

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

**DİYET TEDAVİSİ ALAN FENİLKETONÜRİ HASTALARI İLE
SAĞLIKLI KARDEŞLERİNİN BÜYÜMELERİNİN VE
NUTRİSYONEL DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Zekeriyya SARI

DANIŞMAN
Prof.Dr.Mustafa ÇALIK
Dr.Öğr.Üyesi Meryem KARACA

ŞANLIURFA

2020

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

**DİYET TEDAVİSİ ALAN FENİLKETONÜRİ HASTALARI İLE
SAĞLIKLI KARDEŞLERİNİN BÜYÜMELERİNİN VE
NUTRİSYONEL DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Zekeriyya SARI

DANIŞMAN

Prof.Dr.Mustafa ÇALIK

Dr.Öğr.Üyesi Meryem KARACA

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından tarih ve
..... protokol numarası ile desteklenmiştir/desteklenmemiştir.

ŞANLIURFA

2020

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

JÜRİ VE FAKÜLTE ONAYI

Dr. Mehmet Zekeriyya SARI'nın hazırladığı "Diyet Tedavisi Alan Fenilketonüri Hastaları ile Sağlıklı Kardeşlerinin Büyümelerinin ve Nutrisyonel Durumlarının Değerlendirilmesi" başlıklı çalışması 10/01/2020 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek **Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.



BAŞKAN
Doç. Dr. Doğan KÖSE
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÜYE
Prof. Dr. Mustafa ÇALIK
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



ÜYE
Doç. Dr. İbrahim Hakan BUCAK
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 16/1/2020 tarih ve 2020/4/3 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

ONAY
10/01/2020
DEKAN
Prof. Dr. Mustafa DENİZ
Dekan Vekili



TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca yardım ve desteklerinden dolayı Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalında görevli Prof.Dr.Mustafa alık'a,

Araőtırmam boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, araştırmanın her anında yanımda olan Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda görev yapan Dr. Öğr.Üyesi Meryem Karaca'ya,

Biyokimyasal verilerin toplanması ve çalıőılmasında büyük emeği olan Biyokimya Anabilim Dalı'nda görevli Doç.Dr. Ataman Gönel'e,

Tez çalışmamın yazım ve düzenlenme süresince büyük bir sabırla bana destek olan sevgili eőim Ayőe Sarı'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca yetiőmemde büyük katkıları olan, bilimsel ve klinik deneyimleri ile her zaman yol gösteren baőtta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli tüm öğretim üyelerimize ve uzmanlarımıza,

Asistanlık eğitimim süresince beraber alıőtđım, sıkıntılı ve güzel günleri paylaőtđım değerli arkadaşlarım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniği asistanlarına, hemőirelerine ve personellerine teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Zekerıyya SARI

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Fenilketonüri	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Fenilketonürinin Tarihçesi	5
2.1.3. Fenilketonürinin Biyokimyası	6
2.1.4. Fenilketonürinin Patofizyolojisi	9
2.1.5. Fenilketonüri Sınıflandırılması	10
2.1.6. Fenilketonürinin Sıklığı	10
2.1.7. Fenilketonüri’de Klinik	12
2.1.8. Fenilketonürinin Tanısı	14
2.1.8.1. Klinik Tanı	14
2.1.8.2. Kan Testi	14
2.1.8.3. Yenidoğan Tarama	14
2.1.8.4. Guthrie Testi	15
2.1.8.5. Prenatal Tanı	17
2.1.9. Fenilketonürinin Tedavisi	17
2.1.9.1. Diyet Tedavisi	17
2.1.9.2. Glikomakropeptid Tedavisi	21
2.1.9.3. Büyük Nötral Aminoasit Tedavisi	21
2.1.9.4. Tetrahidrobiyopterin (BH4) Tedavisi	21
2.1.9.5. Enzim Replasman Tedavisi	22
2.1.9.6. Gen Tedavisi	22

2.2. Tetrahidrobiopterin (BH4) Metabolizması	22
2.3. Maternal Fenilketonüri	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Çalışma Grubu	26
3.1.1. Kapsam	26
3.1.2. Çalışmanın Yürütülmesi	27
3.2. Yöntem	28
3.3. İstatistiksel İncelemeler	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	53
7. KAYNAKLAR	55
8. EKLER	62
EK-1: Etik Kurul Kararı	62
EK-2: Sağlıklı Çocuğun Ebeveynine Yönelik Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	63
EK-3: Sağlıklı Çocuklar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	64
EK-4: Ebeveyne Yönelik Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	65
EK-5: Çocuklar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	68
EK-6: Turnittin Orjinallik Raporu	71

Tablo-1: Türkiye ve Diğer Bazı Ülkelerde FKÜ Sıklığı	11
Tablo-2: Yenidoğan İzlemi Sonucu FKÜ İnsidansı	12
Tablo-3: İzlenen Olgulardaki Akraba Evliliği Sıklığı	12
Tablo-4: Farklı Ülkelere Göre Önerilen Hedef Kan FA Düzeyleri	19
Tablo-5: Anne Sütü ve İnek Sütünün FA İçerikleri	19
Tablo-6: FKÜ'li Bireylerin Günlük FA, Tirozin, Protein ve Enerji Gereksinimleri	20
Tablo-7: Demografik Özelliklerin Dağılımı	29
Tablo-8: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi	32
Tablo-9: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi	33
Tablo-10: Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi	37
Tablo-11: Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar	38
Tablo-12: Gruplara Göre Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi	39
Tablo-13: Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar	40

Şekil-1: Fenilalaninin Tirozine Dönüşümü	7
Şekil-2: Fenilalanin Hidroksilaz Enziminin Kısımları	7
Şekil-3: İnsanlarda Fenilalanin Metabolizması	8
Şekil-4: Tetrahydrobiopterin'nin de nova Sentezlenmesi ve Düzenlenmesi	23
Şekil-5: Yaş Dağılımı	30
Şekil-6: Cinsiyet Dağılımı	30
Şekil-7: Çalışmaya Alınan Grupların Dağılımı	31
Şekil-8: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Demir Ölçümleri Dağılımı	34
Şekil-9: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre D Vitamini Ölçümleri Dağılımı	35
Şekil-10: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Folik Asit Ölçümleri Dağılımı	35
Şekil-11: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Ferritin Ölçümleri Dağılımı	36
Şekil-12: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre B12 Vitamini Ölçümleri Dağılımı	36
Şekil-13: Gruplara Göre Demir Ölçümlerinin Dağılımı	41
Şekil-14: Gruplara Göre D Vitamini Ölçümlerinin Dağılımı	42
Şekil-15: Gruplara Göre Folik Asit Ölçümlerinin Dağılımı	43
Şekil-16: Gruplara Göre Ferritin Ölçümlerinin Dağılımı	44
Şekil-17: Gruplara Göre B12 Vitamini Ölçümlerinin Dağılımı	45

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALP	: Alkalen Fosfataz
BH4	: Tetrahidrobiopterin
BMD	: Kemik Mineral Yoğunluğu
DHPR	: Dihidropteridin Redüktaz
25-OH D vitamini	: 25 Hidroksi D vitamini
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FA	: Fenilalanin
FAH	: Fenilalanin Hidroksilaz
FAL	: Fenilalanin Amonyak Liyaz
Fe	: Demir
FKÜ	: Fenilketonüri
GFRP	: GTPCH Feedback Regulatory Protein
GTP	: Guanozin Tirfosfat
GTP-CH	: Guanozin trifosfat siklohidrolaz I
HFA	: Hiperfenilalaninemi
Hgb	: Hemoglobin
LAT1	: L-aminoasit Transporter 1
L-DOPA	: Levo Dihidroksifenilalanin
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
Mg	: Magnezyum
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Tandem Mass Spektrometrisi
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NBS	: Neonatal Tarama Programı
NCSS	: Number Cruncher Statistical System
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz
P	: Fosfor
PAH	: Fenilalanin Hidroksilaz
PCD	: Pterin Karbinolamin Dehidrataz
Phe	: Fenilalanin

PKU	: Fenilketonüri
PTPS	: 6 - Pirüvoil Tetrahidrobiopterin Sentaz
SD	: Standart Deviasyon
SR	: Sepiapterin Reduktaz
VKI	: Vücut Kitle İndeksi



ÖZET

Diyet Tedavisi Alan Fenilketonüri Hastaları ile Sağlıklı Kardeşlerinin Büyümelerinin Ve Nutrisyonel Durumlarının Değerlendirilmesi

Dr. Mehmet Zekeriyya SARI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş ve Amaç: Fenilketonüri(FKÜ), fenilalanin hidroksilaz enzim(FAH) yetersizliğinin neden olduğu, sık görülen otozomal resesif kalıtsal bir amino asit metabolizma bozukluğudur (1). Fenilalanin hidroksilaz(FAH) enzim eksikliği kanda ve beyinde toksik düzeyde fenilalanin(FA) birikimine neden olur (2). Tedavi edilmeyen FKÜ'de ilerleyici zihinsel yıkım, ekzamatöz döküntüler, otizm, nöbetler ve motor kayıp gibi bulgular görülür (2). Erken tanı ve tedavi Fenilketonüri hastalarında ciddi zihinsel geriliği önlemek için oldukça önemlidir. Fenilketonüri tedavisinin temeli düşük fenilalanin(FA) içeren diyet tedavisidir (1). Tedavide amaç FA konsantrasyonlarını normalleştirmek, nörolojik ve psikolojik sekelleri önlemektir (1). Diyet tedavisi alan hastalarda doğal proteinler, bazı vitaminler ve mineraller sınırlı miktarda alınır. Bundan dolayı bu hastalarda vitamin/mineral eksikliği ve büyüme geriliği görülebilir. Çalışmamızda amaç, FA kısıtlı diyet tedavisi alan Fenilketonüri hastalarının büyümelerinin ve nutrisyonel durumlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli vaka-kontrol olarak yapılan bu çalışmamızda yenidoğan döneminde tedavi başlanan 40 Klasik FKÜ hastasını ve 30 sağlıklı kardeşini büyüme ve vitamin/mineral eksikliği açısından karşılaştırdık. Antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametreler (ferritin, demir(Fe), B12 vitamini, folik asit, hemogloblin(Hgb), MCV(Ortalama eritrosit hacmi), magnezyum(Mg), D- vitamini(25-OH D vitamini), kalsiyum(Ca), fosfor(P), ALP (Alkalen fosfataz) toplandı. Ebeveynlerin boylarına göre hedef boy ve hedef boy sapmaları hesaplandı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunun kilo z skorları, boy z skorları, boy z skoru-hedef boy z skoru, VKİ (Vücut Kitle İndeksi) ölçümleri ve VKİ z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı

farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubunun kan magnezyum, hemoglobin, MCV, kalsiyum, fosfor ve ALP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Ancak hasta grubun kan demir, D-vitamini, B12 vitamini, folik asit ve ferritin düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p<0.01$).

Sonuç: Sonuçlarımız fenilalanin kısıtlı diyet tedavisi alan Klasik FKÜ hastalarında büyümenin normal olduğunu göstermektedir. Fenilalanin kısıtlı diyet tedavisi alan Klasik FKÜ hastalarında demir, 25-OH D vitamini, B12 vitamini, folik asit, ferritin düzeylerinin kontrol grubundan yüksek bulunmasının fenilalanin kısıtlı mamaların içeriği ile ilgili olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Fenilketonüri, Diyet tedavisi, vitamin B12, 25-OH D vitamini

ABSTRACT

Evaluation Of The Growth And Nutritional Situations Of Phenylketonuria Patients And Healthy Siblings In Diet Treatment

Mehmet Zekeriyya SARI, MD

Spicialty Thesis, Department Of Child Health and Diseases

Objektive: Phenylketonuria (PKU) is a common autosomal recessive inherited amino acid metabolism disorder caused by deficiency of phenylalanine hydroxylase enzyme (PAH) (1). Phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency causes toxic accumulation of phenylalanine (Phe) in the blood and brain (2). Untreated PKU presents with progressive mental destruction, eczematous rashes, autism, seizures, and motor loss (2). Early diagnosis and treatment can prevent these complications. The basis of phenylketonuria treatment is low-phenylalanine (Phe)-containing dietary therapy (1). The aim of treatment is to normalize Phe concentrations and to prevent neurological and psychological sequelae (1). In patients receiving diet therapy, natural proteins, certain vitamins and minerals are taken in limited amounts. Therefore, vitamin / mineral deficiency and growth retardation may be seen in these patients. The aim of this study was to evaluate the growth and nutritional status of Phenylketonuria patients receiving phe restricted diet.

Material and Method: In this single-center case-control study, we compared 40 Classic PKU patients treated since neonatal period and 30 healthy siblings in terms of growth and vitamin / mineral deficiency. Anthropometric measurements and biochemical parameters (ferritin, iron, vitamin B12, folic acid, hemoglobin, MCV, magnesium, vitamin D, calcium, phosphorus, ALP (Alkaline phosphatase) were collected. Target height and target height deviations were calculated according to the height of the parents.

Results: There was no statistically significant difference between patient and control group weight z scores, height z scores, height z score-target height z score, BMI (Body Mass Index) measurements and BMI z scores ($p > 0.05$). Blood magnesium, hemoglobin, MCV, calcium, phosphorus and ALP measurements of the patient and control groups were not statistically

significant ($p > 0.05$). However, blood iron, vitamin D, vitamin B12, folic acid and ferritin levels of the patient group were significantly higher than the control group ($p < 0.01$).

