe, Zn, Mn) ile değişen kararlılıklarda kompleksler oluşturur. Proteinlerin metalleri yüksek spesifite ile bağlamaları açısından önemli bir özelliktir. Disülfid bağları, iki sistein arasında tiol gruplarının karşılıklı gelerek oksidasyonu ile oluşurlar. İki sistein yapısının bir disülfid bağı ile bağlanmasıyla meydana gelen yapı *sistin* olarak adlandırılır (Keha ve Küfrevioğlu, 2009; Betts and Russell, 2007).

Aspartik asit ve glutamik asit; Bu amino asitler fizyolojik pH'da (pH 7.0) negatif yüklü yan zincirlere sahiptir ve oldukça polar yapıdadırlar. Bu nedenle aspartik asit ve glutamik asite ayrıca *asidik amino asitler* denir. Glutamik asitin yapısında, aspartik asitten farklı olarak yan zincirinde bir metilen ($-CH_2-$) grubu vardır ancak, bu amino asitlerin ikisi de girdiği peptid yapısına farklı özellikler kazandırır.

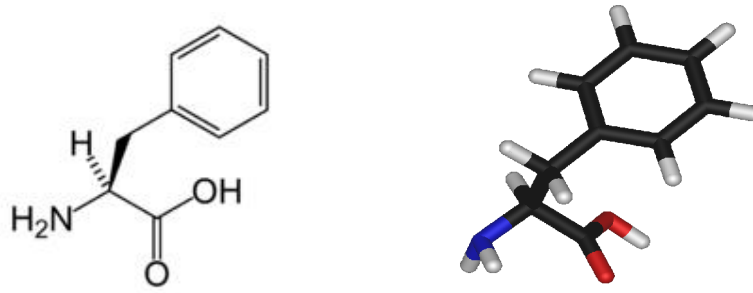
Asparagin ve glutamin; Asidik amino asitler olarak bilinen aspartik asit ve glutamik asitin *amid formları*dır. Bu yapıların yan zincirlerinde bir amid yapısı bulunur. Glutamin, glutamatla beraber amino yapılarının transfer durumunda büyük rol oynar. Hem asparagin hem de glutamin, asit ve bazla kolayca aspartik asit ve glutamik asite dönüştürülürler. Amid grubunun bulunduğu yan zincirler polar yapıdadırlar ve bu sebeple hidrojen bağı sağlayabilir veya hidrojen bağı alıcısı olabilirler (Geçkil, 2012).

Lizin ve arginin; Bu amino asitler fizyolojik pH'da pozitif yüklü yan zincirlere sahiptirler ve polar yapıdadırlar. Dolayısıyla bu amino asitlere *bazik amino asitler* denir. Bazik özellik gösteren proteinler, bu amino asitlere yüksek oranlarda sahiptirler (Betts and Russell, 2007).

Histidin; Yan zincirinde imidazol yapısı bulunan tek amino asit çeşididir. Bu yapı nedeniyle çoğu enzimdeki katalitik merkezde ve mettaloproteinlerin (ör. Hemoglobinin) metal koordinasyon bölgesinde yer alır. Bu yüzden bu amino asit genel olarak enzimlerin kataliziyle ilgilidir ve aynı zamanda bazik amino asittir.

Tirozin ve triptofan; Yan zincirlerinde nispeten polar olmayan hidrofobik bir yapı olan aromatik amino asitlerdir. Bu hidrofobik özellikleri nedeniyle bu amino asitler proteinin sekonder ve tersiyer yapısında ve suyun olmadığı yerlerde bulunurlar (Geçkil, 2012).

Fenilalanin; Canlılar için gerekli temel aminoasitlerden olan L-fenilalaninin (L-2-Amino-3-fenilpropionik asit) kimyasal yapısı şöyledir:

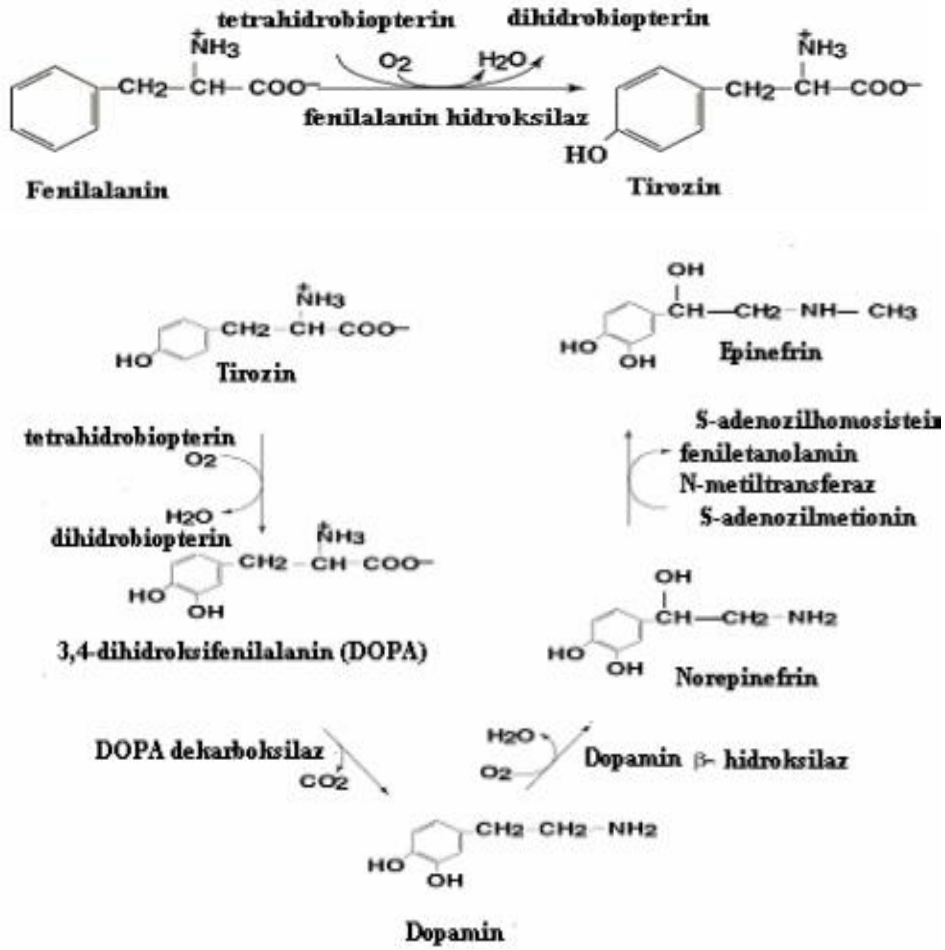


Şekil 1.1. Fenilalaninin kimyasal yapısı

(Stryer L. ve ark., Biochemistry, 5.Edition, 92 s)

Fenilalanin, organizma tarafından sentezlenemeyen bu nedenle dışarıdan besin maddeleriyle alınması gereken beyaz, tatlı, kristal, polar olmayan, yan zincirlerinde alifatik (hidrofobik) bir yapı bulunan aromatik amino asit birimidir (Doğan, 2008).

Fenilalaninin önemli bir kısmı insan vücudunda enzimatik reaksiyonlarla tirozine dönüşür. Tirozin amino asidi ya fenilalanin amino asidinden oluşur veya doğal olarak bulunur. Ayrıca L-DOPA, epinefrin (adrenalin) ve norepinefrin (noradrenalin) gibi bazı katekolaminlerin başlangıç maddesi olarak görev alır. Buna ilaveten, tiroid hormonu ve deriye rengini veren melanin pigmentinin de oluşumunu sağlar (Devlin,1992)



Şekil1.2. Fenilalaninden nörotransmitterlerin sentezi

(Swanson T.A ve ark., Biochemistry, Molecular Biology, and Genetics, 5. Edition, 2007, 196 s)

Yetişkinler günde ortalama 5 g fenilalanin alır, ancak optimal olarak 8 g' a kadar da ihtiyaç duyabilirler.

Fenilalanin bitkisel ve hayvansal protein kaynaklarında bulunur. Et, balık, yumurta, süt ve süt ürünleri, baklagil ve kuruyemiş çeşitleri, beyaz ekmek, bisküvi, protein ve fenilalaninin yüksek olduğu gıdalardır (Anonim 4, 2015).

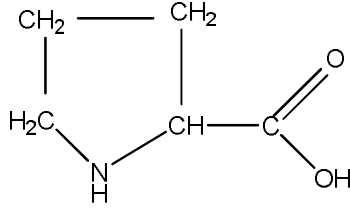
1.1.4. Standart olmayan amino asitler

Standart olmayan amino asitler, modifiye amino asitler ve proteinin yapısına girmeyen amino asitler olmak üzere ikiye ayrılır (Koolman, 2005).

1.1.4.1. Modifiye amino asitler

Standart bir amino asit biriminin, bir proteinin yapısına girdikten sonra bir takım değişim geçirmesi sonucunda oluşan amino asit çeşitleridir. Serbest halde bulunmazlar (Saatçi,2008).

4-Hidroksiprolin; Prolinin farklı yapıdaki bir türüdür. Bitkilerin hücre duvarındaki proteinlerin yapısında ve bağ dokusundaki fibröz protein olarak bilinen kollajende görülür (Altınışik, Erişim Tarihi: 08.12.2014; Nelson and Cox, 2004)

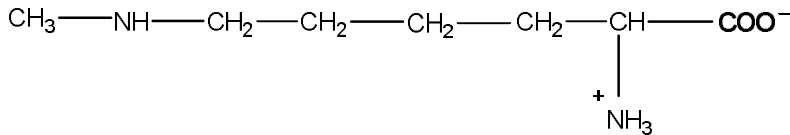


Şekil 1.3. 4-Hidroksiprolinin yapısı

(Nelson, D. L., Cox, M.M. (2004). Amino Acids, Lehninger Principles of Biochemistry, Fourth Edition, 81 s)

5-Hidroksilizin; Lizin türevidir. Kollajende görülür.

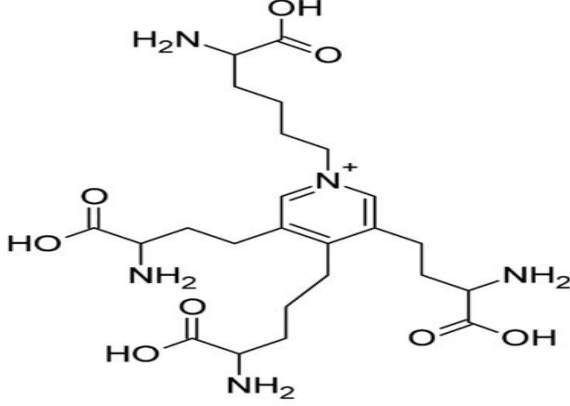
6-N-metillizin; Lizin türevidir. Kaslarda miyozinin yapısında bulunur (Nelson and Cox, 2004).



Şekil 1.4. 6-N-metillizinin yapısı

(Nelson, D. L., Cox, M.M. (2004). Amino Acids, Lehninger Principles of Biochemistry, Fourth Edition, 81 s)

Desmozin; 4 adet lizin kalıntısından oluşur. Fibröz protein olarak bilinen elastinde görülür.

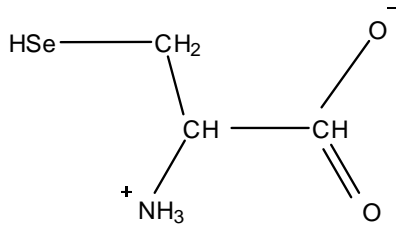


Şekil 1.5. Desmozinin yapısı

(Nelson, D. L., Cox, M.M. (2004). Amino Acids, Lehninger Principles of Biochemistry, Fourth Edition, 81 s)

N-Metilarginin - metilhistidin; Bazı kas proteinlerinde rastlanan amino asitlerdir. γ -karboksiglutamat; Glutamatın farklı bir yapısıdır. Pıhtılaşma faktörü proteini olarak bilinen protrombin yapısında ve Ca^{2+} bağlayan bazı proteinlerin yapısında yer alır.

Selenosistein; Serin amino asidinin oksijenden daha fazla Se bulunduran türüdür. Glutasyon peroksidaz enziminin yapısında ve bazı proteinlerde görülür (Geçkil, 2012). Protein sentezinden sonra oluşan modifikasyon ile değil, sentez sonrasında meydana gelir (Nelson and Cox, 2004)



Şekil 1.6. Selenosisteinin yapısı

(Koolman, J., Roehm K.H. (2005). Color Atlas of Biochemistry, 2nd edition, 63 s.)

Fosfoserin; Bazı hormonların etkisi, bir kısım proteinde yer alan serin rezidülerinin fosforilasyonu ve defosforilasyonu ile düzenlenir.

1.1.4.2. Proteinlerin yapısına girmeyenler

Proteinlerde yer almayan ancak hücrelerde farklı biyolojik fonksiyonlar gösteren amino asit çeşitleridir.

β -alanin; Aspartik asit dekarboksilasyonu ile oluşur. Koenzim A' nın yapısında, pantotetik asit ile birlikte bulunur.

γ -amino butirik asit (GABA); Glutamik asidin dekarboksilasyonu ile oluşur. İnhibitör etkisi gösteren bir nörotransmitterdir.

Ornitin ve Sitrülin; Üre döngüsünde ve argininin biyosentezinde anahtar maddelerdir (Feynman, 1963)

Taurin; Safra asitleri metabolizmasında görev alır.

Arjinino süksinik asit,

Homosistein; Metionin biyosentezi sırasında oluşan bir ara üründür.

Homoserin; Bazı amino asitlerin (metionin, aspartik asit, treonin) yıkılışları sırasında ortaya çıkan ara metabolizma ürünüdür.

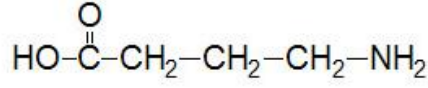
Dihidroksifenilalanin (DOPA),

Kreatin; Arginin ile glisinin reaksiyonu sonucu oluşur. Kas metabolizmasının önemli bir üyesidir.

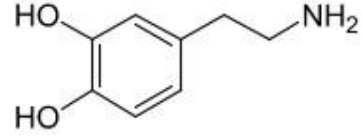
Histamin,

Azaserin,

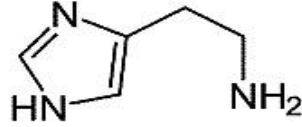
Karnitin; Organizmada lizinden oluşur. Yağ asitlerinin mitokondri içine taşınmasında rol oynar (Saatçi, 2008).



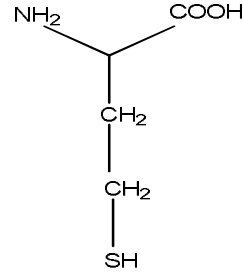
GABA



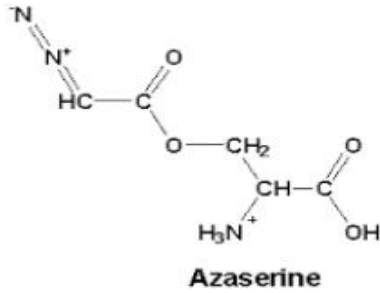
Dopamin



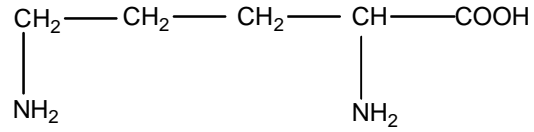
Histamin



Homosistein



Azaserine



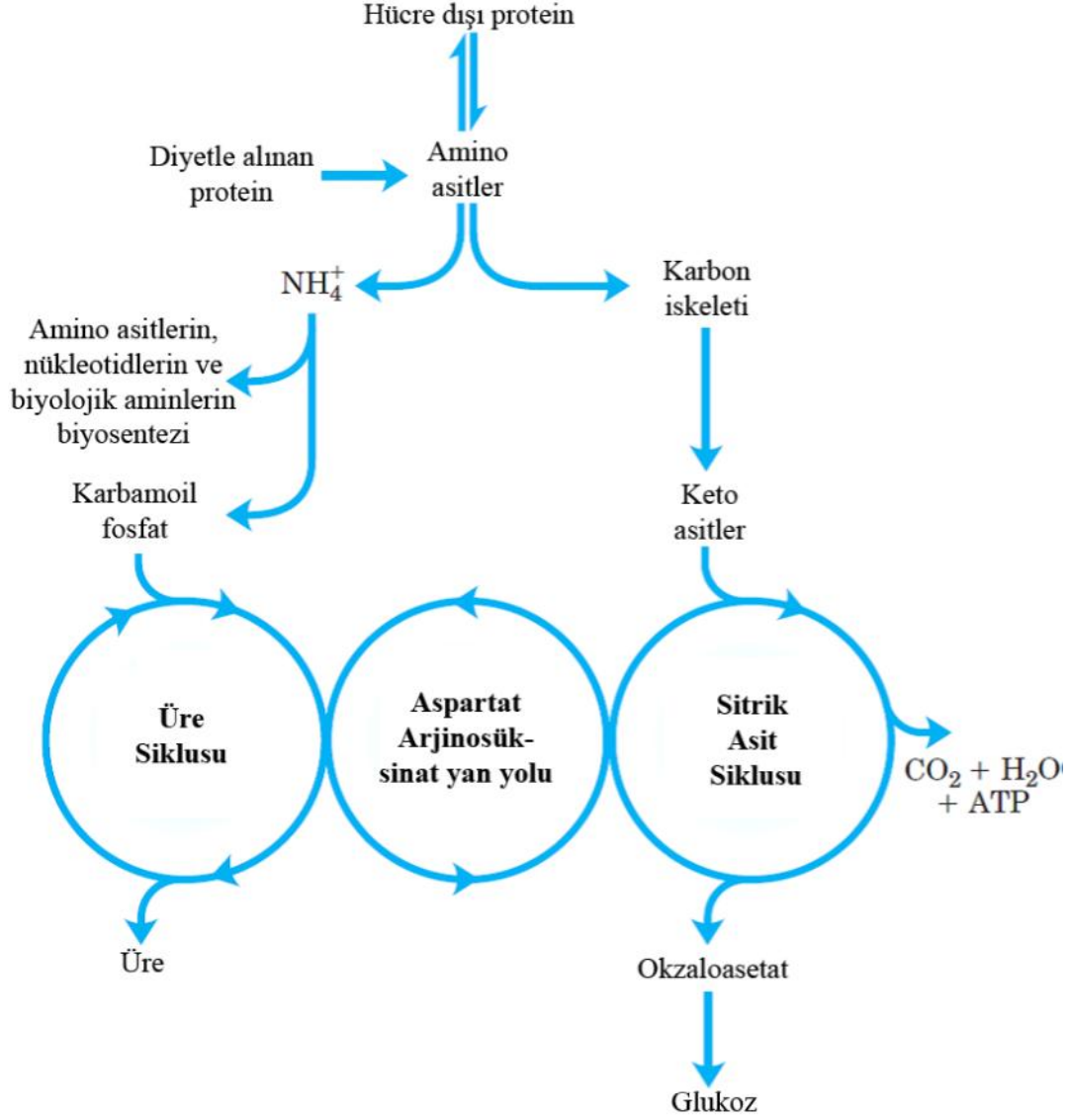
Ornitin

Şekil 1.7. Proteinlerin yapısına girmeyen bazı amino asitlerin yapısı
(Feynman R.P., Lectures on Physics, (1963), 87-88 s)

1.1.5. Amino asit metabolizmasında meydana gelen hastalıklar

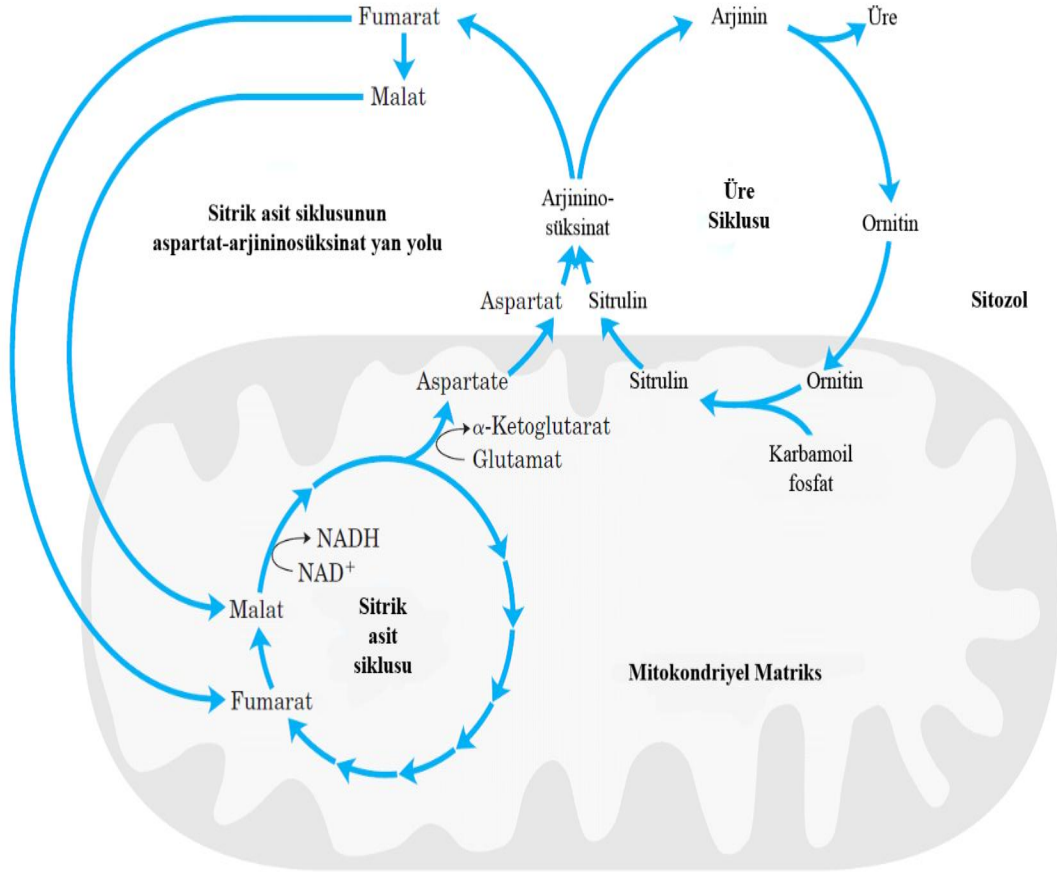
Amino asitlerin yıkımı ele alınırken, amino grubunun ve karbon iskeletinin metabolik yolları ayrı olarak incelenir (Şekil 1.8). Önce α -amino grubu, transaminasyon ve oksidatif deaminasyon reaksiyonları ile uzaklaştırıp çoğu üreye çevrilir (Şekil 1.9). Karbon iskeletleri de asetil CoA, asetoasetil CoA, piruvat veya TCA devrinin ara bileşiklerinden birine dönüştürülür (Şekil 1.10). Amino asitlerin bu iskeletleri ya CO_2 ve H_2O ' ya kadar yıkılarak canlıya enerji sağlar veya yağ asitlerine, keton cisimlerine ve

glukoza dönüştürülür. Canlılarda amino asit yıkımının meydana geldiği yer karaciğerdir (Keha ve Küfrevioğlu, 2009).



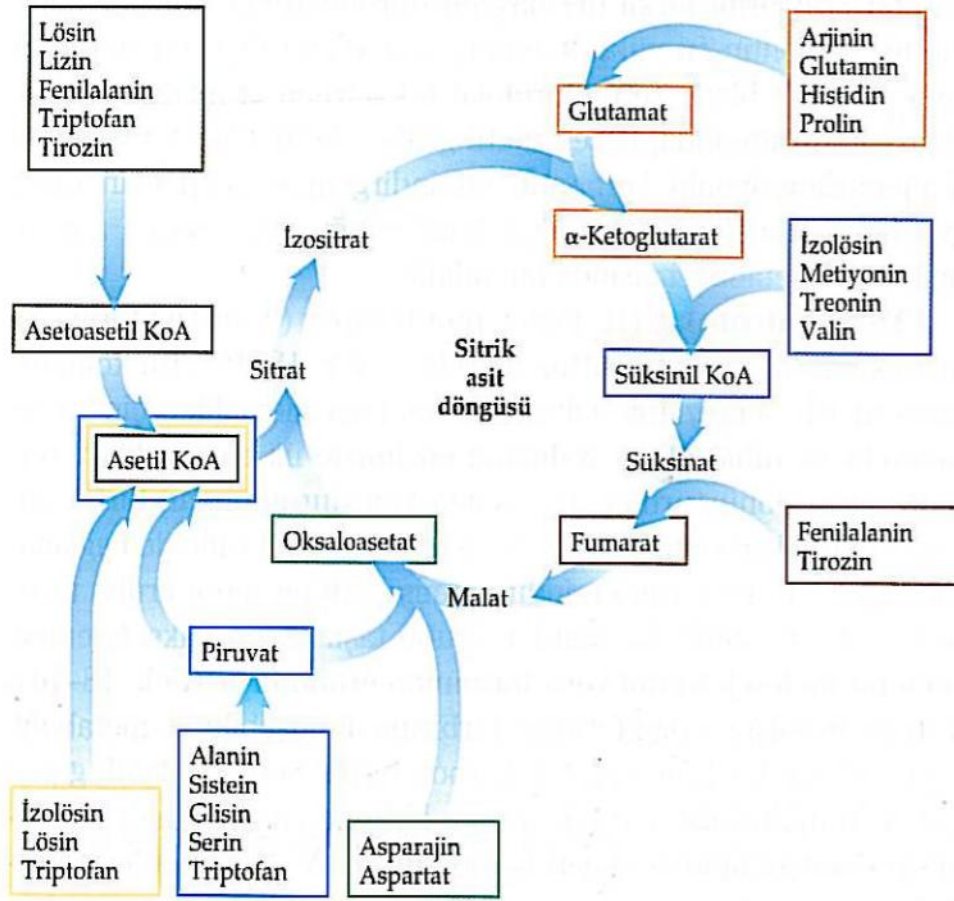
Şekil1.8. Amino asit katabolizması

(Nelson D.L., Cox M.M., Biochemistry, 4e - Lehninger (2005)- 657 s)



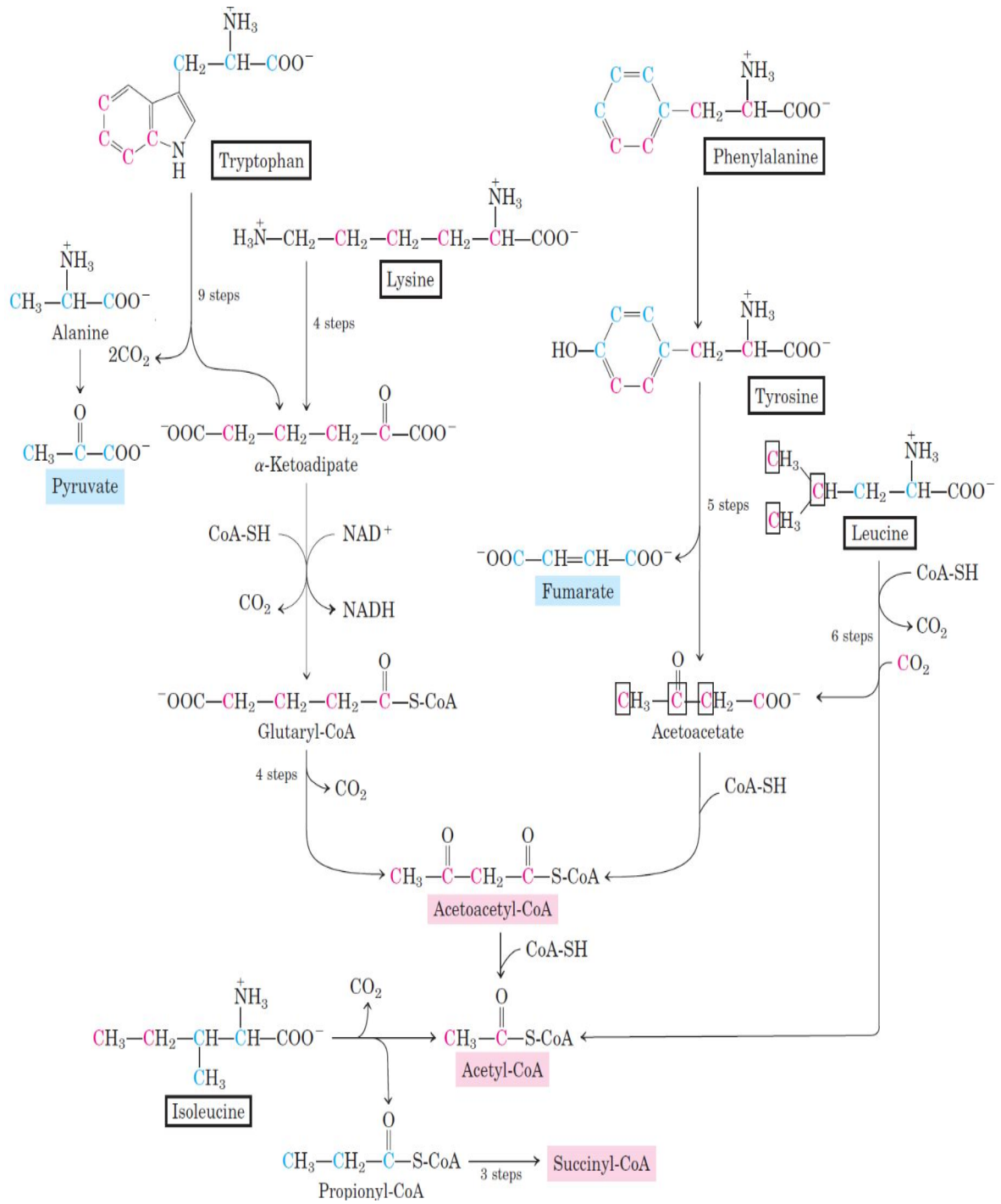
Şekil1.9. Üre çevrimi

(Nelson D.L., Cox M.M., Biochemistry, 4e - Lehninger (2005)- 668 s)



Şekil 1.10. Amino asitlerin TCA devrine giriş basamakları

(Nelson D.L., Cox M.M., Biochemistry, 4e - Lehninger (2005)- 671 s)



Şekil 1.11. Bazı amino asitlerin asetil CoA' ya dönüşümü

(Nelson D.L., Cox M.M., Biochemistry, 4e - Lehninger (2005)- 678 s)

Bu reaksiyonlar sırasında bazı enzimlerde genetik bozukluklar meydana gelmekte ve bu reaksiyonlar gerçekleşmemektedir. Bu durum genellikle kalıtsal hastalıklara neden olur (Çizelge 1.2).

Çizelge 1.2. Amino asit metabolizmasında meydana gelen hastalıklar

HASTALIK	HATALI İŞLEM	HATALI ENZİM
Albinizm	Tirozinden melanin sentezi	Tirozin 3- monooksijenaz (Tirozinaz)
Alkaptonüri	Tirozin yıkımı	Homogentisate 1,2- dioksijenaz
Argininemia	Üre sentezi	Arjinaz
Arjininosüksinik asidoz	Üre sentezi	Arjino süksinaz
Karbamoil fosfat sentetaz I eksikliği	Üre sentezi	Karbamoil fosfat sentetaz
Homosistinüri	Metionin yıkımı	Sisteionin b-sentetaz
Akçaağaç şurubu hastalığı	izolösin, lösin ve valin parçalanması	α -keto asit dehidrogenaz kompleksi
Metilmalonik asidemi	Propiyonil- CoA' nın süksinil-CoA'ya dönüşümü	Metilmalonil- CoA mutaz
Fenilketonüri	Fenilalaninin tirozine dönüşümü	Fenilalanin hidroksilaz

1.1.5.1. Fenilketonüri (PKU)

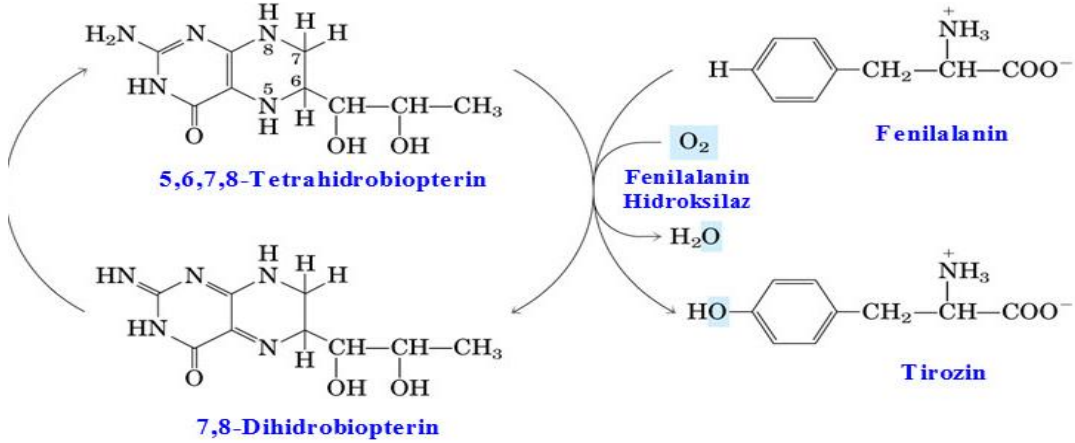
1.1.5.2. Fenilketonürinin oluşumu

Fenilketonüri (OMIM 261600), insanda ilk keşfedilen ve metabolik hata sonucu oluşan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu hastalık ile doğan çocuklarda protein kaynaklı gıdalardaki fenilalanin amino asidi metabolize edilemez, tirozine dönüştürülemezler (Şekil 1.12) (Zeybek, 2003).

Tirozindeki hidroksil (-OH) grubu, iki aminoasit arasındaki tek farklılıktır.

Fenilalaninin tirozine dönüşüm reaksiyonunu katalizleyen enzime fenilalanin hidroksilaz (PAH) (EC 1. 14.16.1) enzimi adı verilir. Linsky ve arkadaşları ilk kez 1984'te bu enzimi kodlayan geni 12. kromozomun 12q22-24.1 bölgesinde göstermişlerdir (Werner ve ark.,2011).

Fenilketonüri hastalığında karaciğerde işlem gören PAH enzimi aktif değildir (Özer, 2004).



Şekil 1.12. Fenilalaninin tirozine dönüşüm reaksiyonu

(Nelson D.L., Cox M.M., Biochemistry, 4e - Lehninger (2005)- 680 s)



Şekil 1.13. Fenilalanin hidroksilaz enziminin 3 boyutlu görüntüsü

(http://2009.igem.org/Team:Imperial_College_London/Project_Overview)

Fenilalanin miktarı, kanda ve diğer vücut sıvılarında arttığı zaman, Phe beyin omurilik sıvısına geçer, beyin omurilik sıvısında biriken fenilalanin amino asidi ve onun transaminasyonu sonucu oluşan metabolitler (fenilpirüvik asit, fenillaktik asit, fenilasetik asit) birikir. Bu da bebeğin beynini harap ederek ileri derecede zihinsel özürllülük meydana getirir (Neyzi ve ark.,1990).

Fenilketonüri, tedavi edilebilir bir hastalıktır. Tedavi, iyi ve yeterli sürede uygulandığında çocuk beklenen zeka seviyesine ulaşır. Bunu başarabilmek için erken tanı çok önemlidir. Bu yüzden PKU kısa sürede teşhis edilip tedaviye başlanmalıdır (Özalp 2000).

1.1.5.3. Fenilketonürinin tarihçesi

PKU ilk olarak 1934 yılında Asbjörn Fölling (1888-1937) isimli Norveçli bir doktor tarafından, 10 ağır mental retardasyonlu, postnatal hiperfenilalaninemisi ve zihinsel geriliği olan sarışın, mavi gözlü iki kardeşin idrarlarının küf gibi kokması ve Fe_3Cl solüsyonu ile yeşil renk oluşturması ile tanımladığı ve kendi isimlendirdiği *Imbecilites phenylpyruvica* adını vermiştir (Fölling, 1994; Scriver, 2007).

1935 yılında Penrose hastalığın kalıtsal olduğunu, 1937 yılında Quastel ile birlikte hastalıkla metabolik fenotip arasında ilişki olduğunu göstermişler ve hastalığa *phenylketonuria* adını vermişlerdir (Müslümanoğlu ve ark.2004; Nelson ve ark.2004).

1950'de PKU' lu hastalarda PAH enziminin eksik olduğu gösterilmiştir (Jervis, 1947, 1953) .

1951 yılında Woolf ve Vulliamy, fenilalaninden kısıtlı diyet sayesinde nörolojik hasarın engellenebileceğini ileri sürmüştür. 1954'te Bickel, 1955'te Woolf ve Armstrong isimli araştırmacılar fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi ile olumlu sonuçlar bildirmişler ve düşük fenilalaninli diyetle PKU' lu hastaları tedavi etmişlerdir (Bickel,1954; Woolf ve ark.,1955; Armstrong ve ark.,1955).

1963'de Guthrie ve Susie tarafından, bakteriyel inhibisyon yöntemi ile yarı-kantitatif olarak kolaylıkla kan fenilalaninini ölçülebilen bir "Guthrie testi" geliştirilmiştir (Guthrie ve Susie,1963; Coşkun,2003). Böylece hastalık dünyada yenidoğan döneminde taranmaya başlanmış, PKU' lu hastalarda genetik taramanın ilk örneği oluşturulmuştur (Simopoulos ve ark.,1975; Scriver ve ark.,1980).

1.1.5.4. Fenilketonürinin teşhisi

PKU hastalığında zihinsel geriliğin önlenmesi için erken tanı çok önemlidir. 1963 yılından beri “Guthrie” testi ile yenidoğan taraması pek çok ülkede yaygın hale gelmiştir. Ülkemizde de yenidoğan taraması Guthrie testi ile topuktan alınan kanla yapılmaktadır. Bu test, bakteriyel inhibisyona dayanan bir testtir. *Bacillus subtilis* bakterilerinin fenilalanin içermeyen bir kültür ortamında üreyememesi esasına dayanmaktadır. Yenidoğanın guthrie kağıdı üstüne alınan kan örneği, bakteri yayılmış olan besiyerine konulduğunda, fenilalanin miktarı fazla olan örneğin çevresinde bir üreme alanı oluşmaktadır ve bu alan kandaki fenilalanin miktarı ile doğru orantılı olarak artmaktadır (Schroeder,1999; Özalp 2000; Peker ve ark. 2000).

Ancak bu test sadece kalitatif bilgi vermektedir ve duyarlılığı düşüktür. Guthrie testinin önemli dezavantajları uzun ve zahmetli bir süreç izlemesi ve testten alınan sonuca göre hastaya tanı konulamaması ve % 5 gibi yüksek oranda yanlış pozitif sonuç vermesidir (Clague ve ark. 2002).

Fenilketonürinin diğer bir teşhis yöntemi de idrar tarama testi (Demir-III-klorür testi) dir (Moisio ve ark.,1998; Clague ve ark.,2002). İdrarda fenilpirüvik asit arama esasına dayanır. İdrarın taze olması ve pH’ nın 2-3 olması önemlidir. Test, 5 mL idrar üzerine % 5-10’ luk $FeCl_3$ çözeltisi damlatılarak yapılır. Yeşil renk oluşması, idrarda fenilpirüvik asidin olduğunu gösterir. Bu yöntem kolay ve basit olsa bile, yaklaşık bir yöntemdir. Çünkü $FeCl_3$ genellikle birçok maddeyle tepkime verebilir.

Fenilalaninin tirozine oranı esasına dayanan Tandem MS ile tarama, PKU taraması için kullanılmasını kısıtlayacak bir maddi gider gerektirir (Coşkun, 2000).

Fenilalanin tayini için; Guthrie testi, iyon kromatografik (Allard 2004), Spektrofotometrik (Campell ve ark. 1992; Dorota ve ark. 2006; Hilton,1982; Atherton,1988; Spierto 1982; Wendel 1989, 1990) ve flourimetrik (Kiba ve ark. 1997; Allen ve ark. 1999) enzimatik metotlar geliştirilmiştir. Bu metotların zaman alıcı olması, yeterli duyarlılıkta olmaması, özel laboratuvar imkânları ve oldukça tecrübeli insan gücü gereksinimi rutin analizlerde kullanımını sınırlamaktadır (Wendel,1989).

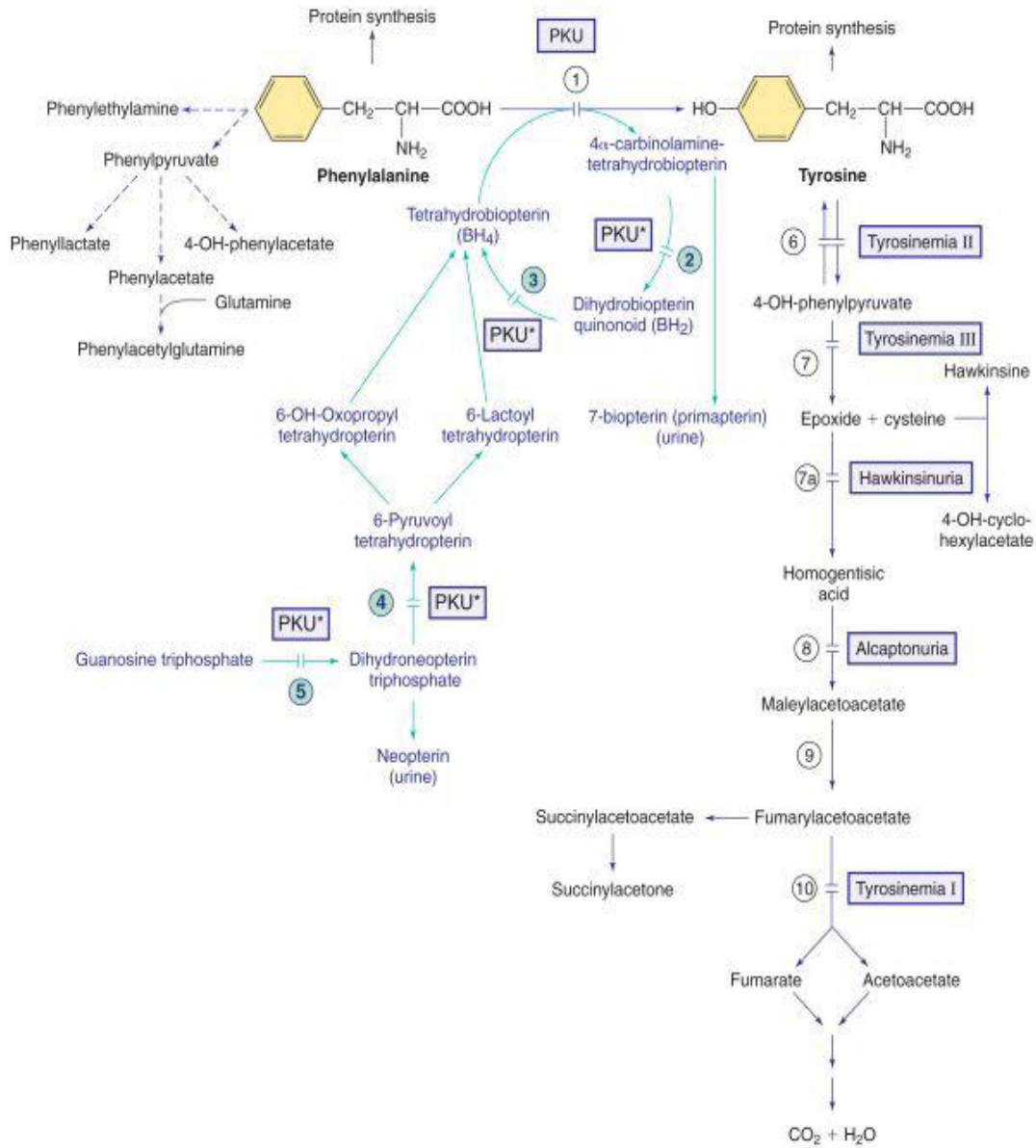
1.1.5.5. Fenilalaninin metabolizması

Fenilalanin esansiyel bir amino asittir. Normal kişilerde gıdalarla alınan fenilalanin, fenilalanin hidroksilaz (PAH) enzimi ve bu enzimin kofaktörü tetrahidrobiopterin (BH₄) aracılığı ile tirozine dönüşür (Şekil 1.14) (Kaufman, 1959; Scriver, 1980).

Fenilalanin hidroksilaz ve tetrahidrobiopterin eksikliği vücut sıvılarında fenilalanin birikmesine neden olur. Tirozine dönüştürülemeyen fenilalanin amino asidindeki NH₂ grubu, α -ketoglutarat'a transfer edilerek fenilpirüvat oluşmasına neden olur. Fenilpirüvat da kanda ve dokularda birikir, idrarla atılır ayrıca transaminasyon sonucu oluşan fenilpirüvat, fenillaktik asit, fenilasetat, feniletilamin, fenilasetil glutamin gibi metabolitlerin oluşumuna neden olur (Scriver ve ark., 1995).

Fenilalanin beyinde norepinefrin, dopamin, epinefrin, adrenalin, tiroid hormon yapımı yanı sıra, önemli nöropeptidlerin, somatostatin, vazopressin, melanotropin, adrenokortikotropik hormon ve kolesistokinin yapımıyla da ilgilidir (Coşkun.2003).

Fenilalanin yıkım ürünleri melanin sentezini inhibe etmektedir. Beyinde gerçekleşen metabolizma farklılık gösterir. Beyinde bulunan piruvat kinaz, fenilpirüvik asitin inhibisyonuyla santral sinir sistemi fonksiyonunun bozulmasına neden olmaktadır. Çünkü beyin nörotransmitterleri olan serebrosit, sülfatid, dopamin, serotonin sentezi fenilalaninle inhibe olur. Ayrıca fenilalanin birikmesiyle miyelinizasyon (sinir hücrelerini koruyucu kılıf oluşumu) bozulmaktadır (Behrman ve ark. 1996; Baydar ve ark. 1997; Shaw ve ark.2007).



Şekil 1.14. Fenilalaninin metabolizması

(Özer I., Fenilketonüri Örneğinde Doğumsal Metabolik Hastalıklarda Genel Tedavi Yaklaşımı, Klinik Pediatri, 2004;3(1):26-30)

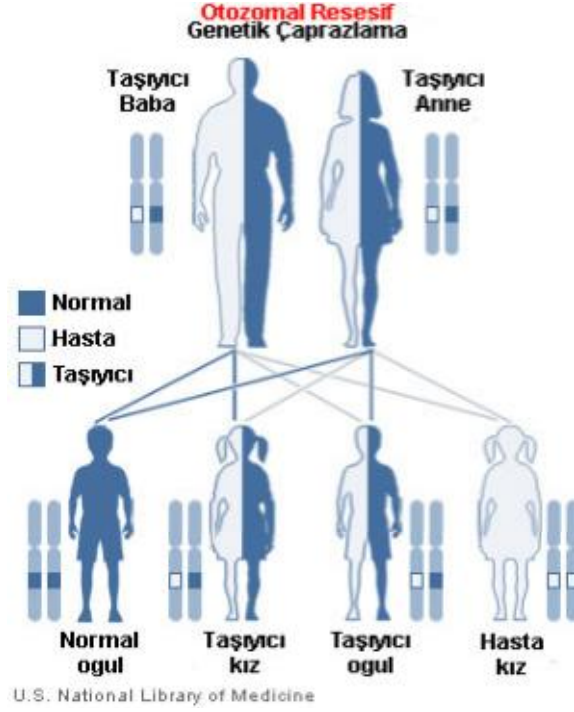
1.1.5.6. Fenilketonürinin görülme sıklığı ve genetiği

PKU' nun moleküler biyoloji yönünden incelenmesi, taşıyıcıların saptanmasında ve hastalığın doğum öncesi tanısında faydalı olmakla birlikte gen tedavisi için çalışmalar sürdürülmektedir (Scriver, 2007).

Fenilketonüri otozomal resesif geçiş gösterir. Fenilketonüri teşhisi konulan çocuğun annesinde ve babasında PAH enziminin oluşmasından sorumlu birisi normal, diğeri ise bozuk iki gen bulunur (Özalp, 2000). Çocuk, annesinden veya babasından hatalı genleri alırsa PKU' lu doğar, bir bozuk ve bir normal gen alırsa hastalığı taşır.

Sağlık bakanlığı verilerine göre çekinik gen ile taşınan bu hastalığın ülkemizdeki taşıyıcı sıklığı oldukça fazladır. Her 100 kişi içerisinde 4 kişinin bu hastalığı taşıması ve ülkemizde akraba evliliklerinin yüksek oranda olması hastalığın ülkemizde sıklıkla görülmesinin nedenidir (Şekil 1.15) (Ulusoy,1987; Coşkun, 2004).

Hastalığın yeteri kadar bilinmemesi durumu, zeka geriliğine sebep olan bu tarz hastaların hastalık açısından incelemeye alınmaması ve anne-babaya gereken bilginin verilmemesi durumu, hatalı genlerin yaygın hale gelmesini arttırır.



Şekil 1.15. PKU'nin bireylere kalıtsal geçişi

(Köksal G., Metabolik Hastalıklarda Beslenme, Şubat - (2008), Hacettepe Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü)

Fenilketonüri sıklığı coğrafi ve sosyo ekonomik koşullara bağlı olarak ülkelere göre farklılık göstermektedir (Özalp, 1991; Scriver ve ark.,2001).