Conclusion: Our results show that growth in classical PKU patients receiving dietary therapy since neonatal period is normal. PKU patients receiving phenylalanine restricted diet therapy is normal. We suggest that iron, 25-OH vitamin D, vitamin B12, folic acid, ferritin levels in classical PKU patients receiving phenylalanine-restricted diet may be related to the content of restricted formula and foods.

Key Words: Phenylketonuria, Dietary therapy, vitamin B12, 25-OH vitamin



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fenilketonüri nadir görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir metabolik hastalıktır (1). Esansiyel bir aminoasit olan fenilalanin protein sentezi için kullanılır ve karaciğerde fenilalanin hidroksilaz (FAH) enzimi tarafından tirozine dönüştürülür (2). Fenilalanin hidroksilaz enziminin yokluğu veya eksikliği vücut sıvılarında ve beyinde fenilalanin amino asitinin birikimine neden olur (3).

Tetrahydrobiopterin (BH4), fenilalanin hidroksilaz enziminin kofaktörüdür (4). Tetrahydrobiopterin (BH4) eksikliği de fenilalanin birikimine neden olur ve hiperfenilalaninemi vakalarının %1-2'sinde Tetrahydrobiopterin (BH4)'nin biyosentezi ve yenilenmesini sağlayan enzimleri kodlayan genlerde mutasyon vardır (1).

Türkiye akraba evliliklerinin sıklığı nedeniyle Fenilketonüri'nin sık görüldüğü ülkelerdendir. Avrupa'da prevalansı 10000 yenidoğanda 1 iken Türkiye de 4000 yenidoğanda birdir (1). Fenilketonüri'nin Avrupa da en az görüldüğü ülke 100000 yenidoğanda bir ile Finlandiya'dır (1).

Hastalıklı bebekler doğumda semptom vermez (5). Yenidoğan bebek anne sütü ile beslenmeye başlayınca etkilenen bebeklerde yavaş yavaş fenilalanin birikimi olur. Dolayısıyla Fenilketonüri bulguları sinsice gelişir. İlk aylarda hasta bebek normal görünür. Eğer tedavi edilmezse bu hastalarda ilerleyici entelektüel yıkım, zeka geriliği, epilepsi ve davranışsal problemler gelişir (5).

Yenidoğan Tarama Programları Fenilketonüri hastalarının tanısının konulmasında en önemli basamaktır. Yenidoğan Tarama Programları çoğu ülkede uygulanmaktadır. Böylece FKÜ hastalarına erken tanı konulabilmektedir. Tedavi edilmeyen hastalarda geri dönüşümsüz beyin hasarı riskinin yüksek olması ve bu hastalarda tedavi ile prognozun çok iyi olması nedeniyle Yenidoğan Tarama Programı rutin hale gelmiştir (6).

Alman doktor Horst Bickel 1950'lerde Fenilketonüri tedavisinde düşük Fenilalanin'li diyet tedavisini önermiştir (1). Diyet tedavisinde amaç, dokularda biriken ve beyin için zararlı olan fenilalanini güvenli sınırlarda tutmaktır (120-360 mmol/L) (7). Böylece zeka geriliği önlenir, normal büyüme sağlanır ve yetişkin dönemde sağlıklı bir yaşam sağlanmış olur (7). Diyet

tedavisinde fenilalaninden kısıtlı mamalar ve yine fenilalaninden kısıtlı özel ürünler kullanılır. Aynı zamanda et, balık, yumurta, peynir, ekmek, kuru baklagiller ve kuru yemişler gibi fenilalanin içeriği yüksek olan gıdalar kısıtlanır.

Biyokimyasal anormalliklerin düzeltilmesi (yüksek fenilalanin konsantrasyonları), gelişmiş nöropsikolojik performans ve nörolojik hasarın önlenmesi fenilalanin kısıtlı diyetin faydaları olmasına rağmen beraberinde kısıtlı diyetin uygulama zorluğu, sosyal desteğin gerekliliği ve temel besin öğelerinde dengesizlik riskleri vardır (8).

Fenilketonüri hastalığının tedavisinde protein kısıtlı diyet tedavisinin uygulanmaya başlandığı yıllarda, kan fenilalanin konsantrasyonlarını normal aralıklarda tutma arzusu, aşırı protein kısıtlayıcı diyet tedavisi; büyüme bozukluğuna, malnutrisyona ve muhtemelen ikincil entelektüel işlevler üzerinde olumsuz etkilenmeye yol açmıştır (9).

Fenilketonüri'li hastalarda diyet tedavisi ile proteinden zengin gıdaların alımı sınırlandırıldığından dolayı FKÜ'lu hastalar mikro besin dengesizlikleri ve büyüme açısından risklidir (10). Vitamin ve mineral takviyelerinin, fenilalanin kısıtlı diyet tedavisinin ilk günlerinde kullanılması diyete bağlı vitamin ve mineral eksikliğinin önlenmesi açısından tedavinin bir parçası haline gelmiştir (11). Ancak Fenilalanin kısıtlı diyet tedavilerine ne kadar vitamin ve mineral ekleneceği konusunda karar birliği yoktur ve bu son 20 yıldır tartışma konusu olmuştur (11). Vitamin ve mineral takviyelerinin biyoyararlanımları doğal olan formlarına göre daha düşüktür (11).

Fenilketonüri hastalarının dikkatli bir şekilde izlenmesi ve fenilalaninin tedavi aralıklarında tutulması normal büyüme ve gelişme için gereklidir (12). Proteinden kısıtlı diyet ve esansiyel aminoasitler ile besinsel eksiklikleri önlemek, FKÜ tedavisinin iki komponentidir (13). FKÜ tedavisinin erken yıllarında uygun besin takviyesi almayan hastalarda normal büyüme risk altındadır (12).

Fenilketonüri hastaları genellikle fenilalanin içermeyen, karbonhidratlar ile zenginleştirilmiş diyet tüketirler ve bu da beraberinde obezite riskini getirir (14). Özellikle kadınlarda sınırlı çalışmalar olmasına rağmen artmış obezite riskine vurgu yapılmaktadır (15; 16).

Bu çalışmamızda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma polikliniğinde takip edilen Fenilketonüri hastalarında;

1- Diyet tedavisine bağlı nutrisyonel eksikliği gösteren biyokimyasal parametrelerin (ferritin, B12 vitamini, folat, D-vitamini, magnezyum, kalsiyum, demir, hemoglobin, MCV, fosfor, ALP) değerlendirilmesini

2- Büyümenin etkilenip etkilenmediğini saptamayı

3-Vitamin/eser element eksikliği ile büyüme arasında bir korelasyon olup olmadığını

4- Komplikasyonların gelişmesini önlemek için yapılması gerekenleri ortaya koymayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fenilketonüri

2.1.1.Tanım

Fenilketonüri fenilalanin hidroksilaz (FAH) gen mutasyonu sonucunda oluşan ve dünyada en sık görülen otozomal resesif kalıtılan aminoasit metabolizma bozukluğudur (1). Fenilalanin hidroksilaz enzim eksikliği karaciğerde fenilalaninin tirozine hidroksilasyonunu bozar (2). İdrarla atılan fenilketonlar nedeniyle Fenilketonüri olarak adlandırılan hastalık tarihte ilk tanımlanan doğuştan metabolik hastalıktır (17).

Düşük FAH aktivitesi kanda fenilalanin konsantrasyonunun yükselmesine ve beyinde fenilalaninin toksik düzeye ulaşmasına neden olur (1). Tedavi edilmeyen FKÜ hastalarında ilerleyici zihinsel yıkım, ekzamatöz döküntüler, otizm, nöbetler, motor kayıp görülür (1). Çocuk büyüdükçe gelişimsel sorunlar, anormal davranış ve psikiyatrik belirtiler giderek artar (1).

Beyin dokusunda artan fenilalaninin Fenilketonüri hastalığının patogenezinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yüksek fenilalanin düzeyleri kan –beyin bariyerini bozarak lösin, isolösin, valin, tirozin, tiroptofan ve lizin gibi aminoasitlerin beyine taşınmasını inhibe eder (7). Sonuç olarak protein sentezi bozulur, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin yapımı azalır (7).

Fenilketonüri ilk olarak 1934 yılında Norveçli doktor Asbjörn Fölling tarafından tanımlanmıştır fakat 1950 'lerin ortasına kadar düşük fenilalaninli diyet tedavisi ile tedavi edilen bir hastalık değildi (17). 1950 lerde Alman doktor Horst Bickel FKÜ tedavisi için fenilalanin kısıtlı diyet tedavisini tanımladı ve 1960'lerde Robert Guthrie hiperfenilalaninemiye tarama amaçlı bir test geliştirdi (Guthrie testi) (1). Günümüzde birçok ülke FKÜ taraması için Guthrie testi veya daha modern bir yöntem olan kütle spektrometrisini kullanmaktadır.

1960'ların sonunda FAH eksikliği için Neonatal Tarama Programı (NBS) Kuzey Amerika'da ve Birleşik Krallık'ta yaygınlaştı. Diğer ülkelerde de 1970'lerin başında yaygınlaştı (17). Neonatal Tarama Programlarının (NBS) başlamasından bu yana neredeyse tüm FKÜ

vakalarına yenidoğan taramasından sonra teşhis konur, bu tarama programı etkilenen bireyler için tartışmasız yararlı ek olarak topluma önemli ekonomik tasarruflar sağlar (17).

Doğum sonrası kanda ve beyinde fenilalanin birikmesi, normal beyin gelişimine engel olur (18). Erken tanı ve hızlı müdahale ile çoğu Fenilketonüri hastasında gelişecek olan ciddi mental gerilik önlenmiş oldu (1). Artık Fenilketonüri hastalarının normal zekaya sahip olması yenidoğan tarama programlarının kullanılmasına ve diyet tedavisinin hastalığın prognozunu büyük ölçüde değiştirmesine bağlıdır (18). Bilişsel sonuç, özellikle bebeklik ve erken çocukluk döneminde kan fenilalanin konsantrasyonunun kontrolü ile yakından ilişkilidir (18).

Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi ile Fenilketonüri hastalarında oluşan şiddetli mental gerilik önlenmesine rağmen bazı entellektüel ve nöropsikiyatrik sorunlar tedaviye rağmen ortaya çıkabilir (17). Yaşamın ilk haftalarında iyi metabolik kontrol yapılan hastalar, çocukluk ve adolesan yaşta kontrolleri iyi yapılmazsa hem geri dönüşümlü hem de geri dönüşü olmayan nöropsikiyatrik sorunlar yaşayabilirler (17). Hatta ciddi ölçüde zihinsel engelli geç tanı konmuş FAH eksikliği olan yetişkinlerde kanda FA seviyelerinin düşürülmesi ile zorlu davranışlarda iyileşme görülür (19).

Fenilketonüri tedavisinin temelini oluşturan fenilalaninin kısıtlı diyet tedavisi, doğal protein alımında azalma ve fenilalanin içermeyen protein karışımlarından oluşur (17). Bu tedaviyi tecrübeli metabolizma hekimi ve beslenme uzmanı ekibi yönetmelidir. Yeni FAH eksikliği tanısı konan bebekler klinikte takip edilmeli ve kan FA düzeyleri sık aralıklarla izlenmelidir (17).

2.1.2. Fenilketonürinin Tarihçesi

Dr.Asbjorn Folling 1934 yılında ilk kez Fenilketonüri hastalığını tanımlamıştır (20). Norveç’li bir anne ileri derecede mental geriliği ve garip kokuları nedeniyle iki kızını Dr.Asbjorn Folling’e getirir (21). Dr.Asbjorn Folling idrar örneklerini keton dahil birçok madde için test eder. İdrarda keton varlığında idrara demir klorür ilavesi genellikle kırmızı-kahverengi bir renk oluşturur, fakat bu hastaların idrarı koyu yeşil renk verir (21). Folling daha ayrıntılı bir kimyasal analiz ile sorumlu bileşiğin çıkarılması, saflaştırılması ve erime noktasının belirlenmesi için çalışmalarına devam eder. Çalışmaları sonucunda bileşiğin fenilpiruvik asit olduğunu bulur (21).

Daha sonra Folling çok sayıda yerel kurumdan zihinsel engelli 430 hastanın idrar numunesini talep eder ve idrar numunelerine ferrik klorür ilavesi ile sekiz kişide benzer sonuçlar

gözlemler (21). Bu sekiz hastanın hepsinde hafif belirtiler (sıklıkla ekzema), geniş omuzlu duruş, spastik yürüyüş ve ileri zeka geriliği vardır (21). Etkilenen bireylerdeki aile çalışmaları otozomal resesif özellik gösterir (8).

Dr.Folling bulgularını yayınlar ve atılan madde ile zihinsel geriliği içeren ‘imbecillitas phenylpyruvica’ adını önerir (22). 1937 yılında Penrose ve Quastel tarafından hastalığın ismi Fenilketonüri olarak değiştirilir (23).

1952’de Amerika’da Dr. George Jervis tarafından karaciğerde fenilalanini tirozine çeviren enzim tanımlanmıştır (24). Yine 1952’de Alman doktor Horst Bickel Fenilketonüri tedavisinde düşük fenilalaninli diyet tedavisinin zeka geriliğini önlediğini bulmuştur (25).

Dr. Robert Guthrie 1960’larda bakteriyel inhibisyon yöntemine dayanan ‘‘ Guthrie Testi’’ ni geliştirdi (26). Özel filtre kağıtlarına damlatılan birkaç damla kan kuruduktan sonra laboratuvara gönderiliyordu. Daha sonra bu test çoğu ülkede tarama testi olarak kullanılmaya başlandı. Günümüzde çoğu ülkede uygulanan yenidoğan tarama programlarında fenilketonüri için Guthrie testi veya daha modern bir yöntem olan tandem kütle spektrometrisi kullanılmaktadır (1).