Çizelge 1.3. Türkiye ve bazı ülkelerde fenilketonüri görülme sıklığı

ÜLKE	PKU GÖRÜLME SIKLIĞI
TÜRKİYE	1:4500
İRLANDA	1:6110
KUVEYT	1:6500
İTALYA	1:7000
ALMANYA	1:9000
İNGİLTERE	1:10000
AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ	1:13000
HOLLANDA	1:18000
FRANSA	1:18800
ÇİN	1:20000
İSVEÇ	1:20000
JAPONYA	1:60000
FİNLANDİYA	<1:70000

1.1.5.7. 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 kromatografik yöntemle bir pilot çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 20000 bebek taranmış ve hastalığın sık olduğu belirlenmiştir (Özalp ve ark.,1983).

1986 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı tarafından 36 ilde tarama programı başlatılmıştır. 1993 yılından itibaren tüm Türkiye’ de fenilketonüri tarama programı genişletilmiştir. Doğumdan sonra bebek hastaneden taburcu edilirken özel bir filtre kağıdına birkaç damla damla topuk kanı alınır. Ayrıca yenidoğan takiplerinin ve aşılarının

yapıldığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezler’ inde, Sağlık Ocakları’ nda ve özel hekim muayenelerinde de numuneler alınır. Alınan numuneler T.C Sağlık Bakanlığı’ na bağlı Yenidoğan Tarama Merkezlerine aktarılır. Ülkemizde dört Yenidoğan Tarama Merkezi vardır. Hacettepe Tıp Fakültesi-Ankara; İstanbul Tıp Fakültesi-İstanbul; Dokuz Eylül Tıp Fakültesi-İzmir; Cumhuriyet Tıp Fakültesi-Sivas bu merkezlerdir. Tarama testinden sonra hastalık şüphesi olanlar merkezlere çağrılırlar. Çeşitli testler ile hastalığı netleşen bebek, zaman kaybetmeden tedavi olmaya başlamalıdır (Özalp ve ark.,1985).

Gerek ailelerin gerekse sağlık çalışanlarının hastalık hakkında yeterli bilgi sahibi olmamaları, ülkemizde bugün tüm yenidoğan bebeklerin ancak % 58.3’ üne ulaşabilmiş ve tarama testi uygulanabilmiştir.

1.1.5.8. Fenilketonüride tedavi çalışmaları

Fenilketonüride tedavinin amacı beyin hasarını önlemek veya en aza indirmek için vücut sıvılarında fenilalanin ve metabolitlerini azaltmaktır. Böylece hastalık kontrol altına alınmakta ve etkilerinin ortaya çıkması önlenmektedir. Bunun için en geçerli ve geleneksel yöntem, fenilalaninden kısıtlı ve aynı zamanda diğer besinlerin yeterli alımını sağlayacak şekilde yarı-sentetik bir diyet uygulamasıdır (Giovannini ve ark.,2007; Walter ve ark.,2011).

Doğumdan çok kısa bir süre sonra fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisine başlandığında ve tedaviye iyi uyum sağlandığında zeka düzeylerinin normal olması beklenmektedir (van Spronsen, 2010; Przyrembel ve ark.,2000).

Fenilalanin en çok hayvansal kaynaklı proteinlerde bulunduğundan bu tür gıdaların diyetten çıkarılması gerekir. Önerilen diyet, sebze, meyve, özel mama (fenilalaninsiz, tirozin içeren, mineral ve vitaminlerle zenginleştirilmiş amino asit karışımları) ve tıbbi besinlerden (düşük proteinli un, ekmek, makarna, pirinç, bisküvi, çikolata gibi) oluşan bir diyettir (Giovannini, ve ark.,2007).

Bu hastalıkta tirozin, fenilalaninden sentezlenen ve esansiyel olmayan bir amino asittir. Tirozin, protein metabolizması, dopamin, norepinefrin, epinefrin, melanin ve tiroksin oluşumu için bulunması gerekir. PKU’ lu kişiler PAH enzimi eksikliği

nedeniyle fenilalanininden tirozini sentezleyemezler. Bu nedenle, bu kişiler için tirozin esansiyel bir amino asittir. Son zamanlarda doktorlar bu tedavinin ömür boyu devam edilmesini uygun görmekte-dirler. Hamilelikte diyetle özenli şekilde uyulmalı ve fenilalanin düzeyi 1–2 mg/dl arasında tutulmalıdır (Davis ve ark. 2005).

Diyete uymanın güçlüğü PKU tedavisinde diyet dışı yeni alternatif tedavilerin geliştirilmesine yol açmıştır. Alternatif olarak geliştirilen başlıca tedavi yöntemi gen tedavi yöntemidir. Gen tedavi yöntemlerinin ortak amacı, fenilalanin hidrosilaz enzimini normal seviyeye çıkartabilmektir. Farklı metotlarla PAH genini içeren çeşitli vektörlerin karaciğer hücrelerine veya dokulara gönderilmesi ile azalmış olan gen aktivitesinin tersine döndürülmesi amaçlanmıştır. Genelde gen tedavi çalışmaları başarısızlıkla sonuçlanmıştır (Eisensmith ve ark.,1996; Ding ve ark.,2004).

Kofaktör tetrahidrobiopterin (BH₄) eksikliğine bağlı PKU tedavisinde ise, fenilalanin kan düzeylerinin diyetle kontrolünün genel olarak hiçbir yararı yoktur. Tetrahidrobiopterin (BH₄)' in oral yolla verilmesi ile kan fenilalanin seviyesinde azalma gözlenmiştir. Bu nedenle PKU diyetine alternatif olarak tetrahidrobiopterinin normal diyetle eklenmesi düşünülmektedir. Tetrahidrobiopterin eklenmesinin avantajı ise, oral olarak alınmasıdır. Ancak tetrahidrobiopterin çok pahalıdır ve yarı-ömürünü çok çabuk tamamlaması nedeniyle de günde en azından 2 veya 3 defa verilmesi gerekmektedir (Fiege, 2004; Ünal ve ark.,2004).

1.2. İz Elementler

İz elementler, vücuttaki toplam ağırlığı 4 mg'dan az olduğu halde insanda biyolojik fonksiyonlar için gerekli olan metallerdir. Bunlar vücutta sayısız enzimatik reaksiyondaki enzimlerin en az yarısının kofaktörüdürler (Yaylalı ve Sözer, 1995).

İz elementler vücutta denge halindeyken birçok önemli mekanizmada yer alırlar. Antioksidan olarak rol almaları, birçok enzimin kofaktörü olmaları, membranlarda dengeleyici görevde bulunmaları, hormonların görevlerinde yardımcı olmaları, metalloenzim ve metalloproteinlerin yapısında bulunmaları, sağlık açısından toksik minerallere karşı koruyucu görev yapmaları, farklı birçok maddenin dolaşım sisteminde

taşınmasına yardımcı olmaları ve öğrenme yeteneğini arttırmaları örnek gösterilebilir (Çavuşoğlu ve ark., 2008).

1.2.1. Bakır (Cu)

Atom numarası 29, yoğunluğu 8,5, erime noktası 1084 °C' ye doğru olan, doğada serbest veya birleşik halde bulunan, ısıyı ve elektriği iyi ileten, kolayca dövülür ve işlenir olmasından dolayı eski çağlardan itibaren birçok yerde kullanılan, kırmızı renkteki elementtir. Bakır 4. periyotta yer alan ve molekül ağırlığı 64 g olan bir geçiş elementidir. ⁺¹, ⁺² değerlikte bulunabilir (Erdik ve Sarıkaya, 2002).

Bakır, Fe ve Zn' dan sonra vücutta en fazla bulunan üçüncü iz elementtir. Yetişkin vücudunda 4 g Fe ve 80-100 mg Cu bulunur (Halliwell, 1985; Haris, 1991). Biyolojik aktivitelerin devamı için alınması gereken günlük alım miktarı 2-3 mg' dır. Bu günlük alım, bakırın tutunma ve emilim hızına bağlıdır (World Health Organization, 1993).

Bakır, karaciğer, beyin, kalp, böbrek, pankreas, dalak, kemikler ve kaslarda bulunur. Sitokrom oksidaz, katalaz, tirozinaz, monoaminooksidaz, lipoprotein lipaz ve ürikaz gibi enzimlerin fonksiyonlarında kofaktör olarak görev almaktadır (Zatta ve ark.,2007). Demir (Fe)' in bağırsak mukozasından emiliminde, dokulardan mobilizasyonunda ve hemoglobin sentezine katılmasında önemli rol oynayan Cu antioksidan özelliğe sahiptir (Magálová, 1994). Ayrıca, kanın oluşumunda, kemik dokusunun gelişiminde (Suttle ve ark.,1972), lipid metabolizmasında (Kaya ve ark.,2006), büyümenin gerçekleşmesinde, derinin ve sinir sisteminin gelişiminde, miyokardın normal gelişiminde ve dokularda meydana gelen oksidasyonlarda büyük öneme sahiptir (Underwood, 1999).

Bakır, ince bağırsaklarda özel bir işlem sayesinde emilir; plazmada başta histidin olmak üzere amino asitlere ve serum albuminine tutunarak taşınır. Vücuttaki Cu düzeyi, emilim, dağılım, depolama ve atılımı arasındaki hassas bir denge ile düzenlenir. İnce bağırsak hücrelerindeki özel taşıyıcı proteinler diyetle alınan Cu' ın emilimini ve dolaşıma geçişini kontrol eder (Weiss ve ark., 1985).

Bakırın atılımı, % 80' i safra ile, % 16' sı barsak duvarından ve % 4' ü idrar ile sağlanır. Ayrıca süt ile de bakır atılımı söz konusudur (Browning, 1969).

Diyetteki en önemli Cu kaynakları hububatlar, patates, kuruyemiş, tahıllar ve sığır etidir (Ma ve ark., 2000). Çikolata da iyi bir Cu kaynağıdır (Joo ve ark, 1996).

Bakırın aşırı dozda alınması, kansere yakalanma ihtimalini büyük oranda artırır ve depresyon, şizofreni, bunaklık, hipertansiyon gibi ciddi rahatsızlıkların olmasına neden olur. Bakır eksikliğinde, bağ dokunun proteinleri olan kollajen ve elastinin çapraz bağlanmasında bozukluklar ortaya çıkar ve buna bağlı olarak da kemik yapısında bozulma ve büyük arterlerde yırtılmalar meydana gelir (Underwood, 1977).

1.2.2. Çinko (Zn)

Çinko 4. periyotta yer alan, atom numarası 30, molekül ağırlığı 65 g olan bir geçiş elementidir. ⁺² değerlik alabilir (Erdik ve Sarıkaya, 2002).

Vücutta Fe' den sonra fazla bulunan ikinci eser elementtir. Yetişkinlerde ortalama çinko düzeyi 1.4-2.3 g arasında olup, biyolojik aktivite için gerekli olan alım miktarı 10-15 mg' dır (Prasad, 1966).

Çinko kanda alyuvarların yapısında, prostatta, karaciğerde, pankreasta, bazı kas kemiklerin yapısında bulunur. Arginaz, glutamik dehidrogenaz, alkalın fosfataz, karbonik anhidraz, karboksi peptidaz, alkol dehidrogenaz, laktat dehidrogenaz, deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) polimeraz gibi çok sayıdaki enzimin ya yapısına girerek ya da kofaktör olarak rol oynayan esansiyel bir iz elementtir (Underwood, 1999; Gelfert ve ark.,1998).

Hücre bölünmesi ve gelişmesi, normal protein, nükleik asit, RNA ve DNA sentezleri (Underwood,1999; Başoğlu ve ark.,2004), vitamin A (Underwood,1999) ve lipid metabolizması için Zn gerekmektedir. Bazı hormonların yapısına girdiğinden özellikle insülin sentezi ve işlevinde ve dolayısıyla karbonhidrat metabolizmasında da rol almaktadır (Chausmer, 1998; Sharma ve ark.,2005).

Ayrıca, deri keratini ve kollajenin sentezi için de esansiyel olduğu gösterilmiştir (Karagül ve ark., 2000)

Biyolojik sistemlerde sadece $+2$ değerlikte olan çinko, demir ve bakır elementlerinden farklı olarak indirgenme ve yükseltgenme tepkimeleri göstermez (David 1999).

Çinko inert bir molekül olmasına rağmen, önemli antioksidan özelliklere sahiptir (Stehbens, 2003; Prasad ve ark., 2004).

Yara iyileşmesinde çinko oldukça önemli bir elementtir. Bu nedenle ameliyat sonrasında yeterli oranda çinkonun alınması gereklidir (Vallee ve Falchuk 1993).

Deniz ürünleri, tahıl, soya fasülyesi, susam tohumu, pamuk tohumu, yer fıstığı, çayır, sebze, et, süt ve yumurta Zn yönünden zengin gıdalardır (Başoğlu ve ark.2004; Underwood,1999)

Çinko, insülinin sentezinde ve depolanmasında, ayrıca salgılanmasıyla birlikte yapısal olarak bütünlüğün sağlanması ve 3 boyutlu yapısının korunmasında da görev yapmaktadır. Bu yüzden çinkonun yetersizliğinde pankreasın hücrelerinden insülin salgılanması azaltıcı yönde değişim gösterir.

Genellikle immün sistemi, hormonal olaylar ve 300'den fazla enzim aktivitesi çinkoya bağlıdır. Dolayısıyla çinkonun az alınması durumunda, hücrelerin çoğalması, yaraların iyileşmesi, kemik oluşumu, zar yapısı, büyüme ve gelişme, hamilelik, beyinin yerine getirdiği görevler, tat alma gibi birçok fizyolojik görevlerde aksamalar meydana gelir. Ayrıca, büyüme-gelişme geriliği, yara iyileşmesinde gecikme, iştahsızlık, anemi, enfeksiyonlara duyarlılıkta artma ve koku-tat duyusu bozukluğu görülebilir (Dinsmore ve ark., 1985).

Çinko eksikliğinde DNA ve RNA sentezi azalmakta, kollajen biyosentezi bozulmaktadır (Underwood, 1977; World Health Organization, 1993).

Çinkonun vücutta aşırı bulunması tehlikelidir. İnsanda damarla ilgili hastalıklar ve iştahsızlık problemine yol açabilir (Onat ve Emerk, 1995).

1.2.3. Demir (Fe)

4. periyotta bulunan, molekül ağırlığı 56 g, atom numarası 26 olan bir geçiş elementidir. $+2$ ve $+3$ değerlik alabilir (Erdik ve Sarıkaya., 2002).

Metabolizmada redoks sisteminde görev alan ve hemoglobin sentezinde önemli rol oynayan iz element olup, canlılar için esansiyel elementlerinden birisidir (Başoğlu ve ark.2004; Underwood,1999).

Vücutta 4–5 g bulunur. Bunun 2-3 g' ı hemoglobinde bulunur, 1-1.5 g' ı ise ferritin ve hemosiderin halinde depo edilir, geri kalanı miyogloblin, solunum enzimleri ve plazmada yer alır (Akalin ve ark., 1989).

Demir; kanın yapısında, dokulara oksijen taşınmasında ve buradaki oksidasyon olaylarının oluşumunda görev alır (Başoğlu, 2004; Gelfert, 1998). Ayrıca, insülinin karaciğerde glukoliz metabolizmasını inhibe etme durumunu azaltabilir.

Büyüme, gelişme ve metabolik olayları uyarmakta (Underwood, 1999; Völker, 2000), beyin gelişiminde de önemli rol oynamaktadır (Lozoff ve ark., 2006).

Vücutta demirin en yüksek miktarda bulunduğu organlar arasında karaciğer, dalak ve kemik iliği sayılır. Daha sonra böbrek, kalp, iskelet kasları, pankreas, beyin gelir. Karaciğerin demir depolama kapasitesi oldukça fazladır (World Health Organization, 1996; Underwood,1977).

Yumurta sarısı, kakao, midye, maydanoz demir açısından zengin kaynaklardır. Balık, fındık, yeşil sebzeler orta derecede demir içeren besin kaynaklarıdır. Daha az demir içeren kaynaklar olarak süt, süt ürünleri, şeker, un, pirinç, patates ve tüm taze meyveler sayılabilir (Üstdal ve ark., 1991).

Aneminin çok fazla görülme sebebi demirin yeterince bulunmamasıdır. Demir eksikliği anemisinin başlıca nedeni, hem sentezi ve gelişmekte olan alyuvarlarda hemoglobin oluşumu için yetersiz kalan demir depolarıdır. Bebeklerde ve küçük çocuklarda demir eksikliği anemisinin başlıca sebebi diyetdeki yetersiz demirdir. Daha büyük çocuklar ve erişkinde demir eksikliğinin sebebi ise kan kaybıdır. Demirin aşırı birikimi başlıca karaciğer, pankreas ve kalpte olur. Bunun sonucu olarak da, siroz, diyabet ve kalp yetmezliği gelişir (Anonim 5, 2015)

1.2.4. Kobalt (Co)

Atom numarası 27, atom ağırlığı 58.9 olan, Fe ve Ni ile yakın özellikler gösteren ve periyodik çizelgenin VIII grubunda bulunan bir kimyasal elementtir.

Oksidasyon sayısı $+2$ ve $+3$ olabilir. $1495\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de erir ve $2967\text{ }^{\circ}\text{C}$ civarında kaynar. Özgül ağırlığı $8,99\text{ g/cm}^3$ tür.

Organizmada Co; fosfataz, dipeptidaz, arginaz, adenozin trifosfataz ve aspartaz gibi çeşitli enzim sistemlerinde koenzim olarak görev yapmaktadır (Karagül ve ark.,2000).

Kemik iliğinde eritrositlerin normal üretimi için Fe ve Cu'ın yanında Co' a da gereksinim vardır (Başoğlu ve ark.2004; Underwood,1999).

Günlük gıda alımında fazla yer almayan kobalt, kırmızı kan hücre yapımının ve sinirlerin düzenlenme durumunda gerekli olan B_{12} vitamininin bileşenidir. Co' ın insan vücudundaki normal değeri $80-300\text{ }\mu\text{g}$ ' dır ve kırmızı kan hücreleri, karaciğer, dalak, böbrek ve pankreas kobaltın depolandığı yerlerdir.

Ette, karaciğerde, böbrekte, deniz ürünlerinde, sütte, deniz yosunlarında ve az miktarda da olsa ıspanakta, lahanada, salatada, pancarda ve incirde görülür. Aynı zamanda sigara dumanında da kobalt vardır (Kendrick ve ark., 1992).

Pankreastaki miktarı fazladır. İnsülinin ve bazı enzimlerin sentezinde yer alır (Anonim 1-(08.12.2014)

1.2.5. Manganez (Mn)

Atom numarası 25 olan Mn, 1774 yılında Johann Gahn tarafından keşfedilmiştir. Adını latince magnet 'ten (mıknatıs) alır. Periyodik tabloda 7. Grupta bulunur. Gri metal rengindedir (Anonim,2 (08.12.2014))

Manganez, canlılar için esansiyel bir iz elementtir. Hekzokinaz, superoksit dismutaz, ksantin oksidaz, alkalen fosfataz, hidrolazlar, dekarboksilazlar ve transferazlar gibi çeşitli enzimlerin kofaktörü olarak görev yapar. Vücutta yağ, karbonhidrat, protein ve nükleik asitlerin metabolizmasında görev almaktadır (Karagül ve ark.2000; Barceloux, 1999).

Oligosakkaritlerin, glikoproteinlerin ve proteoglikanların biyosentezinde görevli bir enzim olan glikoziltransferaz aktivitesinde gerekli bir kofaktördür (Karagül ve ark.,2000).

Manganez başlıca karaciğer, pankreas, böbrek ve iskelette bulunur (Karagül ve ark.,2000; Basoglu ve ark.,2004).

Vücutta protein sentezinde, sindirim olaylarında ve besinlerden enerji elde etmede görev alan bazı minerallerde bulunan önemli bir elementtir. Yeterli alınmaması durumunda sürekli yorgunluk, hafızada problemler, kısırlık, kilo kaybı, özellikle çocuklarda ve bebeklerde büyümenin yavaşlaması gibi semptomlar meydana gelir. Manganez bitkiler açısından da önemlidir ve günümüz tarım sektöründe kullanılan gübrelere bulunur (Anonim,3 (08.12.2014))

1.2.6. Selenyum (Se)

Atom numarası 34, kütle numarası 78.96 olan, periyodik cetvelde 4. periyotta yer alan 6A grubu elementidir. Bileşiklerinde -2 , $+4$ ve $+6$ değerliklerini alır (Sevgican, 1977).

Hücreleri koruyan antioksidan mekanizmada kilit mineral olan ve Yunanca 'ay' anlamına gelen selenyum 1817 yılında Berzelius tarafından İsveç'te keşfedilmiştir (Kim ve ark., 2003; Kieliszek ve ark., 2012).

Yapılan ilk çalışmalarda selenyumun glutatyon peroksidaz enziminin yapısında keşfedilmesi, yiyeceklerdeki ve sağıktaki öneminin anlaşılması açısından bir başlangıç teşkil etmiştir (Kaneko, 1989; Çakır, 2007).

Selenyumun sitozolik enzim olan GSH-Px teki rolü ilk olarak 1973'te belirlenmiştir. Glutatyon peroksidaz veya diğer adıyla GSH-Px, hücre zarının bütünlüğünün bozulmasını engelleyici önemli görevler üstlenir (Eriksson, 2001).

Selenyumun antioksidan özelliği vardır. Kan hücrelerinin kromozomlarında hasar meydana gelmesini önler. Hücrelerin yani dokuların yaşlanma süresini uzatma etkisi vardır (Steven McCarty, 1994). Se ve vitamin E antioksidan özelliklerinden dolayı birbirlerini destekleyici yönde davranırlar. Bu etkisine rağmen vücuttaki toplam Se değeri 1 mg' dan azdır. Bağırsaklardan emilimi % 60 oranındadır ve dalak, böbrek ve pankreasta bulunur (Kessler, 1992).

Antioksidanların kanser ve kalp hastalıklarını önleyici etkisinin belirlenmesiyle, selenyum son yıllarda önemli hale gelmiştir (Zemmel, 1936; Shaknov, 1954). Selenyum proteinleri ve diğer selenyum metabolitleri bağışıklık fonksiyonları ve kanser riskini azaltmaktadır (Tinggi, 2003).

Selenyum insanlar ve hayvanlar için önemli bir iz elementtir (Combs, 1986).

Selenyumda aşırı doz veya selenyum zehirlenmesi, mide bulantısı, kusma, sinirlilik, saç ve tırnak kaybına neden olabilir. Selenyumun az alınması, kalp rahatsızlıkları, zayıf immün sistemi, kas zayıflığı ve yorgunluğuna yol açabilir. Selenyum eksikliği genelde vücutta tek olarak bir rahatsızlığa neden olmaz ama vücut bu yüzden bulaşıcı hastalıklara karşı daha hassas hale gelebilir (Anonim 6-Erişim Tarihi: 08.12.2014).

1.2.7. Krom (Cr)

Periyodik çizelgede IV B grubunda bulunur. Gümüş beyazı renginde, sert, ancak kolay kırılabilen bir metaldir. Atom numarası 24 ,atom ağırlığı 51.996' dır. Değeriği +3 olan bir geçiş elementidir (Erdik ve Sakarya., 2002).

Organizmada lipid ve protein sentezi, nükleik asitlerin yapısal bütünlüğünün sağlanması ve bazı enzimlerin aktivasyonu dahil bir çok fonksiyona sahiptir (Underwood, 1999; Pechova, 2007; Uyanık, 2001).

Çesitli besin maddelerinin Cr içeriklerinin farklı olduğu ve çok az besin maddesinin yeterli düzeyde Cr içerdiği belirlenmiştir. Maya, tahıl taneleri ve baklagillerin Cr içeriği yüksek iken diğer gıda maddelerinin Cr içerikleri düşüktür (Underwood, 1999).

Eksiklik belirtisi olarak, kilo kaybı, periferik sinir hastalığı ve diyabet benzeri durumlar görülür. Konsantre olamama durumları ve aşırı sinirlenme hali de meydana getirir. Ayrıca huzursuz olma, yorgun olma, damar sertliği görülme durumunun ve kilo alımının artması görülebilir (Onat ve Emerk, 1995).

1.3. Mineraller

Vücutun sentezleyemediği inorganik maddeler olan mineraller, vitaminler ile birlikte görev alarak vücudun en fazla gereksinim duyduğu bölgelere etkili bir biçimde ulaşmalarını sağlarlar.

1.3.1. Potasyum (K)

Periyodik cetvelde 1 A grubunda bulunan kimyasal elementtir. Atom ağırlığı 39.0983, atom numarası 19' dur. ⁺¹ değerlik alır (Erdik ve Sarıkaya., 2002).

Bitkiler azottan sonra en fazla potasyuma gereksinim duyarlar (Güzel ve ark., 2002).

Potasyum bitkilerde enzimlerin aktif hale gelmeleri, protein sentezi, fotosentez, fotosentez ürünlerinin taşınması, hücrelerin büyümesi, bitkide su dengesi gibi birçok görevi vardır (Kaçar ve Katkat 1998; Güneş ve ark., 2000).

K, vücudun protein ve karbonhidrat metabolizmasında etkili bir rol oynayan önemli bir mineraldir. Müsküler kontrol için esansiyeldir (Rajurkar ve Pardeshi, 1997).

Pirüvat kinaz, karbamoil fosfat sentetaz gibi bazı enzim reaksiyonlarında aktivatör rolü vardır. Diüretik etkisi de önemlidir. Başlıca fonksiyonlarından biri kas aktivitesi ve özellikle kalp kası üzerine etkisidir (Üstdal ve ark., 1991; Rajurkar ve Pardeshi, 1997).

Potasyum başta et ve meyveler olmak üzere, hayvansal besinlerde oldukça yaygındır (Üstdal ve ark., 1991).

Potasyum, vücuttan böbrekten ve ter yoluyla atılır (Üstdal ve ark., 1991). Yetersizliğinde ödem, kan şekerinin düşmesi, cildin fazla kuruması, akne, ishal, kabızlık, anlama zorluğu, sinirlilik, terlemeler, kalpte ritim düzensizliği, gelişme bozukluğu, bulantı, kusma, kolesterol artışı, baş ağrısı, yorgunluk görülür.

1.3.2. Kalsiyum (Ca)

Periyodik çizelgede II A grubunda bulunur. Toprak-alkali metallere biridir ve dünyada en fazla bulunan 5. elementtir. Atom numarası 20, atom ağırlığı 40.08' dir.

Vücutta bulunan toplam kalsiyum miktarı yaklaşık 1000-1200 g' dir.

Diyetle alınan kalsiyumun kullanılmasında D vitamini önemlidir. Böbrekte D vitaminin hidrosilasyonu ile oluşan 1,25 dihidroksi vitamin D, kalsiyum bağlayan proteinin sentezini uyararak kalsiyum emilimini artırır (Onat, 2006; Aksoy, 2000).

Kalsiyum iyonları başlıca kemik dokusunun yapısına girer. Ayrıca kanın pıhtılaşmasında, kas kontraksiyonlarında, membran, sinir iletiminde, bazı enzimlerin aktivasyonunda, enerji metabolizmasında ve ayrıca sekonder olarak da bir çok hormonun regülasyonunda görev alır (Turgut; 2000; Gül, 2006).

En zengin doğal kalsiyum kaynağı süt ve süt ürünleridir. Günlük gereksinim 800-1200 mg' dir. İskeletin hızlı gelişmesinden dolayı ergenlik boyunca kalsiyum gereksinimi en fazladır. İskelet gelişimi oranının yaşa bağlı olarak değişmesi, kalsiyum metabolizmasını da değiştirir (Matkovic, 1991; Matkovic ve Heaney, 1992).

Kalsiyum, süt ve türevlerinde, pekmezde, susamda, fındıkta, fıstıkta, yeşil yapraklı sebzelerde, kuru baklagillerde ve kuru meyvelerde bulunur (Baysal, 2009).

Kalsiyum vücudumuzda en çok bulunan minerallerdendir. Vücuttaki kalsiyumun en fazla bulunma oranı % 99 olarak kemik ve dişlerde dir. Geri kalanı ise yumuşak dokular ve vücut sıvılarında bulunur. Kalsiyum kemik ve dişlerin gelişimi ve sağlığının korunmasında, kas kasılması, sinir uyarı iletimi, iyon transportu ve sinyallerin membranda iletimini sağlar. Kan kalsiyumunun düşmesi kalp spazmı, yükselmesi kalp ve solunum yetmezliğine neden olur. Kanda bulunan kalsiyum ayrıca kanın pıhtılaşma faktörü için önemlidir (Baysal, 2009; Vaskonen, 2003).

1.3.3. Magnezyum (Mg)

Atom numarası 12, atom ağırlığı 24,32' dir. Periyodik cetvelin 2A grubunda bulunur ve bileşiklerinde +2 değerlik alırlar (Erdik ve Sarıkaya, 2002).

Yetişkin bir insan vücudu 21-28 g magnezyum içerir. Bunun % 60' ı kemikte, % 20' si iskelet kasında, % 19' u diğer hücrelerde ve sadece % 1' i ekstrasellüler boşlukta bulunur (Ryan, 1991; Saris ve ark., 2000).

Magnezyum, glukoz kullanımı, yağ, protein ve nükleik asit sentezi, ATP metabolizması, kas kasılması ve bazı membran taşıma sistemleri gibi 300' den fazla enzimatik reaksiyonda görev alırlar (Sürücüoğlu, 1992; Kocaoğlu ve Karan, 1989; Tosiello, 1996; White ve Campbell, 1993).

Hücre büyümesi ve membran yapısının düzenlenmesi, yaraların iyileşmesi, nöromusküler iletim, miyokard aktivitesi gibi birçok fizyolojik ve biyokimyasal olayda görev alır. Ayrıca kalpte adenil siklaz ve Na-K-ATPaz' ın fonksiyonlarına yardımcı olmaktadır (Sürücüoğlu, 1992; Akyüz ve ark., 1993; Kocaoğlu ve Karan, 1989; Ryan, 1991).

Mg, normal beyin fonksiyonu için de önemlidir. Hücre membranlarından Na ve K' nın taşınmasında önemli bir rol oynar (Akyüz ve ark., 1993).

Yeşil yapraklı bitkilerin çoğunda, tahıl ürünlerinde, balıkta, cevizde, ayçiçeğinde, kakaoda, taze fasulyede, bezelyede ve kuşkonmazda, ette, hububatta ve fındıkta fazla miktarda Mg bulunur. Ayrıca, içilen ve pişirme işleminde kullanılan su ile alınan Mg' un daha iyi ve daha hızlı emilebileceği belirtilmektedir (Kocaoğlu ve Karan, 1989; American Diabetes Association, 1992; Ryan, 1991; Saris ve ark., 2000).

Magnezyum yetersizliğinin fiziksel belirtileri hipokalsemi ve hipokalemi ile ilişkilidir. Besinsel Mg yetersizliği kalp hastalığı, kongestif kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm, aritmiler, diyabet ve hipertansiyon patogenezinde önemli bir rol oynar (White ve Campbell, 1993; Saris ve ark., 2000).

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bölümü' nde Haziran 2014– Mart 2015 tarihleri arasında, 14.05.2014 tarihli ve 17 nolu etik kurul kararı ile yürütüldü. Çalışmaya fenilketonüri teşhisi konulan ve tedavi gören 40 hasta alındı. Hastaların 23' ü kız, 17' si erkekti. Hastalarımız fenilalanin düzeylerine göre gruplara ayrıldı. 1. Grup fenilalanin değeri 600 Mmol/L' den büyük (Phe > 600) hastalardan (Hiperfenilalaninemi), 2. Grup fenilalanin değeri 600 Mmol/L' den küçük (Phe < 600) hastalardan (Amino Asit Karışımı verilen) oluşuyordu. Amino asit karışımı, protein ve özellikle Phe' den fakir, mineral bulunmayan bir mamadır. PKU teşhisi konmuş bu hastaların tedavi süresi ömür boyu sürer ancak; prensibi her yaş için aynı olup, mamalar yaşla birlikte değişiklik gösterir. Hastalar kontrole aç karnına ve 2 hafta-3 ay arası sürelerle gelmektedirler. Çalışmamızda her iki grupta da kan serum değerlerine bakıldı.

Çalışma için gönüllü kişilerden oluşan bir kontrol grubu oluşturuldu. Bu grup arterial kan basıncı ve biyokimyasal parametreleri normal olan, ilaca bağımlı olmayan, obez olmayan ve hastalığı bulunmayan 20 kişiden (11 erkek, 9 kız) oluşuyordu. Sağlıklı gönüllülerin yaş, cinsiyet ve kilosu kaydedilerek çalışmaya başlandı. Bu kişilerin yaş ortalaması $8,73 \pm 0,77$ ve BMI ortalamaları ise $16,60 \pm 0,74 \text{ kg/m}^2$ idi.

Fenilketonüri teşhisi konulan, sürekli tedavi gören ve 40 kişiden oluşan hastalardan HFA hasta grubunun yaş ve BMI ortalaması sırasıyla; $7,5 \pm 1,10$, $16,01 \pm 0,27$; AAK verilen hasta grubunun yaş ve BMI ortalaması sırasıyla; $6,44 \pm 1,69$, $15,93 \pm 0,60$ idi.

Çizelge 2.1. Fenilketonürlü hasta ve kontrol grubu özellikleri

	Kontrol	Hasta (HFA Grubu)	Hasta (AAK Grubu)
N	20	20	20
Yaş (yıl) (X \pm SEM)	8.73 ± 0.77	7.50 ± 1.10	6.44 ± 1.69
BMI (kg / m ²) (X \pm SEM)	16.60 ± 0.74	16.01 ± 0.27	15.93 ± 0.60

2.2. Kan Numuneleri

Çalışmayı oluşturan hastalardan, biyokimyasal tüpten 1' er tüp kan alınıp 2.500 rpm' de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlarda aynı anda glukoz, üre, kreatinin, albümin ve total protein ölçümleri yapıldı. Biyokimyasal parametreler, YYÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı' nda Architect CI-16200 (Abbott Diagnostics, Abbott Park IL, USA) marka cihaz kullanılarak, plazma amino asitler ise Aracus Amino asit analizör (membraPure GmbH, Neuendorfstraße 20a; 16761 Hennigsdorf/ Berlin, Germany) ile çalışıldı. Daha sonra yaklaşık olarak 1,5 ml' lik serum, iz element ve mineral, analizi için plastik deiyonize tüplerde -20°C 'de saklandı

2.3. Metot

2.3.1. Cihaz ve malzemeler

1. Aracus Amino acid analyzer (membraPure GmbH, Neuendorfstraße 20a; 16761 Hennigsdorf/ Berlin, Germany)
2. Soğutmalı Santrifüj cihazı (EBA 20 Hettich Zentrifugan)
3. Ayarlanabilir Otomatik Pipetler (200-1000 ml) Eppendorf
4. ICP-OES cihazı (Thermo ICP-OES iCAP 6300 DUO, England)
5. Derin dondurucu (Ultra low temperature freezer)
6. Architect CI-16200 (Abbott Diagnostics, Abbott Park IL, USA)

2.4. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini

Plazma amino asit düzeyleri, Aracus amino asit analizör ile iyon değiştirme kromatografisi metodu kullanılarak ölçüldü.

Biyokimyasal parametrelerin düzeyleri Architect CI-16200 kullanılarak YYÜ Tıp Fakültesi Merkezi Laboratuvar' da analiz edildi.

2.5. İstatistiksel Analizler

Bulguların istatistiksel karşılaştırması One-Way Anova Testi ile yapıldı. Verilerin ortalamaları ve ortalamanın standart hatası ($X \pm SEM$) olarak gösterildi. Birbirleriyle olan korelasyonları Pearson' un korelasyon testi ile hesaplandı. Grup grafikleri, ortalama ve standart hata değerleri ($X \pm SEM$) bulunarak oluşturuldu.

3. BULGULAR

Yapılan bu çalışmada fenilketonüri hastalarından 1. Grup Hiperfenilalaninemi Hasta Grubu (HFA), 2. Grup Amino Asit Karışımı Verilen Hasta Grubu (AAK) ve kontrol gruplarının kan serumlarındaki iz element (Cu, Zn, Fe, Co, Mn, Se, Ni, Pb, Cd, Cr) seviyeleri çizelge 3.1' de, iz elementlerin birbirlerine orantılı durumları çizelge 3.2' de, mineral (K, Ca, Mg) seviyeleri de çizelge 3.3' de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Fenilketonüri hasta ve kontrol grubu bazı iz element (Cu, Zn, Fe, Co, Mn, Se, Ni, Pb, Cd, Cr) bulguları

Genel Parametre	Kontrol (X ± SEM)	Hasta (HFA Grubu) (X ± SEM)	Hasta (AAK Grubu) (X ± SEM)
Cu (µmol/L)	27,03 ± 1,57	27,21 ± 0,63	27,44 ± 1,16
Zn (µmol/L)	23,48 ± 1,35 ^{ab}	17,31 ± 0,88 ^a	18,32 ± 1,04 ^b
Fe (µmol/L)	26,86 ± 0,99	27,81 ± 0,92	27,99 ± 1,03
Co (µmol/L)	0,07 ± 0,01	0,05 ± 0,01 ^c	0,09 ± 0,01 ^c
Mn (µmol/L)	0,14 ± 0,08	0,10 ± 0,06	0,09 ± 0,05
Se (µmol/L)	8,01 ± 0,24 ^{ab}	6,97 ± 0,19 ^b	6,81 ± 0,18 ^a
Ni (µmol/L)	0,86 ± 0,07	1,01 ± 0,07	1,04 ± 0,06
Pb (µmol/L)	0,03 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,05 ± 0,01
Cd (µmol/L)	0,03 ± 0,002 ^c	0,04 ± 0,003 ^c	0,03 ± 0,005
Cr (µmol/L)	1,38 ± 0,09 ^c	1,59 ± 0,05	1,61 ± 0,05 ^c

a : p < 0.001, b : p < 0.01, c : p < 0.05

Çizelge 3.2. Fenilketonüri hasta ve kontrol grubu bazı iz elementlerin oran bulguları

Genel Parametre	Kontrol (X ± SEM)	Hasta (HFA Grubu) (X ± SEM)	Hasta (AAK Grubu) (X ± SEM)
Cu/Zn	1,19 ± 0,07 ^b	1,7 ± 0,11 ^b	1,51 ± 0,09
Zn/Cr	18,63 ± 1,05 ^{aa1}	10,83 ± 0,61 ^a	11,94 ± 0,89 ^{a1}
Cu/Fe	1,04 ± 0,08	1,02 ± 0,06	1,01 ± 0,07
Zn/Se	2,95 ± 0,18	2,65 ± 0,18	2,79 ± 0,16
Fe/Zn	1,22 ± 0,09 ^{cc1}	1,66 ± 0,11 ^{ct1}	1,66 ± 0,09 ^c

a : p < 0.001, b : p < 0.01, c : p < 0.05

Çizelge 3.3. Fenilketonürili hasta ve kontrol grubu bazı mineral (K, Ca, Mg) bulguları

Genel Parametre	Kontrol ($\bar{X} \pm \text{SEM}$)	Hasta (HFA Grubu) ($\bar{X} \pm \text{SEM}$)	Hasta (AAK Grubu) ($\bar{X} \pm \text{SEM}$)
K (mmol/L)	8,97 \pm 0,19 ^{ac}	8,06 \pm 0,14 ^a	8,52 \pm 0,12 ^c
Ca (mmol/L)	2,29 \pm 0,09 ^{ab}	2,03 \pm 0,04 ^b	1,98 \pm 0,04 ^a
Mg (mmol/L)	0,95 \pm 0,03 ^{ab}	0,82 \pm 0,02 ^b	0,82 \pm 0,02 ^a

a : $p < 0.001$, **b** : $p < 0.01$, **c** : $p < 0.05$

Çalışma kapsamında fenilketonüri hastalarından HFA hasta grubu, AAK verilen hasta grubu ve kontrol grubu esansiyel amino asit düzeyleri çizelge 3.4' de, esansiyel olmayan amino asit düzeyleri çizelge 3.5' de ve standart olmayan amino asit düzeyleri de çizelge 3.6' da gösterilmiştir.

Çizelge 3.4. Fenilketonüri hasta ve kontrol grubu esansiyel amino asit bulguları

Genel Parametre	Kontrol (X ± SEM)	Hasta (HFA Grubu) (X ± SEM)	Hasta (AAK Grubu) (X ± SEM)
Histidin (mmol/L)	60,85 ± 4,11	54,88 ± 3,41 ^c	71,57 ± 5,73 ^c
İzolösin (mmol/L)	50,33 ± 3,77	45,98 ± 7,54	67,17 ± 7,88
Lösin (mmol/L)	77,87 ± 4,76	66,73 ± 13,25	110,83 ± 19,42
Valin (mmol/L)	178,67 ± 8,38	162,16 ± 22,26 ^c	245,06 ± 27,76 ^c
Lizin (mmol/L)	108,4 ± 5,93	101,34 ± 13,91	139,56 ± 21,85
Metiyonin (mmol/L)	17,07 ± 1,42	13,18 ± 1,51 ^c	24,33 ± 5,19 ^c
Fenilalanin(mmol/L)	49,87 ± 4,15 ^a	945,61 ± 80,99 ^{aa1}	191,86 ± 32,96 ^{a1}
Treonin (mmol/L)	103,8 ± 8,88	68,35 ± 11,83	106,88 ± 24,35
Triptofan (mmol/L)	20,47 ± 2,15 ^{b1}	19,40 ± 2,56 ^b	36,04 ± 4,72 ^{bb1}

a : p < 0.001, b : p < 0.01, c : p < 0.05

Çizelge 3.5. Fenilketonüri hasta ve kontrol grubu esansiyel olmayan amino asit bulguları

Genel Parametre	Kontrol (X ± SEM)	Hasta (HFA Grubu) (X ± SEM)	Hasta (AAK Grubu) (X ± SEM)
Alanin (mmol/L)	339,2 ± 38,15	262,35 ± 20,48 ^b	436,63 ± 50,05 ^b
Arginin (mmol/L)	65,8 ± 3,89 ^b	43,34 ± 4,27 ^b	60,12 ± 6,16
Asparagin(mmol/L)	27,6 ± 1,91 ^c	28,38 ± 4,28	41,84 ± 5,39 ^c
Aspartik Asit(mmol/L)	4,73 ± 0,29	3,81 ± 0,56 ^c	6,09 ± 0,78 ^c
Sistin (mmol/L)	30,73 ± 2,18 ^{aa1}	14,25 ± 2,53 ^{a1}	12,88 ± 2,42 ^a
Glutamik Asit(mmol/L)	28,2 ± 2,34	27,32 ± 2,66	34,94 ± 3,67
Prolin (mmol/L)	210,87 ± 21,01	132,79 ± 22,96 ^b	274,14 ± 43,21 ^b
Serin (mmol/L)	124,27 ± 6,99	99,38 ± 7,2 ^b	156,50 ± 20,21 ^b
Tirozin (mmol/L)	52,87 ± 4,59	39,27 ± 4,54	54,68 ± 8,40

a : p < 0.001, b : p < 0.01, c : p < 0.05

Çizelge 3.6. Fenilketonürlü hasta ve kontrol grubu standart olmayan amino asit bulguları

Genel Parametre	Kontrol (X ± SEM)	Hasta (HFA Grubu) (X ± SEM)	Hasta (AAK Grubu) (X ± SEM)
1-metilhistidin(mmol/L)	14,53 ± 1,26 ^{c1}	14,06 ± 2,79 ^c	26,97 ± 4,75 ^{cc1}
3-metilhistidin(mmol/L)	9,51 ± 0,92 ^{a1}	8,20 ± 1,29 ^a	16,22 ± 1,27 ^{aa1}
Homosistin (mmol/L)	2,73 ± 0,48	2,64 ± 0,68	3,35 ± 0,42
Hidroksilizin(mmol/L)	5,29 ± 4,41	0,93 ± 0,17	1,17 ± 0,16
Hidroksiprolin(mmol/L)	17,34 ± 2,98	18,59 ± 3,76	22,29 ± 3,77

a : p < 0.001, b : p < 0.01, c : p < 0.05

Çizelge 3.7. Fenilketonürlü hasta ve kontrol grubu hematoloji bulguları

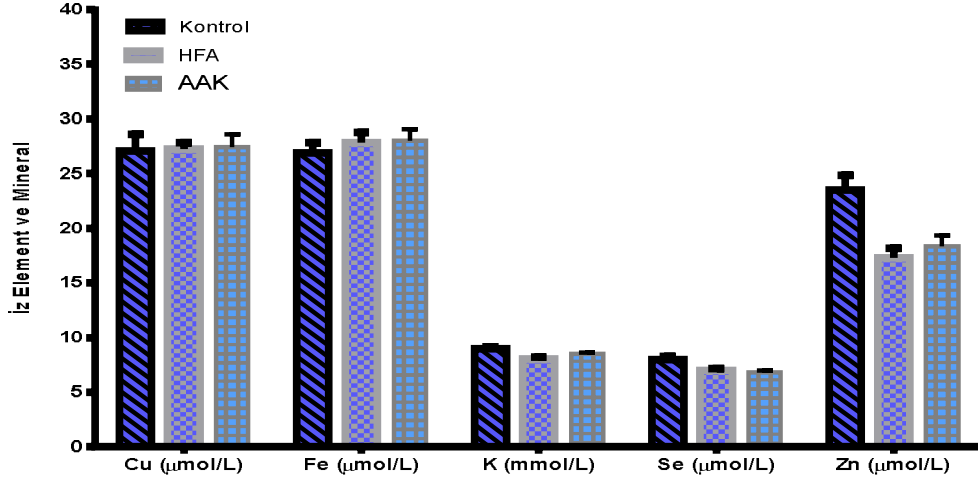
Genel Parametre	Kontrol (X ± SEM)	Hasta (HFA) (X ± SEM)	Hasta (AAK) (X ± SEM)
HCT (%)	39,41 ± 0,59 ^c	37,84 ± 1,56	34,9 ± 1,19 ^c
HGB (g/dl)	13,14 ± 0,19	12,78 ± 0,58	11,78 ± 0,38
MCH	27,12 ± 0,45	27,03 ± 0,95	27,62 ± 0,87
MCV (fL)	81,18 ± 1,17	80,05 ± 2,24	79,38 ± 4,01
MPV (fL)	8,21 ± 0,23	8,25 ± 0,33	7,96 ± 0,35
PDW	15,61 ± 0,49	15,46 ± 0,97	15,29 ± 0,68
PLT (10 ³ mL)	284,24 ± 16,61	338,86 ± 27,23	348,92 ± 34,82
RBC (10 ³ mL)	4,82 ± 0,06 ^c	4,71 ± 0,12	4,32 ± 0,21 ^c
RDW (%)	13,08 ± 0,19	17,36 ± 3,26	13,86 ± 0,28
WBC (10 ³ mL)	6,76 ± 0,36 ^{cc1}	8,98 ± 0,73 ^{cl}	9,38 ± 0,73 ^c

a : p < 0.001, b : p < 0.01, c : p < 0.05

Çizelge 3.8. Fenilketonürlü hasta ve kontrol grubu biyokimyasal parametre bulguları

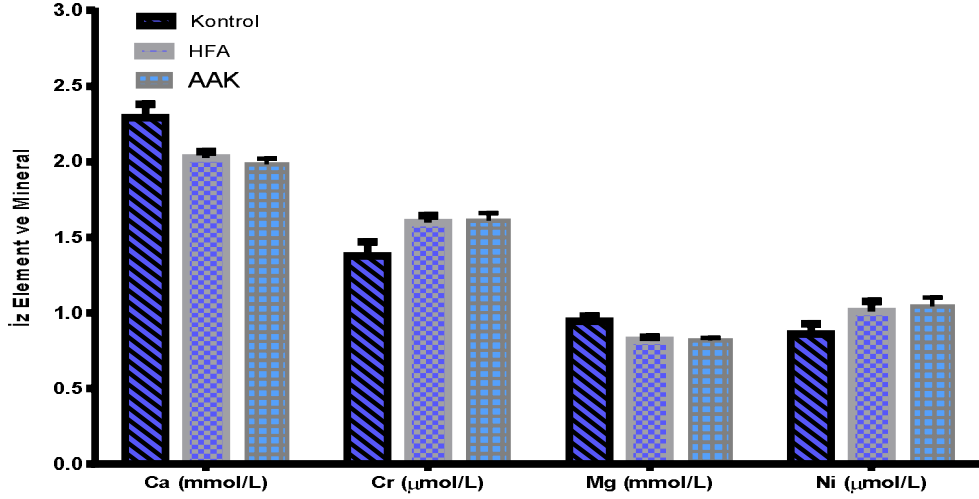
	Kontrol	Hasta (HFA Grubu)	Hasta (AAK Grubu)
ALT (U/L)	28.67 ± 1.12	23.29 ± 2.50	20.42 ± 3.35
AST (U/L)	18.53 ± 1.04 ^{ab}	32.5 ± 2.70 ^b	35 ± 4.26 ^a
Glukoz (mg/dl)	89.93 ± 2.44	88.15 ± 4.63	81 ± 5.13
Kreatinin (mg/dl)	0.47 ± 0.03	0.36 ± 0.03	0.34 ± 0.04

a : p < 0.001, b : p < 0.01



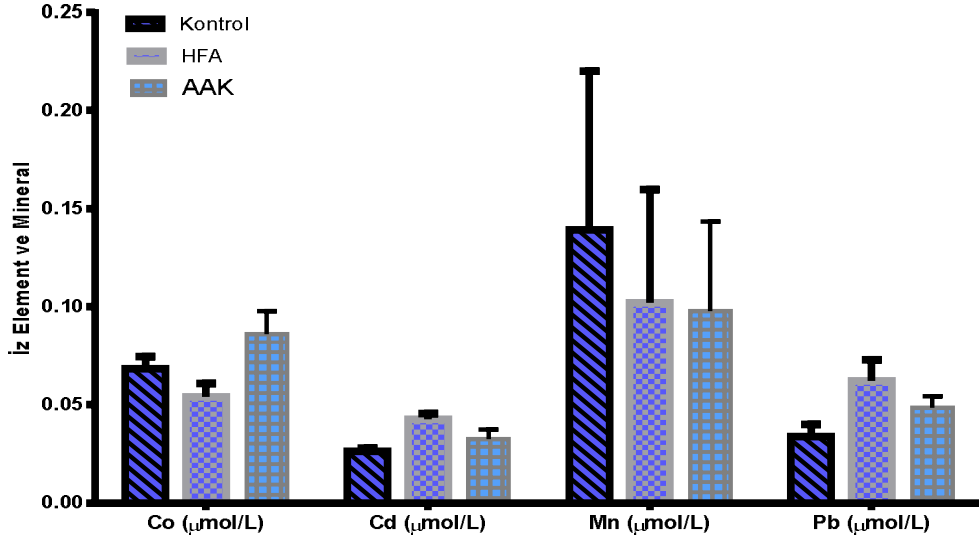
Şekil 3.1. Kontrol, HFA ve AAK verilen hasta gruplarının Cu, Fe, K, Se, Zn ($X \pm SEM$) değerleri