1970’lerde araştırmacılar FKÜ’nun moleküler temelini araştırmaya başladı (8). 1996 da FAH Mutasyon Analizi Konsorsiyum Veri Tabanının kuruldu (27).

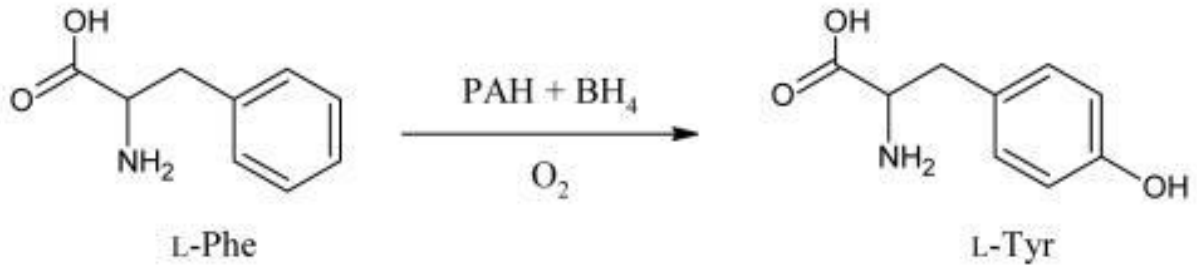
Fenilketonüri’nin Dr. Asbjorn Folling tarafından keşfi tıpta önemli bir dönüm noktası oldu (8). Metabolik anormalliklerin nörolojik etkilerinin nasıl olabileceği ve tedavinin klinik durumu nasıl etkileyebileceği konusunda FKÜ model olarak kullanılmıştır (8). Guthrie tarama testinin kullanılması ve diyet tedavisi, etkilenen çocuklarda zihinsel bozulmayı önledi (8).

2.1.3. Fenilketonürinin Biyokimyası

Fenilalanin D ve L enantiomeri olarak bulunur. Diyet aminoasitleri fenilalaninin başlıca kaynağıdır ve L-fenilalanin insanlarda protein sentezi için esansiyeldir (8). L-Fenilalaninin L-tirozine dönüşümü hidroksilasyon yoluyla gerçekleşir (8). Fenilalanin hidroksilaz (FAH), L-fenilalanin'nin hidroksilasyonunu katalize eder (8). FAH enziminin fenilalaninin tirozine katabolizma etme basamağı ana düzenleyici basamaktır (28). Bu dönüşüm için FAH, tetrahidrobiopterin (BH4) ve BH4’ü yeniden üretmeye yarayan enzimler gereklidir (8). Fenilalanin

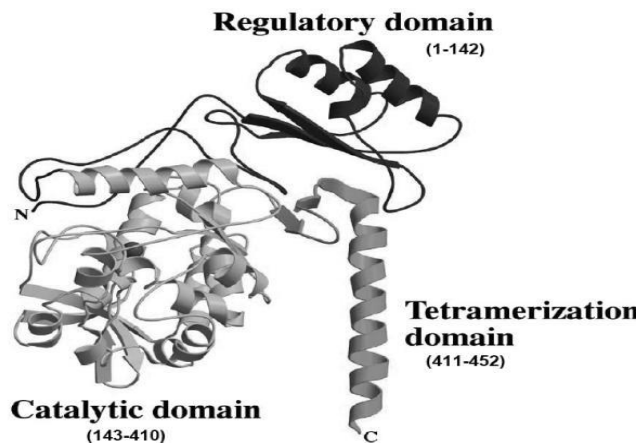
hidroksilaz enzimi kofaktör olarak tetrahidrobiopterini (BH₄) kullanır (8). FAH enziminin kofaktör olarak BH₄'ü kullanmasının yanı sıra etkinliği için moleküler oksijen gereklidir (8).

Sıçan böbreğinde FA katabolizması ve FAH aktivitesi düşük aktivitede gösterilmiş olmasına rağmen esas olarak, FA katabolizması ve FAH aktivitesi karaciğerde gerçekleşir (28).



Şekil-1: Fenilalaninin Tirozine Dönüşümü (8).(Phe:Fenilalanin, Tyr:Tirozin, PAH:Fenilalanin Hidroksilaz, BH₄:Tetrahidriyopterin) (8).

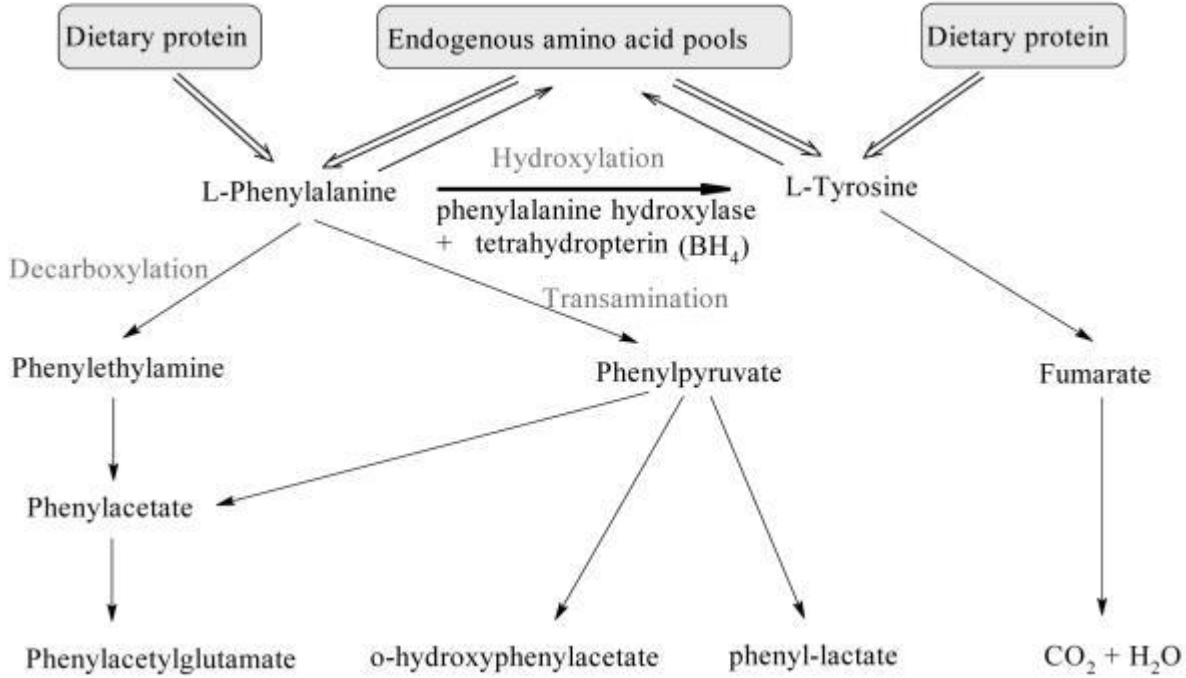
İnsanlarda, FAH enzimi tetramerlerin ve dimerlerin bir karışımıdır; monomer yaklaşık olarak 50 kDa boyutundadır ve 452 amino asitten oluşur (8). Fenilalanin hidroksilaz enzimi bir dizi fonksiyonel kısma ayrılabilir (8). Düzenleyici kısım bir serin kalıntısı içerir ve fosforilasyon ile aktivasyona katıldığı düşünülmektedir (8). Katalitik kısım kofaktör ve demir bağlanması için 26 veya 27 aminoasit içerir (8). C-terminal kısmın ise alt-birim bağlama ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (8).



Şekil-2: Fenilalanin Hidroksilaz Enziminin Kısımları (29).

Fenilalaninin transaminasyonu ve dekarboksilasyonu fenilalanin metabolizmasının alternatif yollarıdır. Bu yollarla fenilalanin, idrarla atılan fenilpiruvat, fenilasetat, o-

hidroksifenilasetat gibi metabolitlere dönüşür (30). Fenilalaninin tirozine çevrilmesi sonucunda endojen esansiyel olmayan tirozin oluşur (30).



Şekil-3: İnsanlarda Fenilalanin Metabolizması (31).

Fenilalaninin para-hidroksilasyonu, benzen halkasının yırtılması için şart olsa da, alanin yan zincirinin daha fazla metabolizması için gerekli değildir (8). Fenilalaninin tirozine dönüştürülmesinin iki sonucu vardır; birincisi esansiyel olmayan amino asit tirozin endojen olarak üretilir, ikincisi hidroksilasyon reaksiyonu FA'nin CO₂ ve H₂O'ye tamamen oksidasyonu için hız sınırlayıcı adımdır (8).

Tetrahydrobiopterin (BH₄), fenilalanin tirozin ve triptofana hidroksilasyonu için gereklidir ve BH₄'teki kusurlara bağlı olarak FA dengesi, katekolamin ve serotonin biyosentezi etkilenir (8).

Fenilalanin hidroksilaz bir dizi mekanizma ile düzenlenir (8). Protein içeren bir yemek yenildikten sonra aminoasit havuzunda artan fenilalaninin pankreastan glukagon salınımını uyardığı varsayılmaktadır (32). Hepatik FAH, cAMP'ye bağımlı protein kinaz tarafından kontrol edilir ve alfa-andrenerjik ajan Ca²⁺/Kalmodulin bağımlı protein kinazı fosforilasyon/defosforilasyon ile uyarır (8).

Daha sonraki çalışmalar bu kontrol mekanizmalarının BH4 ile FAH etkileşiminde de rol aldığını göstermektedir (8).

2.1.4. Fenilketonürinin Patofizyolojisi

Fenilalanin hidroksilaz mutasyonlarının hepatic enzim fonksiyonu üzerine etkisi ve FA homeostazında meydana gelen bozulma iyi tanımlanmıştır fakat FKÜ'deki başlıca klinik etki beyin gelişimi ve bilişsel işlev ile ilgilidir (8). Yüksek FA konsantrasyonlarının entelektüel bozulma ile sonuçlanmasının mekanizması hala netleştirilmemiştir (8).

Fenilketonüri'de nörotoksositeye katkıda bulunan bir dizi faktör öne sürülmüştür, bunlar; tirozin eksikliği, yüksek FA konsantrasyonlarının kan beyin bariyeri boyunca diğer metabolitlerin taşınması üzerine etkisi ve tirozin eksikliğinin nörokimyaya etkisidir (8).

Fenilalanin'in beyine geçmesine büyük nötral amino asit taşıyıcısı L-aminoasit transporter 1(LAT1) aracılık eder (1). Dopamin ve norepinefrin öncüsü tirozin ile serotonin öncüsü tiroptofan da LAT1 taşıyıcısı üzerinden beyine taşınırlar (33). Kandaki yüksek fenilalanin konsantrasyonları LAT1'İ inhibe edebilir böylece diğer büyük nötral aminoasitlerin beyine girişi de inhibe olur (1). Bu inhibisyon nörotransmitter disfonksiyonuna ve büyük nötral aminoasitlerin protein sentezi için kullanılabilirliğine etki eder (1).

Fenilalanin hidroksilaz enziminin eksikliği aynı zamanda tirozin ve ürünlerinin (melanin, L-tiroksin ve katekolamin) eksikliğine yol açar (8). Tirozin, dopamin ve nörotransmitter katekolaminlerin öncüsü olan L-DOPA ya dönüşür (8).

Hiperfenilalanineminin beyin hasarındaki diğer olası mekanizmaları; piruvat kinazın aktivitesinin azalması, bozulmuş glutamaterjik nörotransmisyon, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz enzim aktivitesinde azalma ve monoaminoksidaz B'nin gen değiştirici işlevidir (1).

Her ne kadar dismiyelinizasyon ile nöropsikolojik bozulma arasında nedensellik bağlantısı kurulamamış olsa da, görüntüleme çalışmaları beyaz cevher lezyonlarının beyaz cevherde azalmış miyelin oluşumu ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (1). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), erişkin FKÜ hastalarının beyindeki beyaz cevher lezyonlarının büyüklüğünün ve sayısının

doğrudan kan FA konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Kan FA konsantrasyonu düşürüldüğünde bu değişiklikler düzelmiştir (8). Bu FA tedavi hedeflerinin oluşturulmasına yol açmıştır (doğumdan 8 yaşa kadar, FA 100-350 $\mu\text{mol/L}$; 8 yaşından sonra ve erişkinlerde, FA <700 $\mu\text{mol/L}$) (8). Anderson ve meslektaşları beyaz madde anormallikleri ile nöropsikolojik bozulma arasında bağlantı olduğunu göstermişlerdir (34).

2.1.5. Fenilketonüri Sınıflandırılması

Tanı ve sınıflandırma ile ilgili açıklamaların çoğu kanıta dayanmak yerine deneyime dayalıdır (35). Nörolojik hasarın önlenmesi için müdahale edilmesi gereken kan FA konsantrasyonu [>600 (360) $\mu\text{mol/L}$] ulusal rehberlere göre değişiklik göstermektedir. HFA ve FKÜ'nün sınıflandırılması, genellikle yenidoğan taramada ilk belirlenen tedavi öncesi en yüksek kan FA değerine göre yapılmaktadır. Kan FA konsantrasyonu 120-600 (360) $\mu\text{mol/L}$ [2-10 (6) mg/dL] olan hastalar tedavi gerektirmeyen Hafif HFA, 600 (360)-1200 $\mu\text{mol/L}$ [10 (6)-20 mg/dL] olan hastalar Hafif FKÜ ve 1200 $\mu\text{mol/L}$ (20 mg/dL) üzeri olan hastalar Klasik FKÜ olarak sınıflandırılmaktadır (36). Beslenme tedavisinde doğal proteinden alınabilecek FA toleransına göre hastanın durumu yeniden değerlendirilebilir.