Araştırmaya 20 kontrol ile fenilketonüri teşhisi konulan ve tedavi gören 40 hasta grubu katılmıştır. Kontrol grubu, fenilketonüri hastalarından HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubunun kan serumu Cu düzeyleri sırasıyla; $27,03 \pm 1,57 \mu\text{mol/L}$, $27,21 \pm 0,63 \mu\text{mol/L}$, $27,44 \pm 1,16 \mu\text{mol/L}$; Fe düzeyleri sırasıyla; $26,86 \pm 0,99 \mu\text{mol/L}$, $27,81 \pm 0,92 \mu\text{mol/L}$, $27,99 \pm 1,03 \mu\text{mol/L}$; K düzeyleri sırasıyla $8,97 \pm 0,19 \text{ mmol/L}$, $8,06 \pm 0,14 \text{ mmol/L}$, $8,52 \pm 0,12 \text{ mmol/L}$; Se düzeyleri sırasıyla; $8,01 \pm 0,24 \mu\text{mol/L}$, $6,97 \pm 0,19 \mu\text{mol/L}$, $6,81 \pm 0,18 \mu\text{mol/L}$ ve Zn düzeyleri sırasıyla; $23,48 \pm 1,35 \mu\text{mol/L}$, $17,31 \pm 0,88 \mu\text{mol/L}$, $18,32 \pm 1,04 \mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. Kontrol ve HFA hasta grubu K değerleri arasında ($p < 0,001$) düzeyde azalma belirlendi. Kontrol ve AAK verilen hasta grubu Se değerleri arasında ($p < 0,001$) düzeyde azalma ve Kontrol ve HFA hasta grubu Se değerleri arasında ($p < 0,01$) düzeyde azalma tespit edildi. Kontrol ve HFA hasta grubu Zn değerleri arasında ($p < 0,001$) düzeyde azalma ve Kontrol ve AAK verilen hasta grubu Zn değerleri arasında ($p < 0,01$) düzeyde azalma bulundu (Çizelge 3.1 ve Çizelge 3.3). Kontrol grubu, fenilketonüri hastalarından HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubunun kan serumu Cu ve Fe değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Her iki elementin düzeyi en fazla sırasıyla; AAK verilen hasta grubu, HFA hasta grubu ve kontrol grubu olarak saptandı.



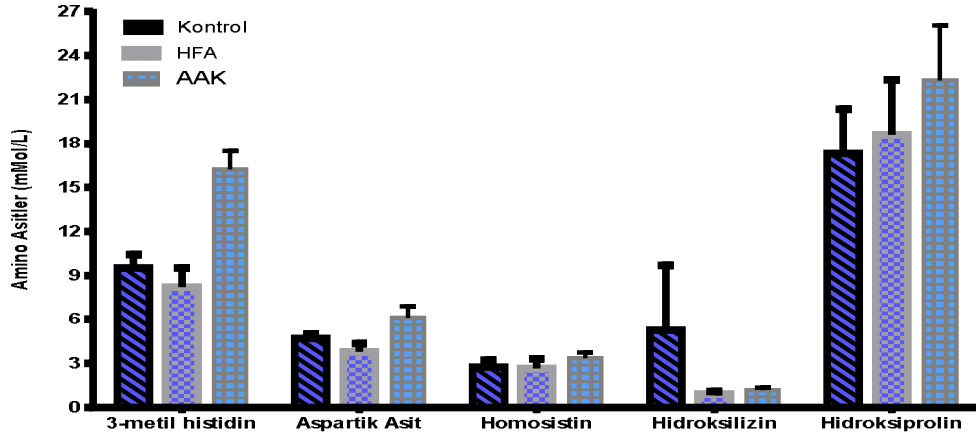
Şekil 3.2. Kontrol, HFA ve AAK verilen hasta gruplarının Ca, Cr, Mg, Ni ($X \pm SEM$) değerleri

Kontrol grubu, fenilketonüri hastalarından HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubunun kan serumu Ca düzeyleri sırasıyla; $2,29 \pm 0,09$ mmol/ L, $2,03 \pm 0,04$ mmol/ L, $1,98 \pm 0,04$ mmol/ L; Cr düzeyleri sırasıyla; $1,38 \pm 0,09$ µmol/ L, $1,59 \pm 0,05$ µmol/ L, $1,61 \pm 0,05$ µmol/ L; Mg düzeyleri sırasıyla; $0,95 \pm 0,03$ mmol/ L, $0,82 \pm 0,02$ mmol/ L, $0,82 \pm 0,02$ mmol/ L; Ni düzeyleri sırasıyla $0,86 \pm 0,06$ µmol/ L, $1,01 \pm 0,07$ µmol/ L, $1,04 \pm 0,06$ µmol/ L olarak saptandı. Kontrol ve AAK verilen hasta grubu Ca değerleri arasında ($p < 0.001$) düzeyde azalma ve Kontrol ve HFA hasta grubu Ca değerleri arasında ($p < 0.01$) düzeyde azalma tespit edildi. Kontrol ve AAK verilen hasta grubu Cr düzeyleri arasında ($p < 0.05$) düzeyde azalma tespit edildi. Kontrol ve AAK verilen hasta grubu Mg değerleri arasında ($p < 0.001$) düzeyde azalma ve Kontrol ve HFA hasta grubu Mg değerleri arasında ($p < 0.01$) düzeyde azalma belirlendi (Çizelge 3.1 ve Çizelge 3.3). Kontrol grubu, fenilketonüri hastalarından HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubunun kan serumu Ni değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$). Ni düzeyi en fazla sırasıyla; AAK verilen hasta grubu, HFA hasta grubu ve kontrol grubu olarak saptandı.



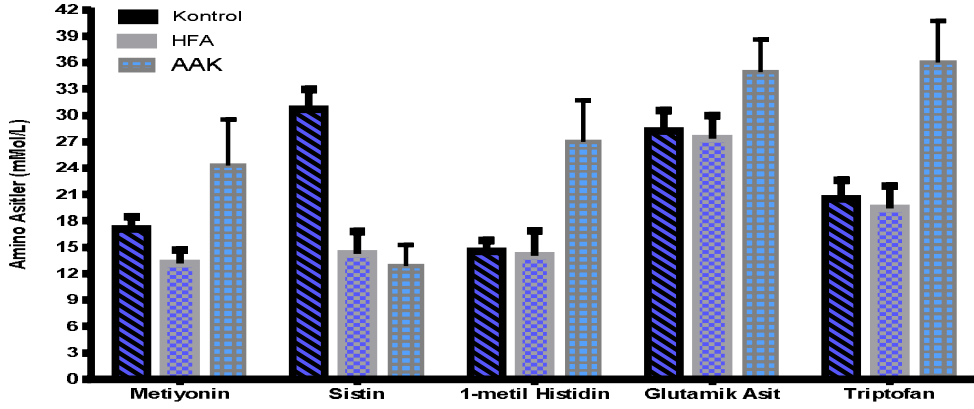
Şekil 3.3. Kontrol, HFA ve AAK verilen hasta gruplarının Co, Cd, Mn, Pb ($X \pm SEM$) değerleri

Kontrol grubu, fenilketonüri hastalarından HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubunun kan serumu Co düzeyleri sırasıyla; $0,07 \pm 0,01 \mu\text{mol/L}$, $0,05 \pm 0,01 \mu\text{mol/L}$, $0,09 \pm 0,01 \mu\text{mol/L}$; Cd düzeyleri sırasıyla; $0,03 \pm 0,002 \mu\text{mol/L}$, $0,04 \pm 0,003 \mu\text{mol/L}$, $0,03 \pm 0,01 \mu\text{mol/L}$; Mn düzeyleri sırasıyla; $0,14 \pm 0,08 \mu\text{mol/L}$, $0,10 \pm 0,06 \mu\text{mol/L}$, $0,09 \pm 0,05 \mu\text{mol/L}$; Pb düzeyleri sırasıyla; $0,03 \pm 0,01 \mu\text{mol/L}$, $0,06 \pm 0,01 \mu\text{mol/L}$, $0,05 \pm 0,01 \mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubu Co düzeyleri arasında ($p < 0,05$) düzeyde artış tespit edildi. Kontrol ve HFA hasta grubu Cd düzeyleri arasında ($p < 0,05$) düzeyde artış belirlendi (Çizelge 3.1). Kontrol grubu, fenilketonüri hastalarından HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubunun kan serumu Mn ve Pb değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Mn düzeyi en fazla sırasıyla; kontrol grubu, HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubu olarak; Pb düzeyi en fazla sırasıyla; HFA hasta grubu, AAK verilen hasta grubu ve kontrol grubu saptandı.



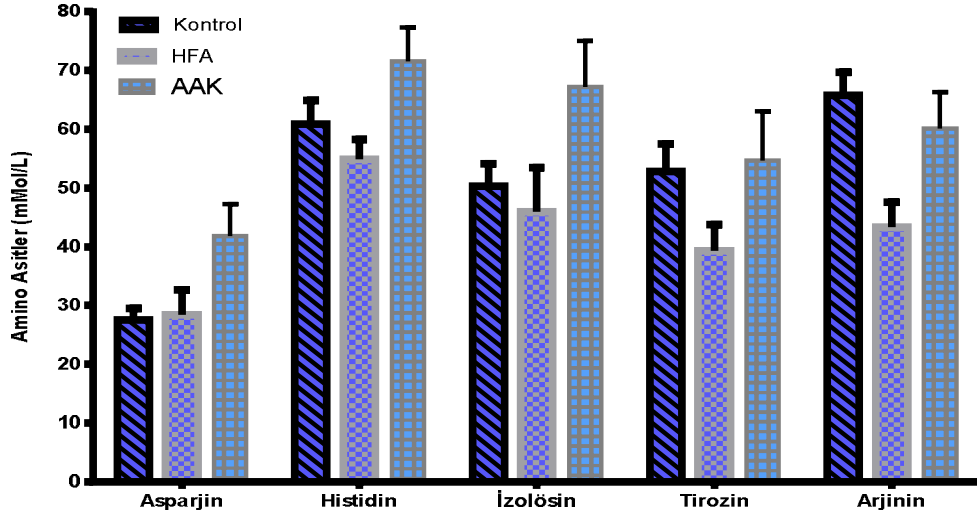
Şekil 3.4. Kontrol, HFA ve AAK verilen hasta gruplarının 3-metil histidin, aspartik asit, homosistin, hidroksilizin, hidroksiprolin ($X \pm SEM$) değerleri

Kontrol grubu, fenilketonüri hastalarından HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubunun kan serumu 3-metil histidin düzeyleri sırasıyla; $9,51 \pm 0,92$, $8,20 \pm 1,29$, $16,22 \pm 1,27$; aspartik asit düzeyleri sırasıyla; $4,73 \pm 0,29$ mmol/L, $3,81 \pm 0,56$ mmol/L, $6,09 \pm 0,78$ mmol/L; homosistin düzeyleri sırasıyla; $2,73 \pm 0,48$ mmol/L, $2,64 \pm 0,68$ mmol/L, $3,35 \pm 0,42$ mmol/L; hidroksilizin düzeyleri sırasıyla; $5,29 \pm 4,41$ mmol/L, $0,93 \pm 0,17$ mmol/L, $1,17 \pm 0,16$ mmol/L; hidroksiprolin düzeyleri sırasıyla; $17,34 \pm 2,98$ mmol/L, $18,59 \pm 3,76$ mmol/L, $22,29 \pm 3,77$ mmol/L olarak saptandı. Kontrol ve AAK verilen hasta grubu 3-metil histidin değerleri arasında ($p < 0,001$) düzeyde artış ve HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubu 3-metil histidin değerleri arasında ($p < 0,001$) düzeyde azalma tespit edildi. HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubu aspartik asit düzeyleri arasında ($p < 0,05$) düzeyde artış bulundu (Çizelge 3.5 ve Çizelge 3.6). Kontrol grubu, fenilketonüri hastalarından HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubunun kan serumu homosistin, hidroksilizin, hidroksiprolin değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Homosistin düzeyi en fazla sırasıyla; AAK verilen hasta grubu, kontrol grubu ve HFA hasta grubu olarak; hidroksilizin düzeyi en fazla sırasıyla; kontrol grubu, AAK verilen hasta grubu ve HFA hasta grubu olarak; hidroksiprolin düzeyi en fazla sırasıyla; AAK verilen hasta grubu, HFA hasta grubu ve kontrol grubu saptandı.



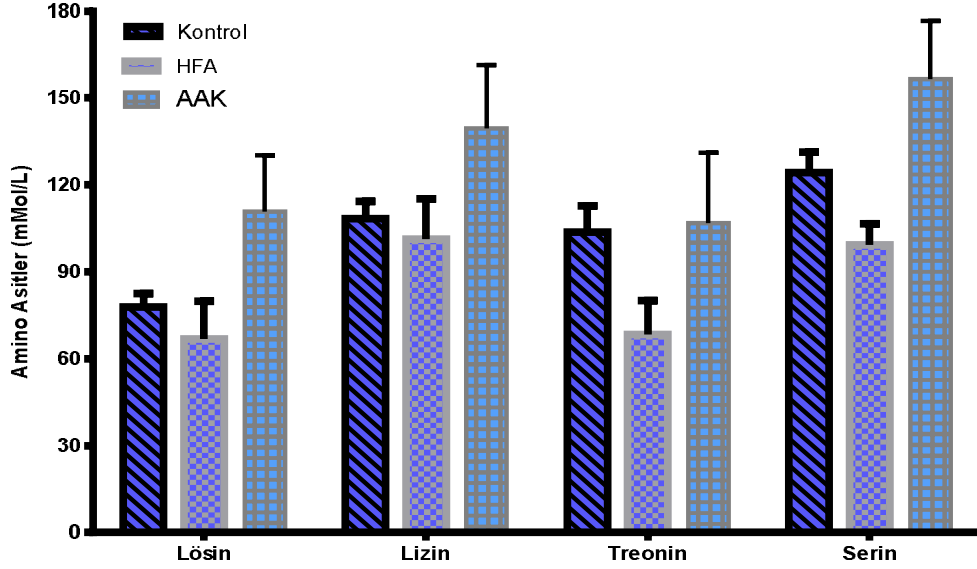
Şekil 3.5. Kontrol, HFA ve AAK verilen hasta gruplarının metiyonin, sistin, 1-metil histidin, glutamik asit, triptofan ($X \pm SEM$) değerleri

Kontrol grubu, fenilketonüri hastalarından HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubunun kan serumu metiyonin düzeyleri sırasıyla; $17,07 \pm 1,42$ mmol/L, $13,18 \pm 1,51$ mmol/L, $24,33 \pm 5,19$ mmol/L; sistin düzeyleri sırasıyla; $30,73 \pm 2,18$ mmol/L, $14,25 \pm 2,53$ mmol/L, $12,88 \pm 2,42$ mmol/L; 1-metil histidin düzeyleri sırasıyla; $14,53 \pm 1,26$, $14,06 \pm 2,79$, $26,97 \pm 4,75$; glutamik asit düzeyleri sırasıyla; $28,2 \pm 2,34$ mmol/L, $27,32 \pm 2,66$ mmol/L, $34,94 \pm 3,67$ mmol/L; triptofan düzeyleri sırasıyla; $20,47 \pm 2,15$ mmol/L, $19,40 \pm 2,56$ mmol/L, $36,04 \pm 4,72$ mmol/L olarak saptandı. HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubu metiyonin düzeyleri arasında ($p < 0,05$) düzeyde artış tespit edildi. Kontrol ve HFA hasta grubu sistin düzeyleri arasında ($p < 0,001$) düzeyde azalma ve HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubu sistin değerleri arasında ($p < 0,001$) düzeyde azalma tespit edildi. Kontrol ve AAK verilen hasta grubu 1-metil histidin düzeyleri arasında ($p < 0,05$) düzeyde artış ve HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubu 1-metil histidin değerleri arasında ($p < 0,05$) düzeyde artış tespit edildi. Kontrol ve HFA hasta grubu triptofan düzeyleri arasında ($p < 0,01$) düzeyde azalma ve HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubu triptofan değerleri arasında ($p < 0,01$) düzeyde artış belirlendi (Çizelge 3.4, Çizelge 3.5 ve Çizelge 3.6). Kontrol grubu, fenilketonüri hastalarından HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubunun kan serumu glutamik asit değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Glu düzeyi en fazla sırasıyla; AAK verilen hasta grubu, kontrol grubu ve HFA hasta grubu olarak saptandı.



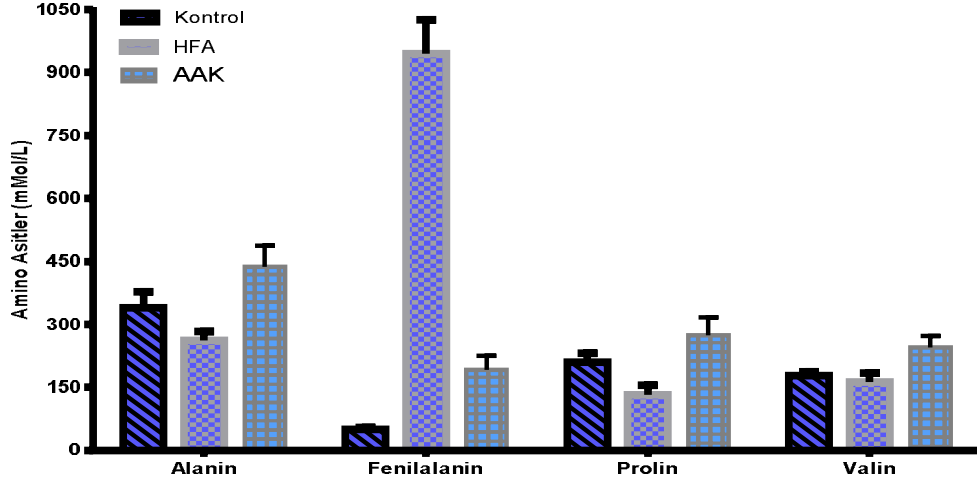
Şekil 3.6. Kontrol, HFA ve AAK verilen hasta gruplarının asparagin, histidin, izolösün, tirozin, arginin ($X \pm SEM$) değerleri

Kontrol grubu, fenilketonüri hastalarından HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubunun kan serumu asparagin düzeyleri sırasıyla; $27,6 \pm 1,91$ mmol/L, $28,38 \pm 4,28$ mmol/L, $41,84 \pm 5,39$ mmol/L; histidin düzeyleri sırasıyla; $60,85 \pm 4,11$ mmol/L, $54,88 \pm 3,41$ mmol/L, $71,57 \pm 5,73$ mmol/L; izolösün düzeyleri sırasıyla; $50,33 \pm 3,77$ mmol/L, $45,98 \pm 7,54$ mmol/L, $67,17 \pm 7,88$ mmol/L; tirozin düzeyleri sırasıyla; $52,87 \pm 4,59$ mmol/L, $39,27 \pm 4,54$ mmol/L, $54,68 \pm 8,40$ mmol/L; arginin düzeyleri sırasıyla; $65,8 \pm 3,89$ mmol/L, $43,34 \pm 4,27$ mmol/L, $60,12 \pm 6,16$ mmol/L olarak saptandı. Kontrol ve AAK verilen hasta grubu asparagin düzeyleri arasında ($p < 0,05$) düzeyde artış tespit edildi. HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubu histidin değerleri arasında ($p < 0,05$) düzeyde artış bulundu. Kontrol ve HFA hasta grubu arginin düzeyleri arasında ($p < 0,01$) düzeyde azalma belirlendi (Çizelge 3.4 ve Çizelge 3.5). Kontrol grubu, fenilketonüri hastalarından HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubunun kan serumu izolösün ve tirozin değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Her iki amino asit düzeyi en fazla sırasıyla; AAK verilen hasta grubu, kontrol grubu ve HFA hasta grubu olarak saptandı.



Şekil 3.7. Kontrol, HFA ve AAK verilen hasta gruplarının lösın, lizin, treonin, serin ($X \pm SEM$) değerleri

Kontrol grubu, fenilketonüri hastalarından HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubunun kan serumu lösın düzeyleri sırasıyla; $77,87 \pm 4,76$ mmol/L, $66,73 \pm 13,25$ mmol/L, $110,83 \pm 19,42$ mmol/L; lizin düzeyleri sırasıyla; $108,4 \pm 5,93$ mmol/L, $101,34 \pm 13,91$ mmol/L, $139,56 \pm 21,85$ mmol/L; treonin düzeyleri sırasıyla; $103,8 \pm 8,88$ mmol/L, $68,35 \pm 11,83$ mmol/L, $106,88 \pm 24,35$ mmol/L; serin düzeyleri sırasıyla; $124,27 \pm 6,99$ mmol/L, $99,38 \pm 7,2$ mmol/L, $156,49 \pm 20,21$ mmol/L olarak saptandı. HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubu serin değerleri arasında ($p < 0,01$) düzeyde artış tespit edildi (Çizelge 3.4 ve Çizelge 3.5). Kontrol grubu, fenilketonüri hastalarından HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubunun kan serumu lösın, lizin ve treonin değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Her üç amino asit düzeyi en fazla sırasıyla; AAK verilen hasta grubu, kontrol grubu ve HFA hasta grubu olarak saptandı.



Şekil 3.8. Kontrol, HFA ve AAK verilen hasta gruplarının alanin, fenilalanin, prolin, valin ($X \pm SEM$) değerleri

Kontrol grubu, fenilketonüri hastalarından HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubunun kan serumu alanin düzeyleri sırasıyla; $339,2 \pm 38,15$ mmol/L, $262,35 \pm 20,48$ mmol/L, $436,63 \pm 50,05$ mmol/L; fenilalanin düzeyleri sırasıyla; $49,87 \pm 4,15$ mmol/L, $945,61 \pm 80,99$ mmol/L, $191,86 \pm 32,96$ mmol/L; prolin düzeyleri sırasıyla; $210,87 \pm 21,01$ mmol/L, $132,79 \pm 22,96$ mmol/L, $274,14 \pm 43,21$ mmol/L; valin düzeyleri sırasıyla; $178,67 \pm 8,38$ mmol/L, $162,16 \pm 22,26$ mmol/L, $245,06 \pm 27,76$ mmol/L olarak saptandı. HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubu alanin değerleri arasında ($p < 0.01$) düzeyde artış tespit edildi. Kontrol ve HFA hasta grubu fenilalanin düzeyleri arasında ($p < 0.001$) düzeyde artış ve HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubu fenilalanin değerleri arasında ($p < 0.001$) düzeyde azalma tespit edildi. HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubu prolin değerleri arasında ($p < 0.01$) düzeyde artış bulundu. HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubu valin değerleri arasında ($p < 0.05$) düzeyde artış belirlendi (Çizelge 3.4 ve Çizelge 3.5).

Çizelge 3.9. HFA hasta grubunda parametreler arasındaki ilişkiler

	Parametre	R	p
HFA	K- Cr	r= -0,469	p=0,032
	K-Alanin	r = 0.646	p = 0.013
	K-Hidroksiprolin	r = 0.608	p = 0.021
	K-İzolösin	r = 0.617	p = 0.019
	Mg-Ca	r = 0.791	p= 0,000
	Mg-Fenilalanin	r = -0.591	p = 0.026
	Fe- Glutamik Asit	r = 0.560	p = 0.037
	Cr-İzolösin	r = -0.644	p = 0.032
	Mn-Sistin	r = -0.563	p = 0.036
	Zn-3-metil histidin	r = -0.597	p = 0.040
	Alanin-1-metil histidin	r = 0.562	p = 0.046
	Alanin-Lösin	r = 0.792	p = 0.001
	Alanin-Metiyonin	r = 0.765	p = 0.001
	Alanin-Prolin	r = 0.874	p = 0.000
	Alanin-Serin	r = 0.684	p = 0.007
	Alanin-Treonin	r = 0.822	p = 0.000
	Alanin-Triptofan	r = 0.578	p = 0.030
	Alanin-Valin	r = 0.783	p = 0.001
	İzolösin-1-metil histidin	r = 0.570	p = 0.042
	İzolösin-Alanin	r = 0.908	p = 0.000
	İzolösin-Histidin	r = 0.746	p = 0.002
	İzolösin-Lösin	r = 0.913	p = 0.000
	İzolösin-Metiyonin	r = 0.927	p = 0.000
	İzolösin-Prolin	r = 0.873	p = 0.000
	İzolösin-Serin	r = 0.679	p = 0.008
	İzolösin-Tirozin	r = 0.675	p = 0.008
	İzolösin-Treonin	r = 0.726	p = 0.003
	İzolösin-Triptofan	r = 0.749	p = 0.002
	İzolösin-Valin	r = 0.883	p = 0.000
	Histidin-Alanin	r = 0.733	p = 0.003
	Histidin-Lösin	r = 0.811	p = 0.000
	Histidin-Metiyonin	r = 0.722	p = 0.004
Histidin-Prolin	r = 0.724	p = 0.003	
Histidin-Serin	r = 0.590	p = 0.027	

HFA

Histidin-Treonin	r = 0.566	p = 0.035
Histidin-Triptofan	r = 0.712	p = 0.004
Histidin-Valin	r = 0.622	p = 0.017
Hidroksiprolin-Alanin	r = 0.689	p = 0.006
Hidroksiprolin-Histidin	r = 0.815	p = 0.000
Hidroksiprolin-İzolösin	r = 0.659	p = 0.010
Hidroksiprolin-Lösin	r = 0.628	p = 0.016
Hidroksiprolin-Metiyonin	r = 0.560	p = 0.037
Hidroksiprolin-Prolin	r = 0.658	p = 0.011
Hidroksiprolin-Serin	r = 0.717	p = 0.004
Hidroksiprolin-Triptofan	r = 0.636	p = 0.014
1-metil histidin-Lösin	r = 0.592	p = 0.033
1-metil histidin-Metiyonin	r = 0.578	p = 0.038
1-metil histidin-Valin	r = 0.691	p = 0.009
Arginin-Tirozin	r = 0.586	p = 0.028
Lösin-Metiyonin	r = 0.935	p = 0.000
Lösin-Prolin	r = 0.798	p = 0.001
Metiyonin-Prolin	r = 0.795	p = 0.001
Serin-Lösin	r = 0.536	p = 0.048
Serin-Metiyonin	r = 0.623	p = 0.017
Serin-Prolin	r = 0.750	p = 0.002
Tirozin-Lösin	r = 0.749	p = 0.002
Tirozin-Metiyonin	r = 0.715	p = 0.004
Tirozin-Prolin	r = 0.666	p = 0.009
Tirozin-Triptofan	r = 0.618	p = 0.018
Treonin-Lösin	r = 0.728	p = 0.003
Treonin-Metiyonin	r = 0.651	p = 0.012
Treonin-Prolin	r = 0.826	p = 0.000
Treonin-Triptofan	r = 0.587	p = 0.027
Triptofan-Lösin	r = 0.790	p = 0.001
Triptofan-Metiyonin	r = 0.722	p = 0.004
Triptofan-Prolin	r = 0.723	p = 0.003

HFA	Valin-Lösin	r = 0.905	p = 0.000
	Valin-Metiyonin	r = 0.885	p = 0.000
	Valin-Prolin	r = 0.791	p = 0.001
	Valin-Serin	r = 0.568	p = 0.034
	Valin-Tirozin	r = 0.837	p = 0.000
	Valin-Treonin	r = 0.745	p = 0.002
	Valin-Triptofan	r = 0.663	p = 0.010

Çizelge 3.9’da görüldüğü gibi fenilketonüri hastalarından 20 kişiden oluşan HFA hasta grubunda Mg-Ca, İzolösin-Alanin, Hidroksiprolin-Histidin, Alanin-Prolin, Histidin-Lösin, İzolösin-Lösin, İzolösin-Metiyonin, İzolösin-Prolin, Alanin-Treonin, İzolösin-Valin, Lösin-Metiyonin, Treonin-Prolin, Valin-Lösin, Valin-Metiyonin ve Valin-Tirozin arasında istatistiksel olarak ($p < 0.001$) düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Histidin-Alanin, Hidroksiprolin-Alanin, İzolösin-Histidin, Alanin-Lösin, Alanin-Metiyonin, Histidin-Metiyonin, Histidin-Prolin, Alanin-Serin, Histidin-Triptofan, Hidroksiprolin-Serin, İzolösin-Serin, İzolösin-Tirozin, İzolösin-Treonin, İzolösin-Triptofan, 1-metil histidin-Valin, Alanin-Valin, Lösin-Prolin, Metiyonin-Prolin, Serin-Prolin, Tirozin-Lösin, Tirozin-Metiyonin, Tirozin-Prolin, Treonin-Lösin, Triptofan-Lösin, Triptofan-Metiyonin, Triptofan-Prolin, Valin-Prolin ve Valin-Treonin arasında istatistiksel olarak ($p < 0.01$) düzeyde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

K-Cr, K-Alanin, Mg-Fenilalanin, Fe-Glutamik asit, Cr-İzolösin, K-Hidroksiprolin, K-İzolösin, Mn-Sistin, Zn-3-metil histidin, Alanin-1-metil histidin, İzolösin-1-metil histidin, 1-metil histidin-Lösin, 1-metil histidin-Metiyonin, Hidroksiprolin-İzolösin, Hidroksiprolin-Lösin, Hidroksiprolin-Metiyonin, Hidroksiprolin-Prolin, Alanin-Triptofan, Arginin-Tirozin, Histidin-Serin, Histidin-Treonin, Hidroksiprolin-Triptofan, Histidin-Valin, Serin-Lösin, Serin-Metiyonin, Treonin-Metiyonin, Tirozin-Triptofan, Treonin-Triptofan ve Valin-Serin arasında istatistiksel olarak ($p < 0.05$) düzeyde anlamlı bir ilişki belirlenmiştir.

Çizelge 3.10. AAK verilen hasta grubunda parametreler arasındaki ilişkiler

	Parametre	R	p
AAK	Co-Se	r = 0.861	p = 0.001
	Co-1-metil histidin	r = 0.673	p = 0.047
	Co-Aspartik asit	r = 0.766	p = 0.027
	K-Se	r = 0.373	p = 0.025
	Mn-3-metil histidin	r = -0.621	p = 0.031
	Mn-Treonin	r = -0.604	p = 0.049
	Cu-Arginin	r = 0.692	p = 0.027
	Cu-Hidroksiprolin	r = 0.631	p = 0.028
	Fe-Glutamik asit	r = 0.821	p = 0.001
	Fe-Hidroksiprolin	r = 0.606	p = 0.037
	Fe-Lösin	r = -0.534	p = 0.091
	Fe-Valin	r = -0.670	p = 0.024
	Mg-İzolösin	r = -0.606	p = 0.048
	Se-1-metil histidin	r = 0.608	p = 0.036
	Se-Hidroksiprolin	r = 0.825	p = 0.001
	1-metil histidin-3-metil histidin	r = 0.632	p = 0.028
	1-metil histidin-Hidroksiprolin	r = 0.709	p = 0.010
	1-metil histidin-Metiyonin	r = 0.817	p = 0.001
	1-metil histidin-Prolin	r = 0.675	p = 0.016
	1-metil histidin-Serin	r = 0.720	p = 0.008
	1-metil histidin-Treonin	r = 0.783	p = 0.004
	1-metil histidin-Triptofan	r = 0.739	p = 0.006
	Arginin-3-metil histidin	r = 0.702	p = 0.035
	Arginin-Prolin	r = 0.677	p = 0.045
	Arginin-Tirozin	r = 0.780	p = 0.013
	Asparagin-3-metil histidin	r = 0.618	p = 0.043
	Asparagin-Prolin	r = 0.674	p = 0.023
	Histidin-3-metil histidin	r = 0.804	p = 0.005
	Histidin-Alanin	r = 0.693	p = 0.018

AAK

Histidin-Arginin	r = 0.908	p = 0.000
Histidin-Asparagin	r = 0.737	p = 0.023
Histidin-Metiyonin	r = 0.778	p = 0.008
Histidin-Prolin	r = 0.822	p = 0.004
Histidin-Serin	r = 0.801	p = 0.005
Histidin-Treonin	r = 0.698	p = 0.025
Histidin-Triptofan	r = 0.745	p = 0.013
Glutamik asit- Asparagin	r = 0.886	p = 0.000
Homosistin-Fenilalanin	r = 0.847	p = 0.002
Homosistin-Lösin	r = -0.821	p = 0.004
Homosistin-Tirozin	r = -0.692	p = 0.026
Aspartik asit-1-metil histidin	r = 0.730	p = 0.011
3-metil histidin- Metiyonin	r = 0.668	p = 0.018
3-metil histidin-Prolin	r = 0.813	p = 0.001
3-metil histidin-Serin	r = 0.851	p = 0.000
3-metil histidin-Treonin	r = 0.710	p = 0.014
Alanin-Metiyonin	r = 0.748	p = 0.008
Alanin-Prolin	r = 0.728	p = 0.011
Alanin-Serin	r = 0.656	p = 0.028
Alanin-Treonin	r = 0.657	p = 0.028
Alanin-Triptofan	r = 0.825	p = 0.002
Hidroksilizin-İzolösin	r = -0.642	p = 0.045
Metiyonin-Prolin	r = 0.925	p = 0.000
Serin-Metiyonin	r = 0.881	p = 0.000
Serin-Prolin	r = 0.900	p = 0.000
Serin-Triptofan	r = 0.761	p = 0.004
Tirozin-Lösin	r = 0.906	p = 0.000
Treonin-Metiyonin	r = 0.919	p = 0.000
Treonin-Prolin	r = 0.917	p = 0.000
Treonin-Triptofan	r = 0.842	p = 0.001

AAK	Triptofan-Metiyonin	r = 0.937	p = 0.000
	Triptofan-Prolin	r = 0.857	p = 0.000
	Valin-Lösin	r = 0.875	p = 0.000
	Valin-Tirozin	r = 0.940	p = 0.000

Çizelge 3.10' da görüldüğü gibi fenilketonüri hastalarından 20 kişiden oluşan AAK verilen hasta grubunda Glutamik asit-Asparagin, Histidin-Arginin, 3-metil histidin-Serin, Metiyonin-Prolin, Serin-Metiyonin, Serin-Prolin, Tirozin-Lösin, Treonin-Metiyonin, Treonin-Prolin, Triptofan-Metiyonin, Triptofan-Prolin, Valin-Lösin ve Valin-Tirozin arasında istatistiksel olarak ($p < 0.001$) düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Co-Se, Fe-Glutamik asit, Histidin-3-metil histidin, Homosistin-Fenilalanin, Se-Hidroksiprolin, 1-metil histidin-Metiyonin, 3-metil histidin-Prolin, Alanin-Metiyonin, Histidin-Metiyonin, Histidin-Prolin, Homosistin-Lösin, 1-metil histidin-Serin, 1-metil histidin-Treonin, 1-metil histidin-Triptofan, Alanin-Triptofan, Histidin-Serin, Serin-Triptofan ve Treonin-Triptofan, arasında istatistiksel olarak ($p < 0.01$) düzeyde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Co-1-metil histidin, K-Se, Mn-3-metil histidin, Co-Aspartik asit, Cu-Arginin, Cu-Hidroksiprolin, Fe-Hidroksiprolin, Fe-Lösin, Mg-İzolösin, Mn-Treonin, Fe-Valin, Se-1-metil histidin, 1-metil histidin-3-metil histidin, Arginin-3-metil histidin, Asparagin-3-metil histidin, Aspartik asit-1-metil histidin, Histidin-Alanin, Histidin-Asparagin, 1-metil histidin-Hidroksiprolin, 1-metil histidin-Prolin, 3-metil histidin-Metiyonin, Alanin-Prolin, Arginin-Prolin, Asparagin-Prolin, Hidroksilizin-İzolösin, 3-metil histidin-Treonin, Alanin-Serin, Alanin-Treonin, Arginin-Tirozin, Histidin-Treonin, Histidin-Triptofan ve Homosistin-Tirozin arasında istatistiksel olarak ($p < 0.05$) düzeyde anlamlı bir ilişki belirlenmiştir.

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yaklaşık olarak 10.000 çocuktan 1' i, fenilalanini tirozin e dönüştüren enzimatik yolu bozan ve kalıtımla geçen bir hastalık olan PKU' li doğar. Fenilalanin miktarını azaltmak için özel bir diyet tedavisi uygulanır. Bu diyet, PKU belirtilerinin büyümesini önler ve kandaki amino asit konsantrasyonunu kontrol eder (Bickel, 1954).

Hanley' e göre PKU' li bebeklerde büyümenin yavaş olması ve kansızlığın görülmesi bazı mineral ve elementlerin alınmamasından kaynaklanıyordu (Hanley ve ark., 1970). Alexander' a göre de bunların olma nedeni Fe ve diğer element eksikliğiydi (Alexander ve ark., 1974). Normal beslenmede bu iz elementlerin ana kaynağı protein yüklü yiyeceklerdir. Ancak, PKU diyetinde protein alımı kısıtlı olduğu için iz elementlerin eksikliği meydana gelir (Gropper ve ark.1988; Reilly ve ark.1990)

Genel protein alımında fenilalaninin çok fazla artmasından dolayı PKU' li çocuklar, fenilalanin kısıtlı yarı sentetik bir mamayla beslenirler. Tedavide, iz elementlerin absorpsiyonunu etkileyen ve beslenme eksikliğine neden olan bir diyet uygulanır. Bu diyet, bitkisel liflerce zengin, laktoz ve hayvansal proteinlerce fakirdir. Bu nedenle, Mg, K, Cu, Zn gibi iz elementlerin alımı, PKU' li çocuklarda normal çocuklara kıyasla düşüktür (Fisberg ve ark., 1998).

İz elementler insan sağlığında ve hastalığında önemli bir rol oynar. Ayrıca, dokularda ve hücrel görevlerde bulunurlar. Bunlar, mitokondrisel aktivite, membran oluşması, kasların kasılması, sinir iletimi vb. gibi bazı düzenlemelerdir (Agget ve Devis, 1983; Golden, 1982). İz elementler tüm vücut dokularının küçük bir kısmında bulunmalarına rağmen, çoğu hayati işlemler için gereklidir. Biyolojik rolleri, özellikle Cu, Zn, Fe, farklı patolojik durumlarda ve birçok hastalık durumunda göz önüne alınır (Naser, 2009).

Bu çalışmada 20 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile 40 fenilketonüri teşhisi konulan ve tedavi gören hasta çalışma kapsamına alındı. Bu hasta grubu, 20 kişiden oluşan HFA hasta grubu ve 20 kişiden oluşan AAK verilen hasta grubu olmak üzere ikiye bölündü. HFA hasta grubunun yaş ortalaması 7.50 ± 1.10 , AAK verilen hasta grubunun yaş ortalaması 6.44 ± 1.69 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 8.73 ± 0.77 olarak belirlendi (Çizelge 2.1).

4.1. Bakır (Cu) ve Çinko (Zn)

Bakır, karaciğerdeki içeriği yüksektir. Bebekler için bakır, emzirme esnasında alınır. Diğer gıdalar çok az bakır içerir. Anne sütündeki Cu 480 µg/L iken, inek sütünde bu değer 150 µg/L' dir. Cu alımı arttırıldığında Fe ve Zn gibi elementlerin absorpsiyonu azalır. Bu da gençlikte karaciğerde siroza neden olur. Genel hayvan çalışmalarında artan Zn miktarının büyüme ve gelişme esnasında gerekli olduğu gösterilmiştir. Rükbauer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 137 kontrol grubu oluşturmuş ve bu grubu da 1.Grup (1 ay-18 yaş), 2.Grup (18 yaş-75 yaş) olarak ikiye ayırmıştır. Cu ve Zn arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (Rükbauer ve ark., 1996).

Schulpis ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 86 PKU hastasını ve 98 kontrolü incelemişlerdir. Bu 86 PKU hastalarını da A (44 kişi-tam diyet tedavisi) ve B (42 kişi-tedaviye tam uyum yok) grubu olarak ikiye ayırmışlardır. A ve B grubu Cu değerleri arasında ($p<0.001$) ve A ve kontrol grubu Cu değerleri arasında ($p<0.001$) önem saptadılar. A ve B grubu Zn değerleri arasında ($p<0.001$) ve A ve kontrol grubu Zn değerleri arasında ($p<0.001$) önem saptadılar (Schulpis ve ark., 2003).

Barretto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 0-20 yaş arasında 32 PKU hastasıyla çalışmışlardır. Bu hastaları 1 yaş altı, 1-8 yaş arası ve 8 yaş üstü olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır. Cu değerlerini referans aralığında bulmuşlar, Zn değerlerini 1. grup için düşük bulmuşlardır ($p<0.001$) (Barretto ve ark.,2007).

Fisberg ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 31 kontrol ve 42 PKU hastasıyla çalışmışlardır. Bu hastaları ≥ 7 yaş ve $7 >$ yaş olarak ikiye ayırmışlardır. Zn değerini her iki grupta düşük, Cu değerini her iki grup için yüksek belirlemişlerdir (Fisberg ve ark., 1998).

Reilly ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 20 PKU hastası (7 ay-15 yaş) ve 20 kontrol (sağlıklı kardeşleri) ile çalışmışlardır. Cu ve Zn değerleri kontrol grubuyla kıyaslanmış, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır (Reilly ve ark., 1990).

Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de São Paulo da yapılan çalışmada 42 PKU hastası ve 31 kontrol ile çalışılmış, 7-7 yaş üstü için Zn günlük alım miktarını 38.5 ± 9 , 7 yaş altı için 36.6 ± 14 ; 7-7 yaş üstü için Cu günlük alım miktarını

104.1 \pm 31, 7 yaş altı için 85.8 \pm 26 olarak belirlemiştir (Sao Paulo Med J/Rev Paul Med, 1999).

Cabalska ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PKU' li hastaların serum bakır düzeylerinin düşük olduğunu bulmuşlardır (Cabalska ve ark, 1996)

Taylor ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada PKU' li çocukların serum örneklerini incelemişler ve sağlıklı kardeşleri ile karşılaştırmışlardır. PKU' li çocuklarda serum bakır ve çinko değerlerini normalin altında bulmuşlardır (Taylor ve ark, 1984)

Yapılan bu çalışmaya dahil olan fenilketonüri hastalarının kan serumu Zn değerleri incelendiğinde kontrol grubu ve HFA hasta grubu Zn düzeyleri arasında ($p < 0.001$) düzeyde azalma, yine kontrol grubu ve AAK verilen hasta grubu Zn düzeyleri arasında ($p < 0.01$) düzeyde azalma tespit edildi (Çizelge 3.1).

Serum Cu değerleri incelendiğinde ise, kontrol, HFA ve AAK verilen hasta grubu Cu değerleri arasında istatistiksel önem tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Çizelge 3.1).

Bu çalışmada HFA ve AAK verilen hasta grubu serum Zn düzeyleri yukarıda bahsedilen çalışmalarla uyumlu olarak düşük bulunmuştur.

4.2. Selenyum (Se)

Se, yeni doğmuş bebeklerde çocukluğa oranla daha yüksektir. Avrupa ülkelerinde emzirilen bebekler, emzirmeyenlere göre günlük 10 μ g daha az Se alırlar. Rükbauer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 137 kontrol grubu oluşturmuş ve bu grubu da 1.Grup (1 ay-18 yaş), 2.Grup (18 yaş-75 yaş) olarak ikiye ayırmıştır. Se değeri kontrole göre daha düşük bulmuşlardır (Rükbauer ve ark., 1996).

Artuch ve arkadaşlarına göre, Se GSH-Px aktivitesi için önemli bir kofaktördür. PKU hastalarında yetersiz bulunmuştur. Bu nedenle oksidatif zarar artmıştır. Se ilavesi tüm bu aksaklıkların giderilmesinde önemli olduğunu vurgulamışlardır. Yaptıkları çalışmada ise 58 kontrol ve 46 PKU hastasıyla çalışmışlardır. Kıyaslama yapıldığında Se değerini düşük bulmuşlardır (Artuch ve ark.,2003).

Barretto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 0-20 yaş arasında 32 PKU hastasıyla çalışmışlardır. Bu hastaları 1 yaş altı, 1-8 yaş arası ve 8 yaş üstü olmak üzere

3 gruba ayırmışlardır. Se değeri tüm gruplar için de düşük bulunmuştur (Barretto ve ark.,2007).

Reilly ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 20 PKU hastası (7 ay-15 yaş) ve 20 kontrol (kardeş) ile çalışmışlardır. Se değerini normalden düşük bulmuşlardır (Reilly ve ark., 1990).

Wilken ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 15 PKU hastası ve 30 kontrol ile çalışmışlardır. PKU' li hastaların Se değeri normalden düşük bulunmuştur (Wilke ve ark.,1992).

Van Bakel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 24 PKU, 10 HFA hastası ve 42 kontrol grubuyla çalışmışlar, PKU ve HFA hastalarının Se değerleri, kontrol grubuyla kıyaslamışlar ve düşük bulmuşlardır (Van Bakel ve ark., 2000).

Sirtori ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 20 PKU hastası ve 20 kontrol ile çalışmışlardır. Se değerinin normalden daha düşük olduğunu belirlemişlerdir (Sirtori ve ark.,2005)

Sitta ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 18 PKU hastası ve 18 kontrol ile çalışmışlardır. PKU hastalarının Se değerini düşük bulmuşlardır (Sitta ve ark.,2011)

Yapılan bu çalışmaya dahil olan fenilketonüri teşhisi konulan ve tedavi gören hastaların kan serumu Se değerleri incelendiğinde kontrol grubu ve AAK verilen hasta grubu Se düzeyleri arasında ($p<0.001$) düzeyde azalma, yine kontrol grubu ve HFA hasta grubu Se düzeyleri arasında ($p<0.01$) düzeyde azalma tespit edildi (Çizelge 3.1).

Bu çalışmada HFA ve AAK verilen hasta serum Se düzeyleri yukarıda bahsedilen çalışmalarla uyumlu olarak düşük bulunmuştur.

4.3. Demir (Fe)

Fe, kırmızı kan hücrelerinde hemoglobin ile oksijen taşıyan gerekli elementlerden biridir. Ayrıca, hücre solunum mekanizmalarında görev alan katalaz, peroksidaz, sitokrom gibi enzim sistemlerinin yapısında yer alır (İnocent, 2008; Groom ve ark., 2013)

Bebeklerde Fe eksikliği, bağışıklık sistemine zarar verir, aşırısı da karaciğer hasarına yol açar. Yenidoğanda Fe ihtiyacı anne sütüyle karşılanır. 4.-5.ayda dokularda Fe isteği artar ve günlük alım 0.5 mg' dır. Bebeklerde Fe eksikliği yaygındır. Bu da, bebeklerin düşük kiloda doğma riskini arttırır (Molska ve ark.,2014)

Böhles ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 169 PKU hastası ve 57 kontrol ile çalışmışlardır. Hasta Fe değerleri düşük bulunmuştur (Böhles ve ark.,1991).

Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de São Paulo da yapılan çalışmada 42 PKU hastası ve 31 kontrol ile çalışılmış, 7-7 yaş üstü için Fe günlük alım miktarını 94.0 ± 20.7 yaş altı için 72.3 ± 20 belirlemiştir (Sao Paulo Med J/Rev Paul Med ,1999).

Reilly ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 18 PKU ve 2 HFA hastası ve 20 kontrol grubuyla çalışmışlardır. Normal Fe değeri 159 ± 5.2 olarak, PKU hastası Fe değeri 14.2 ± 7.0 olarak belirlemiştir, yani düşük bulmuşlardır (Reilly ve ark.,1990).