Plazma FA düzeyi >360 $\mu\text{mol/L}$ olan HFA vakalarının bir kısmında fenilalanin hidrosilaz enzimi BH4' e yanıt verir.

2.1.6. Fenilketonürinin Sıklığı

FKÜ görülme sıklığı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Türkiye, en sık görülen ülkeler arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Akraba evliliği oranının yüksek olması, otozomal resesif kalıtılan FKÜ hastalığının ülkemizde sık rastlanmasına neden olmaktadır.

Türkiye de kalıcı hiperfenilalaninemi prevalansı 4000 canlı doğumda birdir (37). Yine Kuzey İrlanda da akraba evliliklerinin fazla olması nedeniyle prevalansı 4000 canlı doğumda birdir (38).

Avrupa da en düşük prevalansa sahip ülke 100000 canlı doğumda bir ile Finlandiya'dır (39). Amerika Birleşik Devleti'nde prevalansı 15000 canlı doğumda birdir (13). Latin Amerika da

prevalansı 25000-50000 canlı doğumda birdir, Güney Latin Amerika'da yaygınlık genellikle daha yüksektir (40).

Asya'daki prevalansı 15000 canlı doğumda birdir fakat farklı bölgelerde prevalansı değişkenlik gösterir Çin'de 100500 doğumda bir, Tayland'da 1/200000 ve Japonya'da 1/70000 olarak belirtilmektedir (41; 42; 43; 44).

Afrika'da Fenilketonüri sıklığı çok düşük görünüyor ve İspanya'da özellikle hafif hiperfenilalaninemi prevalansı yüksektir (45; 46).

Türkiye'de ve diğer bazı ülkelerde FKÜ sıklığı Tablo1'de verilmiştir (47).

Tablo-1: Türkiye ve Diğer Bazı Ülkelerde FKÜ Sıklığı (47).

Ülke	Canlı Doğumlarda FAH yetersizliği	Taşıyıcılık
Türkiye	1:2,600	1/26
İrlanda	1:4,500	1/33
Kuzey Avrupa kökenli, Doğu Asya	1:10,000	1/50
Japonya	1:143,000	1/200
Finlandiya, Aşkenazi Yahudileri	1:200,000	1/225
Afrika	1:100,000	?

1983 yılında Ankara'da seçilen üç hastanede yapılan taramada klasik FKÜ sıklığı 1/2625, kalıcı HFA 1/5200 olarak bulunmuştur (48).

Özalp İ. ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptığı çalışmada, Aralık 1987 ve Haziran 1994 yılları arasında 576122 yenidoğanda Guthrie bakteriyel inhibisyon testinde pozitif çıkan sonuçlar florometrik yöntemle ölçülmüş ve 1200 $\mu\text{mol/L}$ 'yi geçen yenidoğanlar klasik FKÜ, <1200 $\mu\text{mol/L}$ olanlar atipik HFA olarak belirlenmiştir (49). Klasik FKÜ 1/6000 sıklığında, Kalıcı HFA 1/4500 sıklığında bulunmuştur (49). İlginç olan başlangıçta Hafif HFA olarak belirlenen (kan FA<600 $\mu\text{mol/L}$) ve emzirilen bebeklerin dördünde kan fenilalanin düzeyleri birkaç ay içinde artmış olup FKÜ tanısı almışlardır, benzer vakalar Birleşik Devletler'de de rapor edilmiştir (49).

Tablo-2: Yenidoğan İzlemi Sonucu FKÜ İnsidansı (49).

iller	İzlenen yenidoğan	FKÜ		HFA		TOPLAM	
		sayı	sıklık	sayı	sıklık	sayı	sıklık
Ankara	291538	55	1/5300	30	1/9700	85	1/3400
Antalya	16672	-	-	2	1/8400	2	1/8400
Eskişehir	26421	2	1/13200	1	1/26400	3	1/8800
İstanbul	27097	7	1/3900	-	-	7	1/3900
İzmir	59237	9	1/6600	4	1/14800	13	1/4600
Samsun	27416	7	1/3900	5	1/5500	12	1/2300
Trabzon	15738	7	1/2200	-	-	7	1/2300
Diğer iller	111913	9	1/12400	4	1/28000	13	1/8600
Toplam	576122	96	1/6000	46	1/125000	13	1/4500

Özalp İ. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FKÜ olgularında ebeveyn akrabalık sıklığı % 45.7 olarak bulunmuştur (49).

Tablo-3: İzlenen Olgulardaki Akraba Evliliği Sıklığı (49).

	Sayı	%
Akraba evlilikleri	65	45,7
1.derece	44	30,9
2.derece	8	5,6
diğer	3	9,2
Akraba evliliği olmayan evlilikler	77	54,3
Toplam	142	100

2.1.7. Fenilketonüri'de Klinik

Günümüzde hemen hemen tüm FKÜ hastaları klinik semptomlar başlamadan önce tanı alır ve tedaviye başlanır (50). 1950'lerde diyet tedavisi ile hastaların tedavi yöntemine başlanmış, günümüze dek de çok büyük gelişme kaydedilmiştir. Ancak tanı konmayıp tedavisiz kalan olgularda veya yetersiz tedavi uygulanan hastalarda klasik fenilketonüri bulguları görülür. Yenidoğan bebekte düşük doğum ağırlığı ve baş çevresinin küçük olması dışında fiziksel bir bulgu gözlenmez (6). Nörolojik etkilenme ilk aylarda dikkat çekmez. Yenidoğan bebek anne sütü veya

mama ile beslendikten sonra yavaş yavaş fenilalanin birikimi olur. En çarpıcı bulgu zeka geriliği ve gelişme geriliğidir. Bilişsel gecikme ilk birkaç ay belirgin olmayabilir fakat yaklaşık olarak altıncı ay civarında büyüme geriliği fark edilir. Tedavi edilmeyen FKÜ hastalarında klinik semptomlar; şiddetli zeka geriliği, nöbetler, davranışsal problemler, büyüme geriliği, mikrosefali, egzema benzeri deri döküntüleri, hipopigmentasyon ve fare idrarı (küf) benzeri kokudur (50; 8; 51).

Fenilketonüri hastalarındaki en temel bulgu zekâ geriliğidir. Tedavi edilmeyen hastaların %50-70'nin IQ'su 35'in altında ve %88-90'nının 65'in altında olacaktır (3). FKÜ hastalarında erken bulgu olarak kusma görülebilir ve irrabilite, egzematoid döküntü, anormal koku (fenilasetik asit atılımı nedeniyle küflü koku) erken dönemde FKÜ hastalarında görülebilmektedir. Fenilketonüri hastalarının %90'ında açık saçlar, açık ten rengi ve mavi gözler görülür (52). Serebral felcin tüm bulguları 1/3 hastada görülür (51). Artmış derin tendon refleksleri ile birlikte spastisite ve hipertonsite göze çarpmaktadır. Hastaların yaklaşık olarak dörtte birinde nöbet görülür ve % 80'inde EEG'de anormalliklerle gider (53; 54).

Fenilketonüri'li adölesan ve yetişkinlerde bilişsel profil açısından yapılan bir meta-analizde FKÜ hastalarında işlem hızı, motor kontrol, inhibitör yetenekler ve dikkat açısından gerilik görülmüştür (55). Bir meta-analizde Fenilketonüri'nin nöropsikolojik hız testini etkilediği ve yüksek fenilalanin konsantrasyonlarının daha belirgin gerilik ile bağlantılı olduğu gösterilmektedir (56).

Fenilketonüri'deki ince anormallikler; planlama, problem çözme, bilgi işlem, etkinliklere katılmak için önceki deneyimleri sağlamak ve sürekli dikkat gibi üst düzey beyin fonksiyonlarını kapsayan geniş bir terimdir (1). Diamond A.ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Fenilketonüri hastalarının erken ve sürekli tedavi almalarına rağmen bilişsel işlevlerde geri olduğunu göstermişlerdir (57).

Fenilketonüri hastalarında ruh sağlığı sonuçları oldukça değişkendir fakat bu hastaların hepsi belirgin zihinsel engelli değildir (1). Tedavi edilmeyen hastalarda sıklıkla otizm gelişir (1). Kötü tedavi edilen çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu sık görülür (1). Yetişkinlerde agorafobi, azalmış duygusal iyi hissetme, yabancılaşma duyguları, depresyon, sosyal izolasyon, zayıf iletişim kurma becerisi, düşük benlik saygısı ve zayıf sosyal durum rapor edilmiştir (1).

2.1.8. Fenilketonürinin Tanısı

2.1.8.1. Klinik Tanı

Fenilalanin hidroksilaz eksikliği olan Yenidoğanlar da hiperfenilalaninemi düşük doğum ağırlığı ve doğumda baş çevresinin küçük olması dışında fiziksel bir bulgu göstermez (6).

2.1.8.2. Kan Testi

Primer FAH eksikliği tanısı, plazmada FA konsantrasyonunun yüksek olması ve tetrahidrobiopterin (BH4) kofaktör metabolizmasının normal olması ile konur (6). Tedavi edilmemiş FAH eksikliği olan bireylerde, kan FA konsantrasyonu 120 mmol/L (2 mg/dl)' den yüksektir (6).

2.1.8.3. Yenidoğan Tarama

Tarihsel olarak, diyet tedavisinin zihinsel geriliği önleyeceği öngörüsüne dayanarak, FKÜ hastalığı için tarama yapılmıştır (58). İngiltere'de FKÜ'ya yönelik bazı küçük yerel programlardan sonra Robert Guthrie tarafından kapsamlı yenidoğan taraması teşvik edilmiştir (58). FKÜ için Guthrie testinin kullanımından birkaç yıl sonra Guthrie, yenidoğan taramasında diğer metabolitler için bakteriyel inhibisyon testleri geliştirerek daha fazla metabolik hastalığın taranabileceği algısını sağlamıştır (58).

Son teknolojik yeniliklerle beraber Yenidoğan Tarama önemli ölçüde değişti (58). Özellikle Tandem Mass Spektrometrisi (MS) tek bir analitik çalışmada geniş bir teşhis olanağı sunar (58). Sistem otuzdan fazla genetik bozukluğu tarar ve aynı anda analizini yapar (58). Birçok Avrupa ülkesi, MS teknolojisini kullanarak geniş popülasyonda Yenidoğan Taramasını uygulamaktadır (58). Almanya Aralık 2004'de tarama programını genişletti fakat MS ile taramayı sekiz hastalık ile sınırlandırdı (58). Hollanda 2007'de 14 hastalık ekledi ve Avusturya MS kullanarak 20 hastalık taraması yapmaktadır (58).

Toplum tabanlı yenidoğan izlemleri için Amerika'da Guthrie Bakteriyel İnhibisyon Analizi, fluorometrik saptama ve kitle spektrometrisi kullanılmaktadır (45). Guthrie testi ucuz,

güvenilir ve basittir. Fluorometrik analiz ve kitle spektrometre niceldir ve Guthrie bakteriyel inhibisyon testinden daha az yanlış sonuç vermektedir. Kitle spektrometre tirozin düzeylerini de saptamakta ve bir örnek üzerinde diğer birçok rahatsızlık belirlenmektedir (45).

FKÜ için güncel olarak şu tarama testleri kullanılmaktadır (6).

1. Guthrie kartı; bakteriyel inhibisyon testi, ucuz, basit, güvenlidir.
2. Florometrik analiz; Nicel ve bakteriyel inhibisyon testinden daha az yalancı pozitif sonuç oluşturmaktadır.
3. Tandem Mass Spektrometrisi (MS); Florometrik analiz ile benzer yararları sahiptir, kan tirozin düzeylerini ölçebilir ve FA düzeylerini yorumlamada yardımcı olabilir. Aynı örnek üzerinde, farklı birçok metabolik hastalığı tanımlamada kullanılabilmesi önerilmektedir.

2.1.8.4. Guthrie Testi

Görülme sıklığının yüksek olması ve erken tanı alındığında tedaviye cevabın çok iyi olması nedeniyle FKÜ tanınması gereken hastalıkların başında gelmektedir. Tarama kriterleri (maliyet fayda oranı dahil) göz önüne alındığında, FKÜ için Yenidoğan Taraması yapılması uygun görülmüştür (35).

Hiperfenilalaninemi için yenidoğan tarama programı Kuzey Amerika ve Birleşik Krallık'ta 1960'ların ortasından beri rutin olarak kullanılmaktadır (6). Diğer gelişmiş ülkelerde 1970'lerden beri kullanılmaktadır (6).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 1986 de FKÜ tarama programına başlamıştır. İlk yıllarda belirli illerde yapılan tarama programı 1994 yılında genişletilmiş ve "Ulusal Fenilketonüri Tarama Programı" adıyla tüm ülke de yapılmaya başlanmıştır. 2006 yılında taramaya konjenital hipotroidi'nin eklenmesiyle taramanın adı "Ulusal Yenidoğan Tarama Programı" olarak değiştirilmiştir. Programa 2008 yılında Biotidinaz eksikliği, 2015 yılında da Kistik Fibrozis eklenmiştir.

Numune alımı ve nakliyesi için filtre kağıdı kartlarında toplanan kan numuneleri kullanılarak, FA için bakteriyel inhibisyon testinin (Guthrie testi) geliştirilmesi ile Yenidoğan Tarama Programı'nın kurulması mümkün olmuştur (26). Guthrie kartı kullanılarak yapılan

taramalarda FAH eksikliği neredeyse %100 oranında tespit edilir (6). Bacillus subtilis bakterisinin üremesi için fenilalanin gereklidir. Ayrıca beta-2-tienilalanin bacillus subtilis bakterisinin üremesini inhibe eder. Guthrie testinde filtre kağıdından kurumuş kanlı bölüm çıkartılıp Bacillus subtilis içeren jel agar içerisine konur. Bacillus subtilis sporlarının üremesi baskılayıcı bir madde olan beta-2-tienilalanin ortamında, FA varlığında artar. Kandaki yüksek FA düzeyi, besiyerindeki beta-2-tienilalanin baskılanmasını ortadan kaldırarak bakterinin üremesini sağlar. Hiperfenilalaninemi olgularında disk etrafında bakteri üremesini gösteren bir çember oluşur. Bakteri kolonisinin çapı FA konsantrasyonu hakkında bilgi verir. (59; 60).

Fenilketonüri hastalarını nörolojik hasardan korumak ve zamanında diyet tedavisine başlamak için, tüm bebekler yaşamın ilk günlerinde FKÜ açısından taramalıdır (61). Fenilalanin konsantrasyonu zamanla artış gösterdiğinden dolayı, doğumun ilk 24 saatinde Yenidoğan Tarama testlerinin FA konsantrasyonunu doğru ölçüp ölçmediği konusunda endişeler var (6). Kan örneklerinin ideal olarak doğum sonrası 48.-72. saatlerde alınması gerekir (58). Genellikle kan örnekleri doğumun 2. ve 5. günleri arası alınır.

Yenidoğan taramasında hiperfenilalaninemi tespit edilen her bebek en kısa sürede metabolik merkeze sevk edilmelidir. Tarama testinde yalancı yüksek FA sonuçları olabilir ve bu ailelerin endişelenmesine neden olabilir. Yenidoğan bebekte karaciğerin tam olgunlaşmaması, aşırı protein alımı (inek sütü ile beslenen yenidoğanlarda), prematürede FAH eksikliği için heterozigotluk ve numune kağıdına fazla miktarda kan damlatmak, FA konsantrasyonunun yüksek gelmesine sebep olabilir (6). İlk değerlendirme kan aminoasit analizi ile yapılır. Bebekte hiperfenilalaninemi varsa, kan aminoasit analizinde fenilalanin yüksek gelecektir (FA>120 mmol/L), tirozin konsantrasyonu normal veya düşük olabilir (FA/tirozin oranı>2), diğer aminoasit konsantrasyonları normaldir (1). Bu bütün HFA/FKÜ formları için geçerlidir. Bu hastalarda iki farklı tanı değerlendirilmesi yapılmalıdır. Birincisi BH4 sentezinde veya geri dönüşümünde defekt olup olmadığı açığa kavuşturulmalıdır (1). Tetrahidrobiyopterin kusuru yoksa hasta sadece diyet kısıtlaması ile tedavi edilebilir veya BH4 ten kısmen fayda görebilir (1).

Avrupa ülkelerinde bebek hastanede tedavi edilir ve 20 mg/kg BH4 ağızdan yükleme şeklinde verilir (1). Kan fenilalanin konsantrasyonları BH4 verilmeden önce, 8, 16 ve 24 saat sonra ölçülür. (1) Fenilalanin konsantrasyonunda belirgin normalleşme (8 saat içinde) BH4 eksikliğini gösterirken, fenilalanin konsantrasyonunda az veya hiç azalma olmaması BH4'e yanıtız olduğunu gösterir (1).

2.1.8.5. Prenatal Tanı

Prenatal tanı, indeks vakanın mutasyonunun bilinmesi durumunda koryonik villus örnekleme veya amniyosentez ile DNA analizi yapılarak FAH geninin gösterilmesi ile konulabilir (62).

2.1.9. Fenilketonürinin Tedavisi

2.1.9.1. Diyet tedavisi

Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi FKÜ hastalığında temel tedavidir (8). Tedavinin amacı kan FA konsantrasyonlarını azaltmak veya normalleştirmektir (8). FA kısıtlı diyet tedavisi ile ciddi nörolojik ve fonksiyonel bozukluklar önlenir (7). Yaşamın ilk haftalarından itibaren tedaviye başlanan Fenilketonüri hastaları mükemmel şekilde gelişimsel kilometre taşlarına kavuşur ve normal okullarına devam ederler (7). Önemli klinik, psikolojik ve nörobilişsel anormallikler tedaviye uyumsuz hastalarda ve geç tanı alan hastalarda gözlemlenmektedir (7).

Önceden tedavi edilmemiş yetişkin FKÜ hastalarında fenilalanin kısıtlama bilişsel performansı arttırmaz fakat anormal davranışları azaltabilir (1). Gassió R. ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, iyilik hali ölçütlerini yaşamın geç dönemlerinde tedaviye başlayan veya normal bir diyetle geçen bir süre sonunda tekrar tedaviye başlayan 15 hastada tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirmişler (63). Hastaların %60'ı diyet tedavisine yeniden başladıktan sonra yaşam kalitesinde iyileşme olduğunu, %53'u daha sakin ve daha az üzgün hissettiklerini, %40'ı da genel sağlık durumlarının veya uyanıklıklarının daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (63).

Yüksek kan fenilalanin düzeyleri beyin üzerinde toksik etkiye sahiptir ve fenilalanin den kısıtlı diyet tedavisinin doğumdan sonra en kısa zamanda başlanması gerekir (64). FKÜ' da yaşam boyu tedavi hedefleri; fenilalanin düzeylerini hedef aralıkta tutmak, optimal nörobilişsel sonuçlara ulaşmak, normal fiziksel büyüme ve gelişmeyi sürdürmektir (64).

Kan fenilalanininin yeterli kontrolü, Fenilketonüri ile ilişkili Santral Sinir Sistemi (SSS) hasarının önlenmesinde etkilidir (1). Çoğu birey genel olarak beklenen eğitim standartlarına ulaşmak, yetişkin olarak bağımsız yaşamak, normal ilişkiler kurmak ve iş bulmak konusunda

normal gelişme gösterir (1). Genellikle ince becerilerde kayıp vardır (1). Bununla birlikte en iyi sonuç diyet tedavisine uyumun iyi olması ile olur (1). Moyle J.J. ve arkadaşlarının 113 Fenilketonüri hastası ve 107 kontrol grubunda yaptığı çalışmada Fenilketonüri hastaların IQ'ları kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur (55). Başka bir meta-analizde yenidoğan döneminde tedaviye başlanan Fenilketonüri'li bireylerde yaşam boyu ortalama fenilalanin konsantrasyonunda 100 mmol/L yükselme IQ'da 1,9-4,1 puan düşüş göstermiştir (65).

Uzun süreli diyet programı ve FKÜ'lu hastaların beslenme durumunun takibi, yaşam boyu devam eden bir takip programının parçası olmalıdır (7). Çocuk doktorları ve diyetisyenler FKÜ hastalarında büyüme, fiziksel aktivite, makro ve mikro besinlerin alımını dikkatlice izlemelidir (7).

Fenilalanin kısıtlı diyet tedavisinin faydaları şunları içerir; biyokimyasal anormallikten kaçınılması (artan fenilalanin konsantrasyonları), gelişmiş nöropsikiyatrik performans ve nörolojik hasarın önlenmesidir (7). Ancak, diyet tedavisi beraberinde bazı zorlukları da getirir bunlar; diyete uyum, sosyal desteğin gerekliliği ve temel diyet besinlerinde dengesizlik riskidir (7).

Birleşik Devletler ile Avrupa arasında yaşamın ilk ve en önemli on yılında hedef teröpatik kan fenilalanin konsantrasyonları arasında büyük farklar var (1). Birinci dekattan sonra bu farklılıklar daha da artar. Hangi Hiperfenilalaninemi değerinde tedavinin başlanacağı konusunda fikir birliği yoktur (1). Çoğu klinik merkez üç fenilalanin konsantrasyon eşliğinden ($FA > 360 \mu\text{mol} / \text{L}$, $FA > 400 \mu\text{mol} / \text{L}$ veya $FA > 600 \mu\text{mol} / \text{L}$) birini kullanır (1). 360 mmol/L den düşük fenilalanin değerlerinde tedavinin gerekmediği ve 600 mmol/L den yüksek değerlerde tedavinin gerektiği konusunda net bir fikir birliği vardır (35). 360-600 mmol/L arasındaki fenilalanin değerlerinde tedavinin gerekliliği net değildir (35). Weglage J. ve arkadaşları 360-600 mmol/L arasında fenilalanin değerine sahip ve tedavi almayan hastalarda yaptıkları çalışmada bu aralıkların güvenli olduğunu göstermişlerdir (66).

Bununla beraber Van Spronsen F.J ve arkadaşları 360 mmol/L üzerindeki fenilalanin konsantrasyonunda tedaviyi önermektedirler (35). Van Spronsen F.J ve arkadaşları ilk 12 yaş için hedef kan fenilalanin konsantrasyonunun $< 360 \text{ mmol/L}$, 12 yaşından büyük hastalar için $< 600 \text{ mmol/L}$ olması gerektiğini tavsiye etmektedirler (35).

Tablo-4: Farklı Ülkelere Göre Önerilen Hedef Kan FA Düzeyleri (1)

	<2 yaş	2–6 yaş	7–9 yaş	10–12 yaş	13–15 yaş	>16 yaş
Fransa	120–300	120–300	120–300	120–600	120–900	120–1200
Almanya	40–240	40–240	40–240	40–900	40–900	40–1200
İtalya	120–360	120–360	120–360	120–360	120–600	120–600
Hollanda	120–360	120–360	120–360	120–360	120–600	120–600
İngiltere	120–360	120–360	120–480	120–480	120–700	120–700
ABD	120–360	120–360	120–360	120–360	120–600	120–900

Bebeklerde doğal protein ihtiyacı anne sütünden ya da ticari mamalardan karşılanır. Birçok merkez doğal protein ihtiyacını sağlamak için emzirmeye izin verir (1). Emzirme ve fenilalanin kısıtlı mama birlikte kullanılır (6). Büyük çocuklarda protein alımı her gün hesaplanır, böylece plazma fenilalanin konsantrasyonuna bağlı olarak her bir çocuğa belirli ölçüde gram veya günlük protein birimi verilir (8). Bu gıdaların içerisindeki FA değerini hesaplamak için bir sistem geliştirilmiştir. Bu sistemde 1 gr proteinde 50 mg FA olduğu kabul edilmektedir. Hastalar ve aileleri buna göre beslenme sırasında ne kadar FA aldıklarını hesaplamaktadır. Ayrıca sebze ve meyveler FA değeri düşük olduğundan (<75 mg/100 g besin) serbest olarak tüketilebilmektedir (67; 68).

Tablo-5: Anne Sütü ve İnek Sütünün FA İçerikleri (mg/100 ml) (69)

Kolostrum (ilk beş gün)	70
Geçiş sütü (6-10 gün)	60-70
Matür süt	48
İnek sütü	180

Fenilalanini normal konsantrasyonlarda tutmak için diyetle alımı azaltmamız gerekmektedir. Fenilalaninin esansiyel bir aminoasit olmasından dolayı tamamen kesilmesi mümkün olmamaktadır. Bilindiği üzere diyetle alınan FA'nin birçoğu tirozine dönüşmekte ve tiroid hormonları, dopamin, adrenalin ve noradrenalin gibi nörotransmitterler için öncül madde olmaktadır. FKÜ hastalarının yaşına göre günlük alması gereken protein, FA, tirozin ve enerji

gereksinimleri iyice gözden geçirilmelidir. Bunun yanı sıra kontroller sırasında bakılan kan FA düzeylerine göre almakta olduğu diyetle değişiklik yapılmasına dikkat etmek gerekir.

Tablo-6: FKÜ'li Bireylerin Günlük FA, Tirozin, Protein ve Enerji Gereksinimleri (70).

Yaş	Besin Ögesi			
	FA	TİROZİN	PROTEİN	ENERJİ
	(mg/kg)	(mg/kg)	(gr/kg)	(kkal/kg)
0-3 ay	25-70	300-350	3.5-3.0	120(145-95)
3-6 ay	20-45	300-350	3.5-3.0	120 (145-95)
6-9 ay	15-35	250-300	3.0-2.5	110 (135-80)
9-12 ay	10-35	250-300	3.0-2.5	105 (135-80)
kız ve erkekler	(mg/gün)	(gr/gün)	(gr/kg)	(kkal/gün)
1-4 yaş	200-400	1.72-3.0	>30	1300 (900-1800)
4-7 yaş	210-450	2.25-3.5	>35	1700 (1300-2300)
7-11 yaş	220-500	2.55-4.0	>40	2400 (1650-3300)
kadın				
11-15 yaş	250-750	3.45-5.0	>50	2200 (1500-3000)
15-19 yaş	230-700	3.45-5.0	>50	2100 (1200-3000)
>19 yaş	220-700	2.55-4.0	>50	2100 (1400-2500)
erkek				
11-15 yaş	225-900	3.38-5.50	>55	2700 (2000-3700)
15-19 yaş	295-1100	4.42-6.5	>65	2800 (2100-3900)
>19 yaş	290-1200	4.35-6.5	>65	2900 (2000-3300)

Yumurta, süt, peynir, et, kümes hayvanları, balık, kurutulmuş fasulye ve baklagiller gibi protein içeriği yüksek gıdalar diyetten çıkarılır. Ancak bu rejim normal büyüme için yeterli değildir, bundan dolayı bu hastaların ticari olarak temin edilebilen esansiyel amino asit takviyelerini günlük olarak almaları gerekir (8). Bu hastalara diyet ayarlaması yapmak için diyetisyenler tarafından tam diyet günlüğü tutulur ve düzenli olarak kan FA konsantrasyonu takip edilir (8).