Bodley ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yaşları 1-3 arasında olan 22 PKU' li çocuktan 16' sında, yaşları 4-12 olan 25 çocuktan 11' inde serum ferritin değerini normalin altında bulmuşlardır. Bunun Fe eksikliği anemisine ve bilişsel motor yeteneğinin azalmasına neden olabileceğini belirtmişlerdir. PKU' li çocuklarda fazla Phe alımının nörolojik zararı olma riski olduğunu, bunun da Fe' in kullanımında artışa neden olabileceğini söylemişlerdir. Phe ve tirozin değerleriyle beraber serum ferritin değerinin de izlenmesi gerektiğini belirtmişlerdir (Bodley ve ark, 1993).

Yapılan bu çalışmaya dahil olan fenilketonüri teşhisi konulan ve tedavi gören hastaların kan serumu Fe değerleri incelendiğinde kontrol, HFA ve AAK verilen hasta grubu Fe değerleri arasında istatistiksel önem tespit edilmedi ($p>0.05$) (Çizelge 3.1).

4.4. Magnezyum (Mg) ve Kalsiyum (Ca)

Vücudun işler durumunun devamı için Mg gereklidir. Anne sütü 34 mg/ L içerir ve yenidoğanlar için en iyi Mg kaynağıdır. Ziegler' e göre, yenidoğan anne sütünden ortalama 30 mg/gün alır ve 6. ayında bu miktar 40 mg/gün' ulaşır. Mg metabolizması Ca metabolizmasıyla ortaktır. Anne sütünde Ca/Mg oranı 9:1' dir (Molska ve ark.,2014).

Schulpis ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 86 PKU hastasını ve 98 kontrolü incelemişlerdir. Bu 86 PKU hastalarını da A (44 kişi-tam diyet tedavisi) ve B (42 kişi-tedaviye tam uyum yok) grubu olarak ikiye ayırmışlardır. A ve B hasta grubu Mg değerlerini, normalden daha düşük olarak bulmuşlardır (Schulpis ve ark., 2003).

Fisberg ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 31 kontrol ve 42 PKU hastasıyla çalışmışlardır. Bu hastaları ≥ 7 yaş ve $7 >$ yaş olarak ikiye ayırmışlardır. PKU hasta grubunun günlük Mg alım miktarını, normalden daha düşük olarak belirlemişlerdir (Fisberg ve ark., 1998).

Hilman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PKU' li çocukların serum kalsiyum ve magnezyum değerlerinin normalden daha düşük olduğunu bulmuşlardır (Hilman ve ark., 1996).

Yapılan bu çalışmaya dahil olan fenilketonüri teşhisi konulan ve tedavi gören hastaların kan serumu Mg değerleri incelendiğinde kontrol grubu ve HFA hasta grubu Mg düzeyleri arasında ($p < 0.01$) düzeyde azalma, yine kontrol grubu ve AAK verilen hasta grubu Mg düzeyleri arasında ($p < 0.001$) düzeyde azalma tespit edildi (Çizelge 3.3).

Serum Ca değerleri incelendiğinde kontrol grubu ve HFA hasta grubu Ca düzeyleri arasında ($p < 0.01$) düzeyde azalma, yine kontrol grubu ve AAK verilen hasta grubu Ca düzeyleri arasında ($p < 0.001$) düzeyde azalma tespit edildi (Çizelge 3.3).

Bu çalışmada HFA ve AAK verilen hasta serum Ca ve Mg düzeyleri yukarıda bahsedilen çalışmalarla uyumlu olarak düşük bulunmuştur.

4.5. BMI ve Yaş

Çalışma kapsamında kontrol grubu, HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubu BMI ortalaması sırasıyla; $16,60 \pm 0,74$, $16,01 \pm 0,27$, $15,93 \pm 0,60$ kg/m^2 (Çizelge 2.1). BMI bakımından kontrol grubu ile hastalar arasında istatistiksel olarak anlam ifade edecek değerde fark belirlenmedi ($p > 0.05$).

Çalışma kapsamında kontrol grubu, HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubu yaş ortalaması sırasıyla; $8,73 \pm 0,77$, $7,5 \pm 1,10$, $6,44 \pm 1,69$ (Çizelge 2.1). Yaş bakımından kontrol grubu ile hastalar arasında anlam ifade edecek değerde fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

4.6. Korelasyonlar

Yapılan korelasyon analizinde fenilketonüri teşhisi konulan ve tedavi gören hastaların HFA grubunda Mg-Ca arasında ($r = 0.791$, $p = 0.000$), İzolösin-Alanin arasında ($r = 0.908$, $p = 0.000$), Hidroksiprolin-Histidin arasında ($r = 0.815$, $p = 0.000$), Alanin-Prolin arasında ($r = 0.874$, $p = 0.000$), Histidin-Lösin arasında ($r = 0.811$, $p = 0.000$), İzolösin-Lösin arasında ($r = 0.913$, $p = 0.000$), İzolösin-Metiyonin arasında ($r = 0.927$, $p = 0.000$), İzolösin-Prolin arasında ($r = 0.873$, $p = 0.000$), Alanin-Treonin arasında ($r = 0.822$, $p = 0.000$), İzolösin- Valin arasında ($r = 0.883$, $p = 0.000$), Lösin-Metiyonin arasında ($r = 0.935$, $p = 0.000$), Treonin-Prolin arasında ($r = 0.826$, $p = 0.000$), Valin-Lösin arasında ($r = 0.905$, $p = 0.000$), Valin-Metiyonin arasında ($r = 0.885$, $p = 0.000$) ve Valin-Tirozin arasında ($r = 0.837$, $p = 0.000$) pozitif korelasyon ve ($p < 0.001$) düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (Çizelge 3.9).

Histidin-Alanin arasında ($r = 0.733$, $p = 0.003$), Hidroksiprolin-Alanin arasında ($r = 0.689$, $p = 0.006$), İzolösin-Histidin arasında ($r = 0.746$, $p = 0.002$), Alanin-Lösin arasında ($r = 0.792$, $p = 0.001$), Alanin-Metiyonin arasında ($r = 0.765$, $p = 0.001$), Histidin-Metiyonin arasında ($r = 0.722$, $p = 0.004$), Histidin-Prolin arasında ($r = 0.724$, $p = 0.003$), Alanin-Serin arasında ($r = 0.684$, $p = 0.007$), Histidin-Triptofan arasında ($r = 0.712$, $p = 0.004$), Hidroksiprolin-Serin arasında ($r = 0.717$, $p = 0.004$), İzolösin-Serin arasında ($r = 0.679$, $p = 0.008$), İzolösin-Tirozin arasında ($r = 0.675$, $p = 0.008$), İzolösin-Treonin arasında ($r = 0.726$, $p = 0.003$), İzolösin-Triptofan arasında ($r = 0.749$, $p = 0.002$), 1-metil histidin-Valin arasında ($r = 0.691$, $p = 0.009$), Alanin-Valin arasında ($r = 0.783$, $p = 0.001$), Lösin-Prolin arasında ($r = 0.798$, $p = 0.001$), Metiyonin-Prolin arasında ($r = 0.795$, $p = 0.001$), Serin-Prolin arasında ($r = 0.750$, $p = 0.002$), Tirozin-Lösin arasında ($r = 0.749$, $p = 0.002$), Tirozin-Metiyonin arasında ($r = 0.715$, $p = 0.004$), Tirozin-Prolin arasında ($r = 0.666$, $p = 0.009$), Treonin-Lösin arasında ($r = 0.728$, $p = 0.003$), Triptofan-Lösin arasında ($r = 0.790$, $p = 0.001$), Triptofan-Metiyonin arasında ($r = 0.722$, $p = 0.004$), Triptofan-Prolin arasında ($r = 0.723$, $p = 0.003$), Valin-Prolin arasında ($r = 0.791$, $p = 0.001$) ve Valin-Treonin arasında ($r = 0.745$, $p = 0.002$) pozitif korelasyon ve ($p < 0.01$) düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (Çizelge 3.9).

K-Cr arasında ($r = -0,469$, $p = 0,032$), Mg-Fenilalanin arasında ($r = -0,591$, $p = 0,026$), Cr-İzolösin arasında ($r = -0,644$, $p = 0,032$), Mn-Sistin arasında ($r = -0,563$, $p = 0,036$), Zn-3-metil histidin arasında ($r = -0,597$, $p = 0,040$) negatif korelasyon ve ($p < 0,05$) düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (Çizelge 3.9).

K-Alanin arasında ($r = 0,646$, $p = 0,013$), Fe-Glutamik asit arasında ($r = 0,560$, $p = 0,037$), K-Hidroksiprolin arasında ($r = 0,608$, $p = 0,021$), K-İzolösin arasında ($r = 0,617$, $p = 0,019$), Alanin-1-metil histidin arasında ($r = 0,562$, $p = 0,046$), İzolösin-1-metil histidin arasında ($r = 0,570$, $p = 0,042$), 1-metil histidin-Lösin arasında ($r = 0,592$, $p = 0,033$), 1-metil histidin-Metiyonin arasında ($r = 0,578$, $p = 0,038$), Hidroksiprolin-İzolösin arasında ($r = 0,659$, $p = 0,010$), Hidroksiprolin-Lösin arasında ($r = 0,628$, $p = 0,016$), Hidroksiprolin-Metiyonin arasında ($r = 0,560$, $p = 0,037$), Hidroksiprolin-Prolin arasında ($r = 0,658$, $p = 0,011$), Alanin-Triptofan arasında ($r = 0,578$, $p = 0,030$), Arginin-Tirozin arasında ($r = 0,586$, $p = 0,028$), Histidin-Serin arasında ($r = 0,590$, $p = 0,027$), Histidin-Treonin arasında ($r = 0,566$, $p = 0,035$), Hidroksiprolin-Triptofan arasında ($r = 0,636$, $p = 0,014$), Histidin-Valin arasında ($r = 0,622$, $p = 0,017$), Serin-Lösin arasında ($r = 0,536$, $p = 0,048$), Serin-Metiyonin arasında ($r = 0,623$, $p = 0,017$), Treonin-Metiyonin arasında ($r = 0,651$, $p = 0,012$), Tirozin-Triptofan arasında ($r = 0,618$, $p = 0,018$), Treonin-Triptofan arasında ($r = 0,587$, $p = 0,027$) ve Valin-Serin arasında ($r = 0,568$, $p = 0,034$) pozitif korelasyon ve ($p < 0,05$) düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (Çizelge 3.9).

Yapılan korelasyon analizinde fenilketonüri teşhisi konulan ve tedavi gören hastalardan AAK verilen hasta grubunda Glutamik asit-Asparagin arasında ($r = 0.886$, $p = 0.000$), Histidin-Arginin arasında ($r = 0.908$, $p = 0.000$), 3-metil histidin-Serin arasında ($r = 0.851$, $p = 0.000$), Metiyonin-Prolin arasında ($r = 0.925$, $p = 0.000$), Serin-Metiyonin arasında ($r = 0.881$, $p = 0.000$), Serin-Prolin arasında ($r = 0.900$, $p = 0.000$), Tirozin-Lösın arasında ($r = 0.906$, $p = 0.000$), Treonin-Metiyonin arasında ($r = 0.919$, $p = 0.000$), Treonin-Prolin arasında ($r = 0.917$, $p = 0.000$), Triptofan-Metiyonin arasında ($r = 0.937$, $p = 0.000$), Triptofan-Prolin arasında ($r = 0.857$, $p = 0.000$), Valin-Lösın arasında ($r = 0.875$, $p = 0.000$) ve Valin-Tirozin arasında ($r = 0.940$, $p = 0.000$) pozitif korelasyon ve ($p < 0.001$) düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (Çizelge 3.10).

Homosistin-Lösın arasında ($r = -0.821$, $p = 0.004$) negatif korelasyon ve ($p < 0.01$) düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (Çizelge 3.10).

Co-Se arasında ($r = 0.861$, $p = 0.001$), Fe-Glutamik asit arasında ($r = 0.821$, $p = 0.001$), Histidin-3-metil histidin arasında ($r = 0.804$, $p = 0.005$), Homosistin-Fenilalanin arasında ($r = 0.847$, $p = 0.002$), Se-Hidroksiprolin arasında ($r = 0.825$, $p = 0.001$), 1-metil histidin-Metiyonin arasında ($r = 0.817$, $p = 0.001$), 3-metil histidin-Prolin arasında ($r = 0.813$, $p = 0.001$), Alanin-Metiyonin arasında ($r = 0.748$, $p = 0.008$), Histidin-Metiyonin arasında ($r = 0.778$, $p = 0.008$), Histidin-Prolin arasında ($r = 0.822$, $p = 0.004$), 1-metil histidin-Serin arasında ($r = 0.720$, $p = 0.008$), 1-metil histidin-Treonin arasında ($r = 0.783$, $p = 0.004$), 1-metil histidin-Triptofan arasında ($r = 0.739$, $p = 0.006$), Alanin-Triptofan arasında ($r = 0.825$, $p = 0.002$), Histidin-Serin arasında ($r = 0.801$, $p = 0.005$), Serin-Triptofan arasında ($r = 0.761$, $p = 0.004$) ve Treonin-Triptofan arasında ($r = 0.842$, $p = 0.001$) pozitif korelasyon ve ($p < 0.01$) düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (Çizelge 3.10).

Mn-3-metil histidin arasında ($r = -0.621$, $p = 0.031$), Fe-Lösın arasında ($r = -0.534$, $p = 0.091$), Mg-İzolösın arasında ($r = -0.606$, $p = 0.048$), Mn-Treonin arasında ($r = -0.604$, $p = 0.049$), Fe-Valin arasında ($r = -0.670$, $p = 0.024$), Hidroksilizin-İzolösın arasında ($r = -0.642$, $p = 0.045$) ve Homosistin-Tirozin arasında ($r = -0.692$, $p = 0.026$) negatif korelasyon ve ($p < 0.05$) düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (Çizelge 3.10).

Co-1-metil histidin arasında ($r = 0.673$, $p = 0.047$), K-Se arasında ($r = 0.373$, $p = 0.025$), Co-Aspartik asit arasında ($r = 0.766$, $p = 0.027$), Cu-Arginin arasında ($r = 0.692$, $p = 0.027$), Cu-Hidroksiprolin arasında ($r = 0.631$, $p = 0.028$), Fe-Hidroksiprolin arasında ($r = 0.606$, $p = 0.037$), Se-1-metil histidin arasında ($r = 0.608$, $p = 0.036$), 1-metil histidin-3-metil histidin arasında ($r = 0.632$, $p = 0.028$), Arginin-3-metil histidin arasında ($r = 0.702$, $p = 0.035$), Asparagin-3-metil histidin arasında ($r = 0.618$, $p = 0.043$), Aspartik asit-1-metil histidin arasında ($r = 0.730$, $p = 0.011$), Histidin-Alanin arasında ($r = 0.693$, $p = 0.018$), Histidin-Asparagin arasında ($r = 0.737$, $p = 0.023$), 1-metil histidin-Hidroksiprolin arasında ($r = 0.709$, $p = 0.010$), 1-metil histidin-Prolin arasında ($r = 0.675$, $p = 0.016$), 3-metil histidin-Metiyonin arasında ($r = 0.668$, $p = 0.018$), Alanin-Prolin arasında ($r = 0.728$, $p = 0.011$), Arginin-Prolin arasında ($r = 0.677$, $p = 0.045$), Asparagin-Prolin arasında ($r = 0.674$, $p = 0.023$), 3-metil histidin-Treonin arasında ($r = 0.710$, $p = 0.014$), Alanin-Serin arasında ($r = 0.656$, $p = 0.028$), Alanin-Treonin arasında ($r = 0.657$, $p = 0.028$), Arginin-Tirozin arasında ($r = 0.780$, $p = 0.013$), Histidin-Treonin arasında ($r = 0.698$, $p = 0.025$) ve Histidin-Triptofan arasında ($r = 0.745$, $p = 0.013$) pozitif korelasyon ve ($p < 0.05$) düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (Çizelge 3.10).

Sonuç olarak, iz element (Zn, Se) ve mineral (K, Ca, Mg) değerlerine bakıldığında HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubunun kontrol grubuna göre azaldığı, bu durumun fenilketonüri hastalarının bu mineraller bakımından yetersizlik durumunun ortaya çıktığını göstermektedir. Özellikle her iki grupta Zn/Cr oranındaki azalmanın göz önünde bulundurulması gerektiği, bulunan bu farklı sonucun aynı zamanda hastaların değerlendirilmesinde önemli olduğu, bu oran ile birlikte bazı mineral düzeylerinin de yetersizliği göz önünde bulundurulması gereklidir. Esansiyel amino asitler yönünden değerlendirildiğinde özellikle HFA hasta grubu ve AAK verilen hasta grubu arasında fenilalanininde azalma ile birlikte, özellikle histidin, valin, metiyonin ve triptofan düzeylerinde artışın hastalara verilen amino asit karışımından kaynaklandığı görülmektedir.

Korelasyonlar değerlendirildiğinde, HFA hasta grubunda Fenilalanin-Mg ($r = -0.591$; $p = 0.026$) arasında bir ilişkinin bulunması, fenilketonüri hastalığının değerlendirilmesinde fenilalanin ve diğer amino asitleri ile birlikte magnezyum

değerinin göz önünde bulundurulması gereklidir. Magnezyum değeri fenilketonuride bir gösterge indeksi olarak değerlendirilebilir. Bunun yanında yapılan istatistiksel analizlerde Se değerinin kontrol grubuna göre azalması ve yapılan korelasyonlarda HFA hasta grubunda selenyumun diğer parametrelerle herhangi bir ilişkinin bulunmaması, ancak AAK verilen hasta grubunda yapılmış olan bir tedavinin sonucu olarak bazı amino asitler olan 1-metil histidin-Se ($r = 0.608$, $p = 0.036$), Hidroksiprolin-Se ($r = 0.825$, $p = 0.001$) arasında ve elementlerin K-Se ($r = 0.373$, $p = 0.025$), Co-Se ($r = 0.861$, $p = 0.001$) arasında ilişki bulunması selenyumun emiliminin bu parametrelerden etkilendiğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- Agget, R.J., Devis, N.T., 1983. *Some Nutritional Aspect of Trace Metals*. J. Inherent Metabolic Dis.,6: 22-30
- Akalın, E., Açıkgöz, B., Aksungur, P., Alp, B., Alp, M., Alparslan, M., Ayhan, A., Beyazova, U., Bilir, N., Dağdeviren, A., Ergen, A., Erkan, İ., Güleç, C., Güler, N., İkizler, C., İlgi, S., Irkeç, M., Kansu, T., Kürkçüoğlu, N., Matur, A., Onat, D., Özcan, O., Özgünen, T., Öztekin, Z., Öztekin, N., Saraçoğlu, F., Tunca, P., Turan, E., Üstel, İ., 1989. *Özet Temel ve Klinik Bilimler*. Güneş yay. 146, Ankara. 466.
- Aksoy, M., 2000. *Beslenme Biyokimyası*, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Hatipoğlu Ankara
- Akyüz, F., Ekin, Ö., Erden, M., 1993. *Evaluation of Serum Magnesium, Zinc, Copper and Ascorbic Acid Levels in Patients with Hypertension and Atherosclerotic Heart Diseases*, Turkish Journal of Medical Research, 11(6), 273-276.
- Alexander, F.W., Clayton, B.E., Delves, H.T., 1974. *Mineral and Trace-Metal Balances in Children Receiving Normal and Synthetic Diets*. Q J Med 43:89-111.
- Allen, K. R., Degg, T.J., Rushworth, P.A., Smith, M., Henderson, M.J., 1999. *Measurement of Phenylalanine and Tyrosine in Plasma by High Performance Liquid Chromatography Using the Inherent Fluorescence of Aromatic Amino Acids*. Ann. Clin. Biochem, 36, 207-211.
- Altınışık, M., 2006. *Amino Asitlerin Yapısal ve İşlevsel Özellikleri I*. ADÜTF Biyokimya AD
- Altınışık, M., 2006. *Amino Asitlerin Yapısal ve İşlevsel Özellikleri II*. ADÜTF Biyokimya AD
- American Diabetes Association, 1992. *Magnesium Supplementation in the Treatment of Diabetes*. Diabetes Care, 15 (8): 1065-1067.
- Armstrong, M.D., Tyler, F.H., 1955. *Studies on Phenylketonuria. I. Restricted Phenylalanine Intake in Phenylketonuria*. J Clin Invest; 34: 565- 80.
- Anonim 1, <http://kobalt.nedir.com/> , Erişim Tarihi :08.12.2014.
- Anonim 2, <http://tr.wikipedia.org/wiki/Mangan>, Erişim Tarihi :08.12.2014

- Anonim 3, <http://tr.wikipedia.org/wiki/Mangan>, Erişim Tarihi :08.12.2014.
- Anonim 4, <http://www.dcnutrition.com/AminoAcids/Detail.CFM?RecordNumber=129>
- Anonim 5, <http://tr.mydearbody.com/mineraller/demir-minerali.html>
- Anonim 6, <http://tr.mydearbody.com/mineraller/selenyum-minerali.html>
- Artuch, R., Colome, C., Sierra, C., Brandi, N., Lambruschini, N., Campistol, J., Ugarte, D., Vilaseca, M.A., 2003. *A Longitudinal Study of Antioxidant Status in Phenylketonuric Patients*. Clinical Biochemistry 37 .198–203.
- Atherton, N. D., Green, A., 1988. *HPLC Measurement of Phenylalanine in Plasma*. Clin. Chem. 34/11 2241–2244
- Auerbach, V.H., DiGeorge, A.M., Carpenter, G.G., 1967. *Phenylalaninemia: a Study of the Diversity of Disorders Which Produce Elevation of Blood Concentrations of Phenylalanine*. Aminoacid Metabolism and Genetic Variation. McGraw-Hill, Nyhan WL (ed), New York,
- Barceloux, D.G., 1999. *Manganese*. J Toxicol Clin Toxicol 37: 293-307.
- Barretto, J.B, Silva, L.R., Leite, M.E., Boa-Sorte, N., Pimentel, H., Conceição Purificação, A., Carvalho, G., Inês M., Fontes,M.M., Amorim, T., 2007. *Poor Zinc and Selenium Status in Phenylketonuric Children and Adolescents in Brazil*. Center of Study and Research on Pediatric Gastroenterology and Liver Disease at the Federal University of Bahia, Brazil
- Başoğlu, A., Sevinç, M., 2004. *Evcil Hayvanlarda Metabolik ve Endokrin Hastalıklar*. Pozitif Matbaacılık, Konya, 418-436.
- Baydar, T., Şahin, G., 1997. *Aspartam Metabolizması ve Toksisitesi*. Klin J Med Sci, 17 141–152
- Baysal, A., 2009. *Beslenme*. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, , Yenilenmiş 12. Baskı, Hatipoğlu Ankara.
- Behrman, R.E., Kliegman, R.M., Arvin, A.M., 1996. *Textbook of Pediatrics*, 15. Ed.Saunders, Philadelphia
- Betts, M.J., Russell, R.B., 2007. *Amino Acid Properties and Consequences of Substitutions*. Bioinformatics for Geneticists. Edited by Michael R. Barnes and Ian C. Gray. 311-340 s.

- Bickel, H., 1954. *The Effects of a Phenylalanine-Free and Phenylalanine Poor Diet in Phenylpyruvic Oligophrenia*. Exp Med Surg 1954; 12:114-8.
- Bickel, H, Gerrard J, Hickmans E.M., 1954. *The Influence of Phenylalanine Intake on the Chemistry and Behaviour of a Phenylketonuric Child*. Acta Paediatr; 43: 64- 77.
- Bodley, J.L., Austin, V.J., Hanley, W.B., Clarke, J.T.R. and Zlotkin, S., 1993. *Low Iron Stores in Infants and Children with Treated Phenylketonuria: a Population at Risk for Iron-Deficiency Anaemia and Associated Cognitive Deficits*. European Journal of Pediatrics. 152 (2), 140-143
- Böhles, H., Ullrich, K., Endres, W., Behbehani, A.W., Wendel, U., 1991. *Inadequate Iron Availability as a Possible Cause of Low Serum Carnitine Concentrations in Patients with Phenylketonuria*, Eur. J. Pediatr. 150 ,425–428.
- Burton, B.K., 1998. *Inborn Errors of Metabolism in Infancy: A Guide To Diagnosis*. Pediatrics,; 102:69.
- Browning, E., 1969. *Toxicity of Industrial Metals*, 2nd Ed, 144-150, 348-353, Butterworths, London.
- Cabalska, M.B., Nowaczewska, L., Sendek, E. and Zorska, K., 1996. *Longitudinal Study on Early Diagnosis and Treatment of Phenylketonuria in Poland*. European Journal Of Pediatrics, 155 (suppl 1), 53-55
- Campbell, R. S. ,Brearley, G.M, Varsani, H., Morris, H.C., Milligan, T.P., Hall, S.K., Hammond, P.M., Price, C.P., 1992. *Development and Validation of a Robust Specific Enzyme Mediated Assay for Phenylalanine in Plasma*. Clinica Chimica Acta 197-210
- Campbell, M.K., Farrell, S.O., 2009. *Biochemistry*, 6. Edition, 66 s.
- Coşkun, T., 2000. *Yenidoğanlarda Metabolik Hastalık Taramaları*. Katkı Pediatri Dergisi, 21(2), 151-174
- Coşkun, T., 2003. *Amino Asit Metabolizması ve Bozuklukları*. Ankara, Alp ofset ve matbaacılık
- Coşkun, T., 2003. *Fenilalanin: Amino asit Metabolizması ve Bozuklukları* .Ankara, Alp ofset ve matbaacılık: 182- 236.