Bebeklik döneminde, diyetle bağlılık kolaydır çünkü çocuğun ebeveynleri beslenmeyi takip eder. Çocuklar büyüdükçe, diyet giderek zorlaşır çünkü FKÜ'lu çocuklar akranlarının tükettikleri besinleri rutin olarak seçemezler ve yemekler titizlikle planlanmalıdır. Sonuç olarak, daha büyük

çocuklarda diyetle uyum kötüdür, özellikle hasta ergenliğe ulaştığında diyetle uyum daha da zorlaşır. Fenilketonüri hastası takip edenlerin evrensel deneyimleri, diyet tedavisi alan Fenilketonüri hastalarında bilişsel sonuçlarda belirgin bir iyileşme olduğunu fakat bunun sosyal bir yük getirdiğini göstermektedir (1).

Hastaların takiplerinde diyetlerinde yetersiz FA alımları sonucu bazen FA eksikliği de görülebilmektedir. Fenilalanin eksikliğinde megaloblastik anemi, büyüme geriliği, nöbet, protein enerji malnütrisyonu, deri döküntüleri, ishal ve saç dökülmesi görülebilecek belirti ve bulgulardır.

2.1.9.2. Glikomakropeptid Tedavisi

Glikomakropeptid peynir altı suyundan elde edilen, spesifik temel aminoasitler bakımından zengin fakat tirozin, triptofan ve fenilalanin içermeyen bir proteindir (1). Bu protein fenilalanin kısıtlı diyet tedavisine eklenebilir. Fenilketonüri hastaları ile yapılan çalışmalar glikomakropeptid içeren yiyeceklerin lezzetli olduğunu göstermektedir (1). Yapılan bir çalışmada 11 FKÜ hastasının 10'unun glikomakropeptid ile desteklenen aminoasit formülü tercih ettiğini göstermiştir (1).

2.1.9.3. Büyük Nötral Aminoasit Tedavisi

Fenilalanin kan beyin bariyerini geçmek için diğer büyük nötral aminoasitler ile yarışır. Diyetle bu aminoasitlerin eklenmesi bir tedavi yaklaşımı olabilir (1). Oral fenilalanin alımından sonra bu aminoasitlerin verilmesi beyinde fenilalaninin yüksek konsantrasyonlara çıkmasını engeller (1). Yapılan bir çalışmada kısa süreli büyük nötral aminoasit tedavisinin kan FA konsantrasyonlarını da azalttığını göstermiştir. Bununla beraber büyük nötral aminoasit tedavisi ile ilgili yeterli sayıda klinik veri bulunmamaktadır (1).

2.1.9.4. Tetrahidrobiyopterin (BH4) Tedavisi

Son klinik araştırmalar FAH mutasyonuna bağlı olarak bazı FKÜ hastalarının BH4 tedavisine yanıt verdiğini göstermiştir (8). Sapropterin dihidroklorür (Kuvan, Biomarin Pharma) BH4'un oral olarak aktif bir sentetik formudur. Sapropterin dihidroklorür FAH enziminin kofaktörüdür, kan FA konsantrasyonlarını düşürür ve fenilalanin toleransını artırır (35). Faz II ve III klinik denemeler Kuvan'ın HFA ve hafif-orta şiddette FKÜ'lu seçilmiş hastalarda etkili bir terapi olduğunu göstermiştir (8).

2.1.9.5.Enzim Replasman Tedavisi

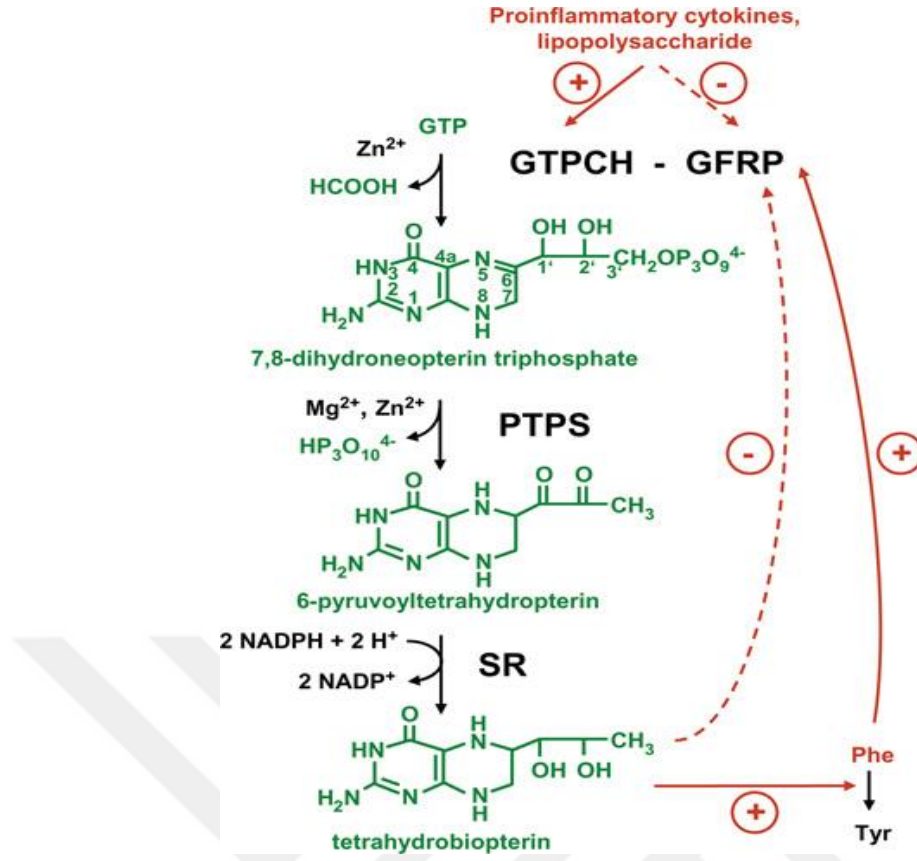
Fenilalanin amonyak liyaz (FAL) L-fenilalaninin kofaktör gerekmeden transsinamik asit ve amonyağa dönüşümünü katalize eden bakteri türevi bir enzimdir (1). FKÜ'li fare modellerinde, doksan gün boyunca düzenli fenilalanin amonyak liyaz enjeksiyonları ile tedavi, fenilalaninin kan ve beyin konsantrasyonlarını azaltmıştır (1). Bu enzimin deri altı formları ve oral formları için çalışmalar devam etmektedir (1).

2.1.9.6. Gen Tedavisi

Prensip olarak, enzimde etkilenen fonksiyonun düzeltilmesi gen terapisi ile sağlanabilir (1). Örneğin, bir çalışmada FAH eksikliği olan farelerde FAH geni vektörleri ile intramüsküler enjeksiyondan sonra hepatik FAH aktivitesinin düzeldiği bildirmiştir (1). Benzer bir yaklaşım, FAH eksikliği olan farelerin yavrularını hiperfenilalanineminin teratojenik etkilerinden korumuştur (1).

2.2. Tetrahidrobiyopterin (BH4) Metabolizması

Tetrahidrobiyopterin (BH4) metabolik önemi olan bir dizi enzimin kofaktörüdür (71). Bu enzimler dört tane aromatik amino asit hidroksilaz, alkilgliserol mono-oksjenaz ve üç tane Nitrik Oksit Sentaz (NOS) izoenzimleridir (71). Tetrahidrobiyopterin yüksek organizmaların her bir hücresinde bulunur ve biyolojik süreçlerde anahtar rol oynar. Tetrahidrobiyopterin Guanozin Tirfosfat (GTP) 'tan üç enzimatik reaksiyon sonucu oluşur (71). Guanozin trifosfat siklohidrolaz I(GTP-CH), 6-piruviltetrahidropterin sentaz ve sepiapterin redüktaz enzimleri bu dönüşümde rol alır (71). Alternatif veya kurtarma yolu olarak Dihidrofolat redüktaz ile oluşan BH4 periferik dokularda önemli rol oynar (71). Tetrahidrobiyopterin biyosentezi memelilerde hormonlar ve sitokinler ile kontrol edilir. Sepiapterin redüktaz enzimi dışındaki diğer enzimlerde oluşan otozomal resesif mutasyonlar nedeniyle gelişen BH4 eksikliği hiperfenilalaninemi ile sonuçlanır (71).



Şekil-4: Tetrahydrobiyopterin'in de nova Sentezlenmesi ve Düzenlenmesi (71).

SR: sepiapterin reductase, **PTPS:** 6- Pirüvoil Tetrahydrobiyopterin Sentaz, **GTP-CH:**Guanozin trifosfat siklohidrolaz I, **GFRP:** GTPCH feedback regulatory protein)

Tetrahydrobiyopterin (BH4) eksikliği, fenilalanin hemostazını, katekolamin biyosentezini ve serotonin biyosentezini etkiler (72). Tetrahydrobiyopterin (BH4) fenilalanin hidrosilaz, tirozin-3-hidrosilaz ve triptofan-5-hidrosilazın kofaktörüdür (72). Triptofan-5-hidrosilaz serotonin ve dopamin nörotransmitterlerinin sentezinde anahtar enzimdir (72). Dolayısıyla BH4 eksikliğinde fenilalanin yüksekliği ile beraber biyojenik aminlerin eksikliğide görülür (72).

Tetrahydrobiyopterin (BH4) eksikliği heterojen bir hastalık grubudur, fenotipik olarak hiperfenilalaninemi olabilir veya olmayabilir (71). Merkezi Sinir Sistemi (MSS) dahil bütün organları tutabilir veya sadece periferik hepatik FAH enzimi tutulumu ile gidebilir (71). Hiperfenilalaninemi ile başvuran BH4 eksikliği, BH4 biyosentezinde veya yenilenmesinde rol alan enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanabilir (71). BH4 eksikliğinde sentez bozukluğu açısından Guanozin Trifosfat Siklohidrolaz (GTP-CH) eksikliği ve 6- Pirüvoil Tetrahydrobiyopterin Sentaz (PTPS) eksikliği sorumlu tutulurken, resiklus bozukluklarında

Dihidropteridin Redüktaz (DHPR) eksikliği ve Pterin Karbinolamin Dehidrataz (PCD) eksikliği bu durumu yaratmaktadır. Mutasyonların tümü otozomal resesiftir (71).

Tetrahydrobiopterin eksikliğinde hiperfenilalaninemi ile başvuran hastalar genellikle FKÜ için yapılan Yenidoğan tarama programları ile tespit edilir, hiperfenilalaninemi olmayan hastalar tipik klinik belirti ve bulgular ile tespit edilir (71). Tedavi edilmemiş otozomal resesif GTPCH, PTPS ve DHPR eksikliğinde klinik belirti ve bulgular benzerdir (71). Değişken ama ortak belirtiler arasında zihinsel gerilik, kasılmalar (büyük mal veya miyoklonik ataklar), tonus ve duruş bozukluğu, uyuşukluk, sinirlilik, anormal hareketler, tekrarlayan enfeksiyonlar, hipersalivasyon ve yutma güçlüğü bulunur (71).

Yenidoğan Taramalarında görülen hiperfenilalaninemilerin yaklaşık olarak %2 si BH4 metabolizması bozukluğundan kaynaklanır (61). Türkiye ve Suudi Arabistan gibi akraba evliliklerinin fazla görüldüğü ülkelerde BH4 eksikliği sıklığı fazladır (61). BH4 eksikliği FKÜ'den daha ciddidir ve tedavileri farklıdır. BH4 eksikliğinde diyet tedavisi etkili değildir. Bu hastalara serotonin ve dopamin öncülleri ile beraber sentetik BH4 (sapropterin dihidroklorür) verilmelidir (61).

Yenidoğan Taramada FA artışı olan tüm yenidoğanlar BH4 sentez ve rejenerasyon bozukluğu açısından değerlendirilmelidir (17). Bu hastalara Klasik FKÜ, BH4'e yanıt veren FKÜ ve BH4 eksikliği açısından nicel testler yapılmalıdır (61). İdrardan neopterin, biopterin ölçümü veya kuru kandan neopterin, biopterin, dihidropteridin redüktaz (DHPR) aktivitesinin ölçümü kesin tanı için çok önemlidir ve mümkün olduğu kadar erken yapılmalıdır (61). BH4 yükleme testi ve beyin omurilik sıvısında nörotransmitter metabolitlerinin, pterinlerin, folatın ölçümü hastalığın ciddiyeti hakkında daha fazla bilgi verir (61).

Tetrahydrobiopterin Yükleme testi BH4 eksikliğinin erken tespiti için Avrupa'da otuz yıldır kullanılıyor. Başlangıçta BH4 yükleme testi fenilalanin yüksekliğinin FAH enzim eksikliğinden mi yoksa BH4 eksikliğinden mi kaynaklandığını bulmak için kullanılan test, şimdilerde FKÜ hastalarının BH4 tedavisine duyarlı olup olmadığını saptamak içinde kullanılıyor (61). BH4'e yanıt veren FKÜ hastalarının tespiti önemlidir, çünkü bazı FKÜ hastaları oral BH4 (sapropterin dihidroklorür) uygulamasından yarar görür ve kan FA konsantrasyonu azalır hatta BH4 ile FA konsantrasyonu normal sınırlarda bile olabilir (61). FA konsantrasyonunda en az %30 azalma olması BH4 yükleme testinin klinik olarak anlamlı olduğunu gösterir (61). BH4 Yükleme testine

cevap verme sıklığı hafif (FKÜ dışı) HFA veya FAH enzim mutasyonlarından kaynaklanan hafif FKÜ gibi artık enzim aktivitesi olan hastalarda en yüksektir (61).