- Coşkun, T., 2004. *Kalıtısal Metabolik Hastalıklar, in Neonatoloji*, Ankara: Alp Ofset, 309-343.
- Combs, G.F., Combs, S.B., 1986. *The Role of Selenium in Nutrition*, Academic Pres, New York, 41-107
- Chausmer, A.B., 1998. *Zinc, Insulin and Diabetes*. J Am Coll Nutr 17(2): 109-15.
- Clague, A., Andrew, T., 2002. *Neonatal Biochemical Screening for Disease*. Clinica Chimica Acta , 315, 99–110
- Çakır, S., 2007. *Selenyum Toksisitesinin İki Arpa (Hordeum Vulgare) Çeşidinde (Tarm 92, Bülbül 89) Antioksidan Enzim Aktivitesine Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri
- Çavuşoğlu, K., Çakır Arıca, Ş., Kurtman, Ç., 2008. *Radyoterapi Gören Akciğer Kanseri Hastaların Plazma İz Element Düzeylerindeki Değişimin Belirlenmesi*. F.Ü. Sağ. Bil. Derg. 22 (4): 211 – 222.
- David, B.M., 1999. *Trace Elements*. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia. W. B. Saunders Company, Pp 1029-1055.
- Davis, L. E., King, M. K., Schuttz, J. L., 2005. *Fundamentals of Neurologic Disease*. Demos Medical Publshing 249 s. New York
- Devlin ,T.M., 1992. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, Wiley-Liss., New York, 506-509
- Ding, Z., Harding, C.O., Thony, B., 2004. *State on PKU Gene Therapy*, Mol. Genet. Metab., 81: 3-8
- Dinsmore, W.W., McMaster, D., Callender, M.E., Buchanan, K.D.,Love, A.H., 1985. *Trace Elements and Alcohol*. Sci Total Environ, 42(1-2):109-19.
- Dorota, G., Pijanowska, E., Remiszewska, 2006. *pH-based Detection of Phenylalanine by Potentiometric and Colorimetric Methods*. Sensors, 6, 428-434
- Erdik, E., Sarıkaya, Y., 2002. *Temel Üniversite Kimyası*. 15. baskı. Gazi yayınları, ISBN:975-7313-01-7, Ankara. 1161
- Eriksson, J., 2001. *Concentrations of 61 Trace Elements in Sewage Sludge, Farmyard Manure, Mineral Fertilizer, Recipitation and in Oil and Crops*. Report 5159, The Swedish Environmental Protection Agency

- Eisensmith, R.C., Woo, S.L.C., 1996. *Gene Therapy for Phenylketonuria*, Eur. J.Pediatr.,155 (1):16-19
- Fisberg, R.M., Da Silva, M.E., Fisberg, M., Jose, B., 1998. *Plasma Zinc, Copper and Erythrocyte Superoxide Dismutase in Children with Phenylketonuria*. Department of Nutrition, School of Public Health, the Department of Biochemistry and the Department of Pediatrics, Federal University of Saõ Paulo, Saõ Paulo, Brazil
- Fiege, B., 2004. *Plasma Tetrahydrobiopterin and Its Pharmacokinetic Following Oral Administration*, Mol. Genet. Metab., 81: 45 – 51
- Fölling, I., 1994. *The Discovery of Phenylketonuria*. Acta Paediatr Suppl ;407:4-10.
- Geçkil, H., 2012. *Biyokimya I*. İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü.
- Gelfert, C.C., Staufenbiel, R., 1998. *Disorders in Trace Element Status in Cattle from the View of Herd Supervision*. 1: Classical Trace Elements. Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere 26: 55-66.
- Giovannini, M., Verduci, E., Salvatici, E., Fiori, L., 2007. *Phenylketonuria: Dietary and Therapeutic Challenges*. J Inherit Metab Dis 30:145-52.
- Golden, M.H., 1982. *Trace Elements in Human Nutrition*. Hum. Nutr. Clin. Nutr., 36: 185-89.
- Guthrie, R., Susi, A.A., 1963. *Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants*. Pediatrics; 32:318–343
- Gül, Y., 2006. *Geniş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları*. 2. Baskı, Medipres Matbaacılık Yayıncılık LTD ŞTİ, Malatya
- Güneş, A., Alpaslan, M., İnal, A., 2000. *Bitki Besleme ve Gübreleme*. Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Yayın No:1514, Ders Kitabı, 467, Ankara
- Güzel, N., Gülüt, K. Y., Büyük, G., 2002. *Toprak Verimliliği ve Gübreler*. Ç.Ü. Ziraat Fakültesi Genel Yayın No: 246, Ders Kitapları Yayın No: A-80, Adana.
- Groom, R.M., Hamadi, A.W.R., Al-Daline, S.M., 2013. *Assessment of Important Trace Elements in Jordanian Adult Females and Males by Using Atomic Absorption Spectrophotometer*. Pak. J. Nutr., 12 (8): 761-767

- Gropper, S.S., Acosta, P.B., Clarke-Sheehan, N., 1988. *Trace Element Status of Children with PKU and Normal Children*. J Am Diet Assoc 88:459-65.
- Halliwel, B., Gutteridge, J.M., Blake D., 1985. *Metal Ions and Oxygen Radical Reactions in Human Inflammatory Joint Disease*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 311(1152):659-71.
- Hanley, W.B., Linsao, L., Davidson, W., Moes, C.A.F., 1970. *Malnutrition with Early Treatment of Phenylketonuria*. Pediatr Res 4:318-27.
- Hillman, L., Schlotzhauer, C., Lee, D., Grasela, J., Witter, S., Allen, S. And Hillman, R., 1996. *Decreased Bone Mineralization in Children with Phenylketonuria Under Treatment*. European Journal of Pediatrics. 155 (suppl 1), 148-152
- Hilton, M. A., 1982. *Liquid-Chromatographic Direct Determination of Phenylalanine and Tyrosine in Plasma or Plasma with Application to Patients with Phenylketonuria*. Clinical. Chemistry. 28/5, 1215–1218
- Inocent, G., Marceline, D.N., Bertrand, P.M.J., Honore, F.K., 2008. *Iron Status of Malaria Patients in Cameroon*. Pak. J. Nutr., 7: 620-624.
- Jervis, GA., 1947. *Studies On Phenylpyruvic Oligophrenia: The Position of the Metabolic Error*. J Biol Chem ; 169: 651- 656.
- Jervis, GA., 1953. *Phenylpyruvic Oligophrenia Deficiency of Phenylalanine-Oxidizing System*. Proc Soc Exp Biol Med ;82:514-5.
- Kaçar, B., Katkat, A. V., 1998. *Bitki Besleme*. Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayın No: 127. Vipaş Yayınları: 3, Bursa.
- Kaneko, J.J., 1989. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, Academic Pres, Inc, San Diego, 772-776
- Karagül, H., Altıntaş, A., Fidancı, U.R., Sel, T., 2000. *Klinik Biyokimya* (1. Baskı), Ankara, Medisan, 229-254
- Kaufman, S., 1959. *Studies on the Mechanism of the Enzymatic Conversion of Phenylalanine to Tyrosine*. The Journal of Biological Chemistry. Vol. 234,2677-2682
- Kaya, A., Altiner, A., Ozpinar, A., 2006. *Effect of Copper Deficiency on Blood Lipid Profile and Heamatological Parameters in Broilers*. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med 53: 399-404.

- Keha, E.E., Küfrevioğlu, Ö.İ., 2009. *Biyokimya II*. Aktif yayınevi. 6. Baskı
- Kendrick, M.J., May, M.T., Plishka, M.J., Robinson, K.D., 1992. *Metals in Biological Systems*. Ellis Horwood, New York and London, pp. 179
- Kessler, J., 1992. *Selenium Deficiency and Prophylaxis in Ruminants*. Roc. 8th. Intern. Conf. on Production Diseases in Farm Animals. 24-27.
- Kiba, N., Itagaki, A., Furusawa, M., 1997. *Determination of L-Phenylalanine in Plasma by Flow Injection Analysis Using Immobilized Phenylalanine Dehydrogenase and Fluorimetric Detection*. Talanta, Volume 44, 1, 131–134
- Kieliszek, M., Jedrzejczak, R., 2012. *The Capacity for Binding Selenium by Fodder Yeast Strain Candida Utilis Atcc 9950*. Bromat Chem Toksykol 45: 628– 33.
- Kim, Y.Y., Mahan, D.C., 2003. *Biological Aspects of Selenium in Farm Animals*. Asian Aust. J Anim Sci 16: 435–44
- Kocaoğlu, Ş., Karan, A., 1989. *Magnezyum Eksikliği*, Yeni Tıp Dergisi, 6(3),1-7.
- Koolman, J., Roehm K.H., 2005. *Color Atlas of Biochemistry*, 2nd edition, 52 s.
- Lozoff, B., Georgieff, M.K., 2006. *Iron Deficiency and Brain Development*. Semin Pediatr Neurol 13: 158-165.
- Ma, J., Betts, N.M., 2000. *Zinc and Copper Intakes and Their Food Sources for Older Adults in the Continuing Survey of Food Intakes by Individuals (CSFII)*. J. Nutr., 130: 2838-2843
- Magálová, T., 1994. *The Antioxidant Defense System and Trace Elements*. Bratisl Lek Listy 95: 562-5
- Matkovic, V., 1991. *Calcium Metabolism and Calcium Requirements During Skeletal Modeling and Consolodation of Bone Mass*, Am J Clin Nutr, 54,245-60.
- Matkovic, V., Heaney R.P., 1992. *Calcium Balance During Human Growth: Evidence for Threshold Behavior*, Am J Clin Nutr; 55(5),992-6.
- Moisio, M.A., Moisio E.W., 1998. *Understanding Laboratory and Diagnostic Tests*. Delmar Publshiers. New York
- Molska ,A., Gutowska, I., Baranowska-Bosiacka, I., Noceń, I., Chlubek D., 2014. *The Content of Elements in Infant Formulas and Drinks Against Mineral Requirements of Children*. Biol Trace Elem Res 158:422–427

- Müslümanoğlu, M. , Çine, H.N, Özdemir, M., Çilingir O., Başaran, N., Durak, B., Solak, M., Artan S., 2004. *Fenilketonüride VNTR Bağlantısı ve Direkt Mutasyon Analizleri* .Kocatepe Tıp Dergisi 5: 19–24 s.Afyon Kocatepe Üniversitesi
- Naser, H., Mansi, K., Barqawi M., Aburjai, T., 2009. *Copper and Zinc Status in Jordanian Patients with I2-Thalassemia Major Treated with Deferoxamine*. Res. Biol. Sci., 566-572.
- Nelson, D. L., Cox, M.M., 2004. *Lehninger Principles of Biochemistry*, Fourth Edition W. H. Freeman; 1100 s
- Neyzi ,O., Ertugrul T., 1990. *Pediatric Kitabı*, Nobel Tıp Kit.,İstanbul
- Onat, T., Emerk, K., 1995. *Temel biyokimya*. Saray Medikal Yayıncılık. İzmir. Türkiye. 803- 811.
- Onat, T., Emerk, K., Sözmen, Y., 2006. *İnsan Biyokimyası*. Palme Yayıncılık. İkinci Baskı. Ankara
- Özalp, İ., Coşkun, T., Ceyhan, M., 1985. *Yirmibirbin Yenidoğanda Fenilketonüri ve Hiperfenilalaninemi İnsidansı*. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 28:257-65
- Özalp, İ., 1991. *Fenilketonüri ve Ülkemizde Görülme Sıklığı*. *Katkı pediatri*.12(1). 5-11.
- Özalp, İ., 2000. *Yenidoğanda Fenilketonüri ve Hiperfenilalaninemilerin Taranması*, *Katkı Pediatri Dergisi*, , 21:2 , 175–184.
- Özer, I., 2004. *Fenilketonüri Örneğinde Doğumsal Metabolik Hastalıklarda Genel Tedavi Yaklaşımı*, *Klinik Pediatri*, ,3:1, 26-30
- Pechova, A., Pavlata, L., 2007. *Chromium as an Essential Nutrient: a review*. *Vet Med* 52: 1-18.
- Peker, İ., Afşar, K.A., 2000. Fenilketonüri Hastalığının Rutin Teşhisi İçin Analiz Kiti Üretimi *XVI. Ulusal Kimya Kongresi*. Diyarbakır
- Prasad, A.S., 1966. *Metabolism of Zinc and Deficiency in Human Subject*. In prasad, Zinc Metabolism. Springfield, Charles C.Thomas, 250
- Prasad, A.S., Bao, B., Beck, F.W., Kucuk, O., Sarkar, F.H., 2004. *Antioxidant Effect of Zinc in Humans*. *Free Radic. Biol. Med.*, 37:1182– 1190.

- Przyrembel, H., Bremer, H.J., 2000. *Nutrition, Physical Growth and Bone Density in Treated Phenylketonuria*. Eur J Pediatr 159:S129-35.
- Rajurkar, N.S., Pardeshi, M., 1997. *Analysis of Some Herbal Plants from India Used in the Control of Diabetes Mellitus by NAA and AAS Techniques*. Applied, Radiation and Isotopes, 48 (8): 1059-1062.
- Reilly, C., Barrett, J.E., Patterson, C.M., Tinggi, U., Latham, S.L, Marrinan, A., 1990. *Trace Element Nutrition Status and Dietary Intake of Children with Phenylketonuria*, Am. J. Clin. Nutr. 52 ,159–165.
- Rükgauer M., Klein, J., Kruse-Jarres, J.D., 1996. *Reference Values for the Trace Elements Copper, Manganese, Selenium and Zinc in the Serum / Plasma of Children, Adolescents and Adults*. Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Katharinenhospital. Kriegsbergstr. 60. D - 70174 Stuttgart. Germany
- Ryan, M.F., 1991. *The Role of Magnesium in Clinical Biochemistry: An Overview*. Annals of Clinical Biochemistry, 28 January: 19-26.
- Saatçi, E., 2008-2009. *Amino Asitler* .Biy 315
- Saris, N.E.L., Mervaala, E., Karppanen, H., Khawaja, A.J., Lewenstam, A., 2000. *Magnesium an Update on Physiological, Clinical and Analytical Aspects*. Clinica Chimica Acta, 294 (1): 1-26
- Sao Paulo Med J/Rev Paul Med, 1999. *Nutritional Evaluation of Children with Phenylketonuria*. Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de São Paulo, São Paulo, Brazil
- Sevgican, F., 1977. *İnorganik Elementler ve Metabolizması*, Ege Üniv. Ziraat Fak.Yayımları No 270
- Simopoulos, A.P, Childs, B., 1975. *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,:1-34.

- Sirtori, L.R., Dutra-Filho, C.S., Fitarelli, D., Sitta, A., Haeser, A., Barschak, A.G., Wajner, M., Coelho, D.M., Llesuy, S., Belló-Klein, A., Giugliani, R., Deon, M., Vargas, C.R., 2005. *Oxidative Stress in Patients with Phenylketonuria*, *Biochim. Biophys. Acta* ,68–73.
- Sitta, A.A., Vanzin, C.S., Biancini, G.B., Manfredini, V., Oliveira, A.B., Wayhs, C.A., Ribas, G.O., Giugliani, L., Schwartz, I.V., Bohrer, D., Garcia, S.C., Wajner, M., Vargas, C.R., 2011. *Evidence That L-Carnitine and Selenium Supplementation Reduces Oxidative Stress in Phenylketonuric Patients*, *Cell. Mol. Neurobiol.* 3 ,429–436.
- Suttle, N.F., Angus, K.W., Nisbet, D.I., Field, A.C., 1972. *Osteoporosis in Copper-Depleted Lambs*. *J Comp Pathol* 82: 93-97.
- Sürücüoğlu, M.S., 1992. *Kardiyo-Vasküler Hastalıklarda Mineral ve Elementlerin Önemi*, *Beslenme ve Diyet Dergisi/Journal of Nutrition and Dietetics*, 21(1),71-82.
- Schroeder, S.R., Guthrie, R., 1999. *The PKU Story* . *Am. J. Ment. Retard.*,104: 392-393
- Schulpis, K.H., Karakonstantakis, T., Bartzeliotou, A., Karikas, G.A., Papassotiriou, I., 2003. *The Association of Serum Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins with Selected Trace Elements and Minerals in Phenylketonuric Patients on Diet*. ‘Aghia Sophia’ Children’s Hospital, 11527 Athens, Greece
- Scriver, C.R, Clow, C.L., 1980. *Phenylketonuria: Epitome of Human Biochemical Genetics*. *New Engl J Med*; 303:1336- 1342
- Scriver, C.R, Clow, C.L., 1980. *Phenylketonuria: Epitome of Human Biochemical Genetics*. *New Engl J Med*; 303:1394- 1400
- Scriver, C.R., Kaufman, S., Eisensmith, R.C., Woo, S.L.C., 1995. *The Hyperphenylalaninemias. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th edn. McGraw-Hill: New York, vol. 1, pp 1015-1075
- Scriver, R.C., Kaufman, S., 2001. *Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency in the Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (8th ed). New York: McGraw-Hill Inc., 1667- 1724
- Scriver, C. R., 2007. *The PAH Gene, Phenylketonuria and a Paradigm Shift Human Mutation*, Volume 28, Issue 9, 831–845

- Shaknov, A.S., 1954. *Analysis of Se and Te in SnCl₂*. Zavodskaya Laboratoriya., 11, 893
- Sharma, M.C., Joshi, C., 2005. *Therapeutic Efficacy of Zinc Sulphate Used in Clustered Model Treatment in Alleviating Zinc Deficiency in Cattle and Its Effect on Hormones, Vitamins and Production Parameters*. Vet Res Commun 29: 609-28.
- Shaw, V., Lawson, M., 2007. *Clinical Paediatric Dietetics*, Third Edition, Blackwell Publishing Singapore 620 page.
- Spierto, F. W., Whitfield, W., Apetz, M., Hannon, W.H., 1982. *Liquid-Chromatographic Measurement of Phenylalanine and Tyrosine in Plasma*. Clinical Chemistry, Vol 28, 2282–2285
- Stehbens, W., 2003. *Oxidative Stress, Toxic Hepatitis and Antioxidants with Particular Emphasis on Zinc*. Exp. Mol. Pathol., 75:265– 276.
- Taylor, C.J., Moore, G. and Davidson, D.C., 1984. *The Effect of Treatment Zinc, Copper and Calcium Status in Children with Phenylketonuria*. Journal of Inherited Metabolicdisease, 7 (4), 160-164.
- Tinggi,U., 2003. *Essentiality and Toxicity of Selenium and Its Status in Australia*, A Review, Toxicology Letters, 137, 103-110
- Tosiello, L., 1996. *Hypomagnesemia and Diabetes Mellitus a Review of Clinical Implications*, Archives of Internal Medicine, 156, June 10, 1143-48.
- Turgut, K., 2000. *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhisi*. Bahçivanlar Basım Sanayi AŞ. Konya.
- Tüzün, C., 1991. Biyokimya. *Amino Asitler*. Palme Yayınları
- Ulusoy, M., Tunçbilek, E., 1987. *Türkiye'de Akraa Evlilikleri ve Çocuk Ölümlerine Etkisi*. Nüfusbilim Derg ;9:7-26.
- Underwood, E.J., 1977. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*. 4th. edition. Academic Press Inc, ISBN: 0127090657, Newyork. 545.
- Underwood, E.J., Suttle, N.F., 1999. *The Mineral Nutrition of Livestock*. 3rd Edition, UK, CAB
- Uyanık, F., 2001. *The Effects of Dietary Chromium Supplementation on Some Blood Parameters in Sheep*. Biol Trace Elem Res 84: 93-101.

- Uyar, T., 1990. Organik Kimya *Amino Asitler ve Proteinler*, Bölüm, 24, s. 1061-1103, 4. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara.
- Ünal, Ş., Köksal, G., 2004. *Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Beslenme*. Katkı pediatri 26(6),1140-1146
- Üstdal, M., Paşaoğlu, H., Muhtaroglu, S., 1991. *Biyokimya Su ve Elementler*. Erciyes Üniversitesi Yayınları, no: 16, Kayseri. 117.
- Vallee, B.L., Falchuk, K.H., 1993. *The Biochemical Basis of Zinc Physiology*. Physiol. Rev., 73, 79-118.
- Van Bakel, M.M., Printzen, G., Wermuth, B., Wiesmann, U.N., 2000. *Antioxidant and Thyroid Hormone Status in Selenium-Deficient Phenylketonuric and Hyperphenylalaninemic Patients*, Am. J. Clin. Nutr. 72, 976–981.
- Van Spronsen, F.J., 2010. *Phenylketonuria: A 21st Century Perspective*. Nat Rev Endocrinol 6:509-514.
- Van Spronsen, F.J., Enns, G.M., 2010. *Future Treatment Strategies in Phenylketonuria*. Mol Genet Metab 99:S90-S95.
- Vaskonen, T., 2003. *Dietary Minerals and Modification of Cardiovascular Risk Factors*. Journal of Nutritional Biochemistry, 14 , 492-506
- Völker, H., Rotermund, L., 2000. *Possibilities of Oral Iron Supplementation for Maintaining Health Status in Calves*. Dtsch Tierarztl Wochenschr 107: 16-22.
- Yaylalı, B. Sözer, V., 1995. *İnsan Hastalıklarında Eser Elementler*, Endokrinolojide Yönelişler, 4 (1) : 25-33
- Zatta, P., Frank, A., 2007. *Copper Deficiency and Neurological Disorders in Man and Animals*. Brain Res Rev 54: 19-33
- Zemmel, V.K., 1936. *Florometric Detn. of Se and Te*, Zavodskaya Laboratoriya., 11, 893
- Zeybek, Ç., 2003. *Fenilketonüri Tarama Programı*, Sempozyum Dizisi, Ekim, 65-66
- Walter, J.H., 2011. *Vitamin B₁₂ Deficiency and Phenylketonuria*. Mol Genet Metab 104:Suppl:S52-4.
- Weiss, K.C., Linder, M.C., 1985. *Copper Transport in Rats Involving a New Plasma Protein*. Am. J. Physiol., 249:77-88.

- Wendel, U., Hummel, W., Langenbeck, U., 1989. *Monitoring of Phenylketonuria: A Colorimetric Method for the Determination of Plasma Phenylalanine Using Phenylalanine Dehydrogenase*. Anal Biochem. 180, 91–94
- Wendel, U., Özalp, I., Langenbeck, U., Hummel, W., 1990. *Phenylketonuria in Turkey: Experience with an Enzymatic Colorimetric Test for Measurement of Plasma Phenylalanine*. Journal of Inherital Metabolic disease 13.295–297
- Werner, E.R., Blau, N., Thony, B., 2011. *Tetrahydrobiopterin: Biochemistry and Pathophysiology*. Biochem J, 438 (3): 397-414.
- Wilke, B.C., Vidailhet, M., Favier, A., Guillemin, C., Ducros, V., Arnaud, J., Richard, M.J., 1992. *Selenium, Glutathione Peroxidase (GSH-Px) and Lipid Peroxidation Products Before and After Selenium Supplementation*, Clin. Chim. Acta 207,137–142(30).
- World Health Organization., 1993. Recommendations, Vol: 1. *Guidelines for Drinking- Water Quality*, 2nd. edition. WHO, ISBN: 924154460, Geneva. 57.
- World Health Organization., 1996. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*. WHO, ISBN: 9241561734, Geneva. 343.
- World Health Organisation, 1996. *Chromium*. Geneva 155-159.
- Woolf, L.I, Griffiths, R., Moncrieff, A., 1955. *Treatment of Phenylketonuria with a Diet Low in Phenylalanine*. Br Med J; 1: 57- 64.
- White, J.R., Campbell, K., 1993. *Magnesium and Diabetes: A Review*, The Annals of Pharmacotherapy, 27, 775-780.

ÖZ GEÇMİŞ

Fazilet GÖK; 1990 yılında Sorgun' da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Yozgat' ta tamamladı. 2007 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü' ne girdi. Bu bölümden 2011 yılında mezun oldu. 2012 yılında Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya ABD' nda yüksek lisans eğitimine başladı. 2014 yılının Şubat ayında YYÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya ABD' na yatay geçiş yaptı. Halen yüksek lisans eğitimine devam etmektedir.