2.3. Maternal Fenilketonüri

Yüksek FA konsantrasyonları teratojeniktir ve düşük riskinin artmasının nedenlerinden biridir (8). Anne kanı fenilalanin konsantrasyonları 360- 900 mmol / L'den arasında olan fetüste genellikle zihinsel engellilik, mikrosefali, doğuştan kalp hastalığı ve intrauterin büyüme geriliği görülür (73). Bu fetüsler genellikle fetal alkol sendromunda görülen yüz dismorfizmlerine benzer dismorfizmler gösterir (1). Etkilenen annede diyet ile FA konsantrasyonu 100 mmol/L ile 360 mmol/L arasında tutulmalıdır (8). Ayrıca haftalık FA konsantrasyonuna bakılması önerilmektedir (8).

Maternal fenilketonüri hastaları fenilketonüri olmayan bebeklerini diyet kısıtlaması olmadan emzirebilir (1). Bu bebekler fenilketonüri için mutant bir gen taşırlar fakat FAH aktiviteleri fenilalanini yeterince metabolize etmeye yeterlidir (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmamız Kasım- 2018 ile Mart -2019 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda takip edilen 40 Fenilkeonüri hastası ve 30 sağlıklı kardeşi üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilenlerin ebeveynlerinin boylarına bakılarak hedef boyları hesaplanmıştır. Hastalar düzenli poliklinik kontrolüne gelen hastalardan seçildi. Sağlıklı kardeşleri ve ebeveynleri rutin poliklinik kontrolünde ya da telefon ile ulaşılarak polikliniğe çağrıldı.

3.1.1. Kapsam

Çalışmaya dahil edilen hastalar;

- 1- 1 yaşından büyük ve 16 yaşından küçük hastalar
- 2- Diyet tedavisine doğumunun birinci ayında başlanan hastalar
- 3- Son altı ay içerisinde vitamin/mineral veya demir desteği almayan hastalar
- 4- Kofaktör (sapropterin dihidroklorid) tedavisi almayan hastalar
- 5- Klasik FKÜ ile beraber başka kronik hastalığı olmayan hastalar

Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu;

- 1- 1 yaşından büyük ve 16 yaşından küçük olanlar
- 2- Son altı ay içerisinde vitamin/mineral veya demir desteği almayan
- 3- Herhangi bir kronik hastalığı olmayan
- 4- En az bir Klasik FKÜ tanımlı kardeşinin olması (Klasik FKÜ'lu kardeşin çalışmaya dahil edilmesi şart değil)
- 5- HFA nedeniyle takipli olmaması

Hastaların son bir yıllık kan FA düzeyleri dosyalarından kontrol edildi. Fenilalanin düzeyi Likit Kromatografi Mass Spektrometrisi yöntemi ile plazmadan çalışılmıştı. Hastaların son bir yıl içerisindeki FA konsantrasyonlarının ortalaması alındı. Klasik FKÜ hastaları FKÜ iyi kontrol ve FKÜ kötü kontrol olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ortalama kan FA konsantrasyonu 12 yaşından

küçük hastalar için 360 mmol/L'nin altında olanlar ve 12 yaşından büyük olanlar için 600 mmol/L altında olanlar Fenilketonüri iyi kontrol grup olarak belirlendi. Ortalama kan FA konsantrasyonu 12 yaşından küçük hastalar için 360 mmol/L'nin üstünde olanlar ve 12 yaşından büyük olanlar için 600 mmol/L üstünde olanlar Fenilketonüri kötü kontrol grup olarak belirlendi.

3.1.2. Çalışmanın Yürütülmesi

Çalışmamız için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı (oturum no:10 karar no:04 tarih:04.10.2018 ve oturum no:9 karar no:55 tarih:05.08.2019) alındı. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'na kontrole gelen ve çağrılan, yukarıda belirtilen özelliklere sahip olanlar, ebeveynlerinin onayları alınması şartıyla çalışmaya dahil edildi.

Antropometrik Ölçümler: 2 yaşından küçük çocukların ölçümleri sırtüstü(supin) pozisyonda, 2 yaşından büyük çocukların ölçümleri ayakta gerçekleştirildi. 2 yaşından küçük çocukların ağırlık ölçümü için dijital bebek tartı terazisi kullanıldı. Boy uzunlukları ise sırtüstü pozisyonda infantometre kullanılarak ölçüldü. 2 yaşından büyük çocukların boy uzunlukları ve ağırlıkları kombine stadiometre–digital ağırlık ölçme istasyonu kullanılarak ayakta ölçüldü. Yine ebeveynlerin boy uzunlukları ve ağırlıkları kombine stadiometre–digital ağırlık ölçme istasyonu kullanılarak ayakta ölçüldü. Ayakkabısız ve ince giysiler ile ölçüm yapıldı.

Ebeveynlerin boy uzunluklarına göre hedef boy hesaplandı. Hasta grubun boy z skoru ile hedef boy z skoru arasındaki fark ve kontrol grubunun boy z skoru ile hedef boy z skoru arasındaki fark hesaplandı. Hesaplanan değer ± 1 aralığında olması normal kabul edilir.

Ağırlık z skoru, boy z skoru ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) z skoru hesaplanmasında aynı yaş ve cinsiyet göre Olcay NEYZİ 2008 Türk çocukları için belirlediği ölçek kullanıldı (74).

Vücut kitle indeksi (VKİ): Ağırlık (kg)/boy uzunluğu (m²) formülü ile hesaplandı. Nutrisyonel durumun değerlendirilmesi: Klasik FKÜ hastalarından ve kontrol grubundan kan ferritin, demir, B12 vitamini, folik asit, hemoglobin, MCV, magnezyum, 25-OH-D vitamini, kalsiyum, fosfor, ALP (Alkalin fosfataz) düzeyleri çalışıldı. Kan örnekleri sabah aç karnına alındı.

3.2. Yöntem

Kan örnekleri Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda aşağıda belirtilen yöntem ile çalışıldı.

Araştırma için hasta ve kontrol grubundan sabah aç karnına alınan venöz kan örnekleri otomatik kan sayımı cihazı (Abbot Celldyn 3500 III, USA) ile hemoglobin ve MCV değerleri tespit edildi.

Ferritin, B12 vitamini, Folik asit kemilüminesans immunoassay (CLIA) yöntemi ile centaur (xp) hormon cihazı ile çalışıldı. Magnezyum, kalsiyum, fosfor, demir, ALP, fotometrik yöntem ile C16000 biyokimya cihazı ile çalışıldı. 25-OH D vitamini düzeyi, Shimadzu marka, LCMS-8045 model cihazda likid kromatografi mass spektrometre yöntemi ile ölçüldü.

3.3. İstatistiksel İncelemeler

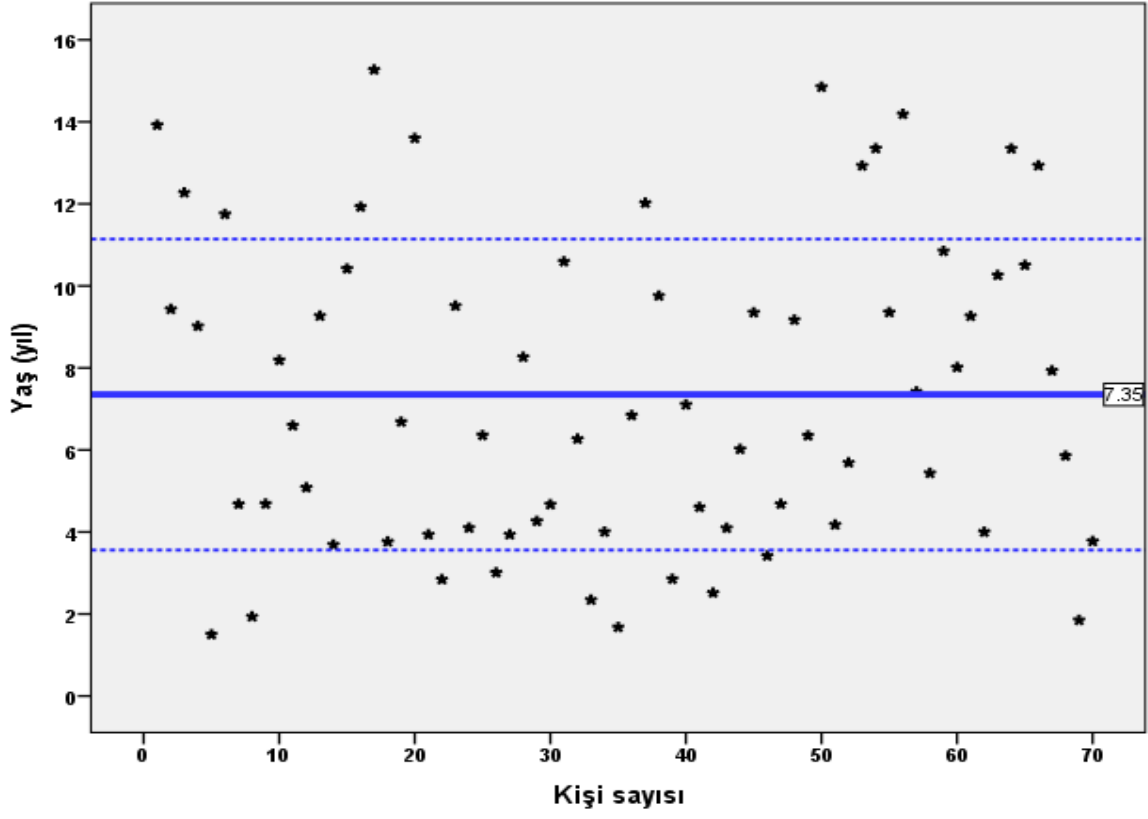
İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında One-way Anova Test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni test; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni-Dunn test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

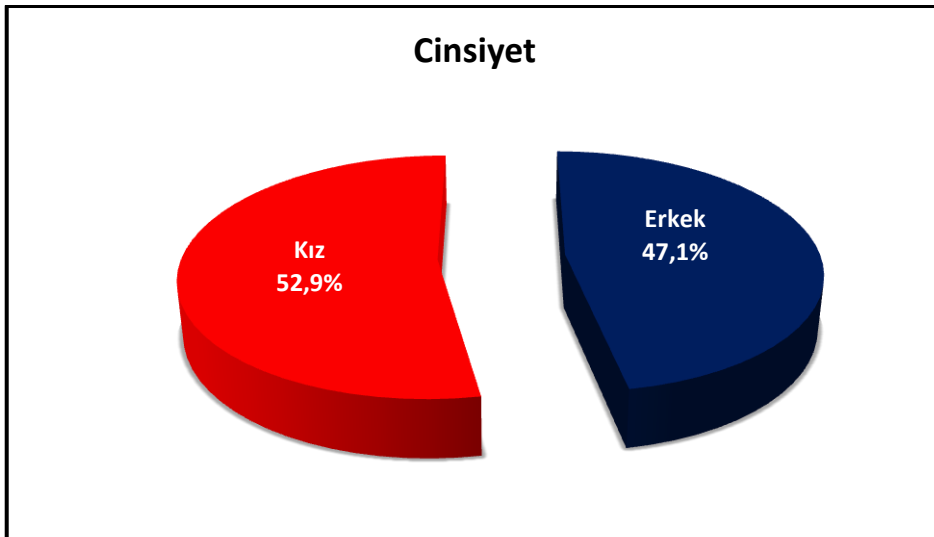
Çalışma Kasım 2018 ile Mart 2019 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğinde %47.1'i (n=33) erkek, %52.9'u (n=37) kız olmak üzere toplam 70 çocuk ile yapılmıştır. Çocukların yaşları 1.5 ile 15.3 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 7.35 ± 3.79 yıldır.

Tablo-7: Demografik Özelliklerin Dağılımı

		n (%)
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,5 – 15,3 (6,6)
	<i>Ort±Ss</i>	7,35±3,79
Cinsiyet	Erkek	33 (47,1)
	Kız	37 (52,9)
Kilo (kg)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	8,8 – 73 (23,3)
	<i>Ort±Ss</i>	26,63±13,97
Kilo (z skoru)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-2,4 – 2,3 (-0,3)
	<i>Ort±Ss</i>	-0,20±0,97
Boy (cm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	80 – 174 (120,5)
	<i>Ort±Ss</i>	121,96±23,63
Boy (z skoru)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-2,6 – 3,5 (-0,2)
	<i>Ort±Ss</i>	-0,15±1,16
Hedef boy (z skoru)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-1,8 – 31,8 (-0,5)
	<i>Ort±Ss</i>	-0,44±0,78
VKİ (kg/m ²)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	12 – 28,1 (16,1)
	<i>Ort±Ss</i>	16,70±2,96
VKİ (z skoru)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-3,4 – 2,4 (-0,2)
	<i>Ort±Ss</i>	-0,21±1,14
Çalışma grupları	Kontrol grubu	30 (42,9)
	Hasta grubu	40 (57,1)
	<i>FKÜ iyi kontrol</i>	24 (34,3)
	<i>FKÜ kötü kontrol</i>	16 (22,8)



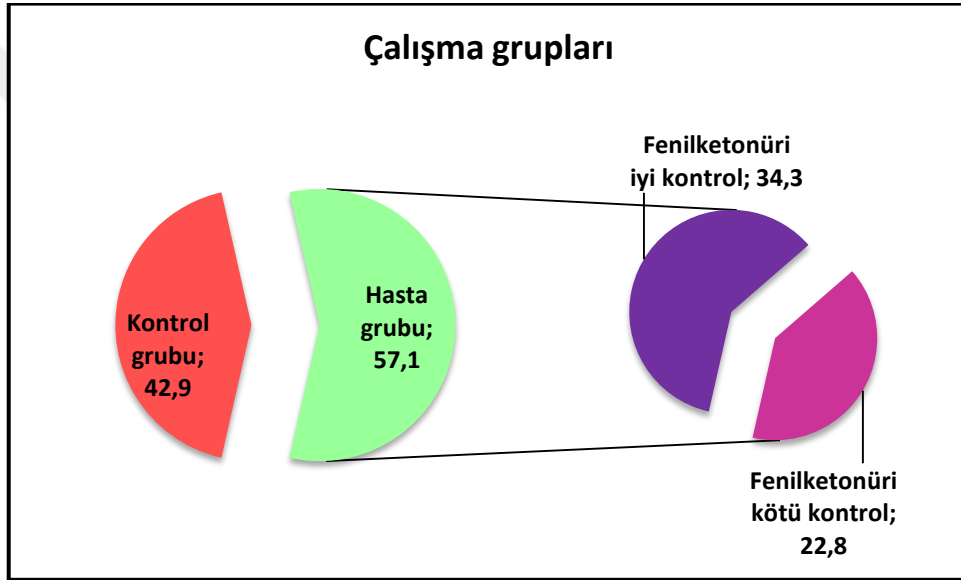
Şekil-5: Yaş Dağılımı



Şekil-6: Cinsiyet Dağılımı

Çalışmaya alınan çocukların kilo ölçümleri 8,8 ile 73 kg arasında değişmekte olup, ortalama 26.63 ± 13.97 kg; boy uzunlukları 80 ile 174 cm arasında değişmekte olup, ortalama $121,96 \pm 23.63$ cm; VKİ ölçümleri ise 12 ile 28.1 kg/m^2 arasında değişmekte olup, ortalama $16.70 \pm 2.96 \text{ kg/m}^2$ dir. Çalışmaya alınan çocukların kilo z skorları -2.4 ile 2.3 arasında değişmekte olup, ortalama -0.20 ± 0.97 ; boy z skorları -2.6 ile 3.5 arasında değişmekte olup, ortalama -0.15 ± 1.16 ; hedeflenen boy z skorları -1.8 ile 31.8 arasında değişmekte olup, ortalama -0.44 ± 0.78 ; VKİ z skorları ise -3.4 ile 2.4 arasında değişmekte olup, ortalama -0.21 ± 1.14 dir.

Çalışmaya alınan çocukların %42.9'u (n=30) kontrol grubu iken, %34.3'ü (n=24) Fenilketonüri iyi kontrol, %22.8'i (n=16) Fenilketonüri kötü kontrol grubudur.



Şekil-7: Çalışmaya Alınan Grupların Dağılımı

Hasta ve Kontrol Gruplarına İlişkin Değerlendirmeler

Tablo-8: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Hasta (n=40)	grubu	Kontrol (n=30)	grubu	<i>p</i>
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak</i>	1,5–15,3 (6,5)		1,8–14,8 (7,7)		^a 0,317
	(<i>Medyan</i>)					
	<i>Ort±Ss</i>	6,95±3,79		7,87±3,78		
Cinsiyet; n (%)	Erkek	20 (60,6)		13 (39,4)		^c 0,580
	Kız	20 (54,1)		17 (45,9)		
Kilo (kg)	<i>Min-Mak</i>	8,8–64 (22,3)		11,9–73 (23,3)		^a 0,628
	(<i>Medyan</i>)					
	<i>Ort±Ss</i>	25,92±13,51		27,57±14,75		
Kilo (z skoru)	<i>Min-Mak</i>	-2,4–2 (-0,2)		-1,6–2,3 (-0,3)		^b 0,443
	(<i>Medyan</i>)					
	<i>Ort±Ss</i>	-0,13±1,04		-0,30±0,88		
Boy (cm)	<i>Min-Mak</i>	80–170 (116,5)		87–174 (124,5)		^a 0,214
	(<i>Medyan</i>)					
	<i>Ort±Ss</i>	118,90±23,09		126,03±24,12		
Boy (z skoru)	<i>Min-Mak</i>	-2,6–2,3 (-0,3)		-1,6–3,5 (-0,1)		^b 0,491
	(<i>Medyan</i>)					
	<i>Ort±Ss</i>	-0,23±1,24		-0,04±1,05		
Hedef boy (z skoru)	<i>Min-Mak</i>	-1,8–1,8 (-0,4)		-1,8–0,8 (-0,5)		^b 0,293
	(<i>Medyan</i>)					
	<i>Ort±Ss</i>	-0,34±0,85		-0,56±0,66		
Boy z skoru- hedef boy z skoru	<i>Min-Mak</i>	-2,2–2,7 (0)		-2,1–3,6 (0,3)		^b 0,089
	(<i>Medyan</i>)					
	<i>Ort±Ss</i>	0,11±1,15		0,52±1,10		
VKİ (kg/m ²)	<i>Min-Mak</i>	12–28,1 (16,4)		13,4–26,8 (15,5)		^a 0,226
	(<i>Medyan</i>)					
	<i>Ort±Ss</i>	17,07±3,06		16,20±2,81		
VKİ (z skoru)	<i>Min-Mak</i>	-3,4–2,4 (0)		-1,9–1,9 (-0,7)		^a 0,121
	(<i>Medyan</i>)					
	<i>Ort±Ss</i>	-0,03±1,27		-0,46±0,92		

^aStudent t Test

^bMann Whitney U Test

^cPearson Ki-Kare Test

Hasta ve kontrol grubunun yaşları ve cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubunun kilo ölçümleri, kilo z skorları, boy uzunlukları, boy z skorları, hedef boy z skorları, boy z skoru-hedef boy z skoru, VKİ ölçümleri ve VKİ z skorları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

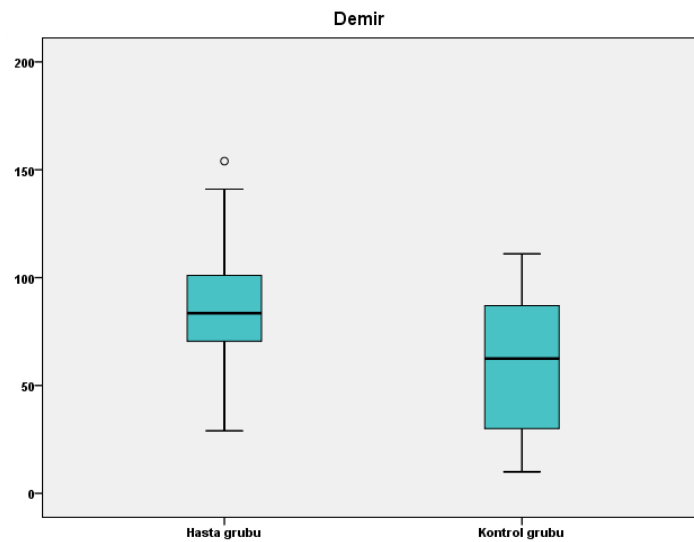
Tablo-9: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

		Toplam (n=70)	Hasta (n=40)	grubu Kontrol grubu (n=30)	<i>p</i>
Mg	<i>Min-Mak</i>	1,7-2,3 (2)	1,7-2,3 (2)	1,7-2,3 (2)	^a 0,074
	(<i>Medyan</i>)				
	<i>Ort±Ss</i>	1,97±0,14	2,00±0,14	1,94±0,13	
Fe	<i>Min-Mak</i>	10-154 (77,5)	29-154 (83,5)	10-111 (62,5)	^a 0,001**
	(<i>Medyan</i>)				
	<i>Ort±Ss</i>	75,63±32,24	87,25±29,01	60,13±30,10	
Hgb	<i>Min-Mak</i>	7,3-15,4 (12,9)	10,4-15,2 (12,8)	7,3-15,4	^a 0,725
	(<i>Medyan</i>)			(13,1)	
	<i>Ort±Ss</i>	12,99±1,36	12,94±1,08	13,06±1,69	
MCV	<i>Min-Mak</i>	60,5-100 (82)	62,6-94,6 (83,1)	60,5-	^a 0,165
	(<i>Medyan</i>)			100(80,2)	
	<i>Ort±Ss</i>	80,93±6,47	81,87±5,46	79,69±7,54	
Ca	<i>Min-Mak</i>	9,2-11,2 (10)	9,2-11,2 (10,1)	9,2-10,4 (10)	^a 0,097
	(<i>Medyan</i>)				
	<i>Ort±Ss</i>	9,97±0,41	10,04±0,43	9,88±0,35	
P	<i>Min-Mak</i>	2,7-5,9 (4,6)	2,7-5,5 (4,6)	3,1-5,9 (4,7)	^a 0,588
	(<i>Medyan</i>)				
	<i>Ort±Ss</i>	4,55±0,59	4,52±0,60	4,59±0,60	
ALP	<i>Min-Mak</i>	88-477 (223)	92-391 (232)	88-477	^a 0,902
	(<i>Medyan</i>)			(214,5)	
	<i>Ort±Ss</i>	228,63±71,81	229,55±70,07	227,40±75,26	
25-OH D vit	<i>Min-Mak</i>	5,8-80,5 (28,9)	18,7-80,5 (30)	5,8-40,1	^b 0,001**
	(<i>Medyan</i>)			(22,9)	
	<i>Ort±Ss</i>	30,43±15,63	35,99±16,68	23,02±10,38	

Folik asit	<i>Min-Mak</i>	6,2-24 (13,1)	7,9-24 (15,3)	6,2-16,8 (10)	^a 0,001**
	(<i>Medyan</i>)				
	<i>Ort±Ss</i>	13,42±4,32	15,56±3,91	10,57±3,03	
Ferritin	<i>Min-Mak</i>	1,1-84,2 (25)	11,6-84,2 (28,8)	1,1-61,4	^b 0,002**
	(<i>Medyan</i>)			(19,8)	
	<i>Ort±Ss</i>	31,11±18,52	36,47±18,70	23,97±15,91	
B12 vitamini	<i>Min-Mak</i>	156-1282	171-1282	156-473	^b 0,001**
	(<i>Medyan</i>)	(396)	(487,5)	(298)	
	<i>Ort±Ss</i>	452,00±245,37	572,73±258,50	291,03±80,52	
^a Student t Test		^b Mann Whitney U Test		**p<0.01	

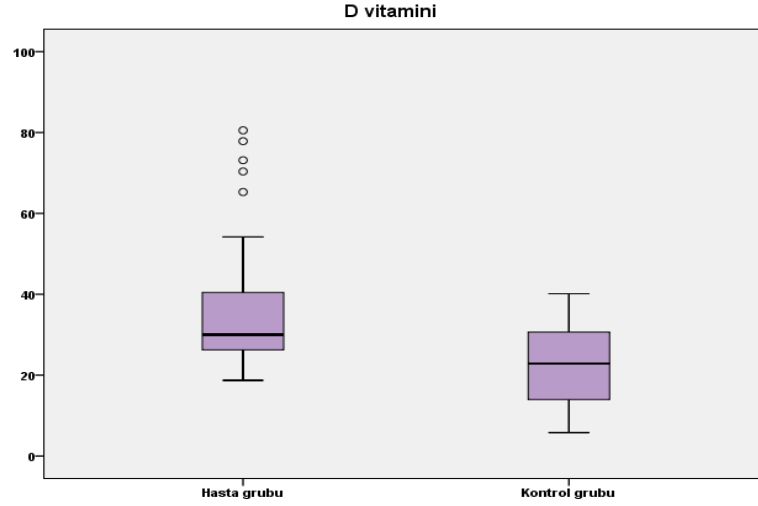
Hasta ve kontrol grubunun magnezyum, hemoglobin, MCV, kalsiyum, fosfor ve ALP ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Hasta ve kontrol grubunun demir ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001; p<0.01); hasta grubun demir ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir.



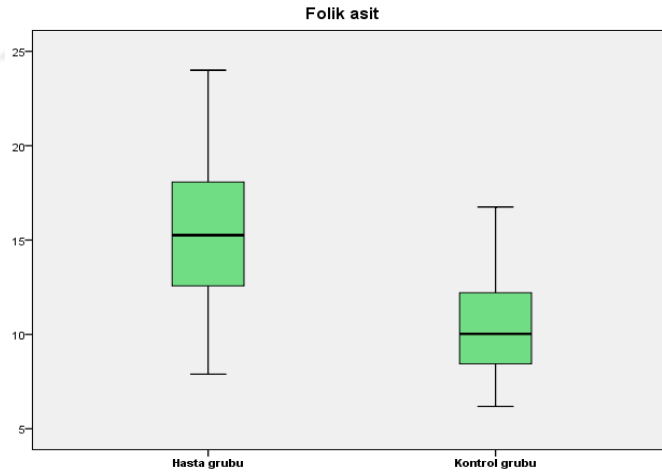
Şekil-8: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Demir Ölçümleri Dağılımı

Hasta ve kontrol grubunun D-vitamini ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001; p<0.01); hasta grubun D-vitamini ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir.



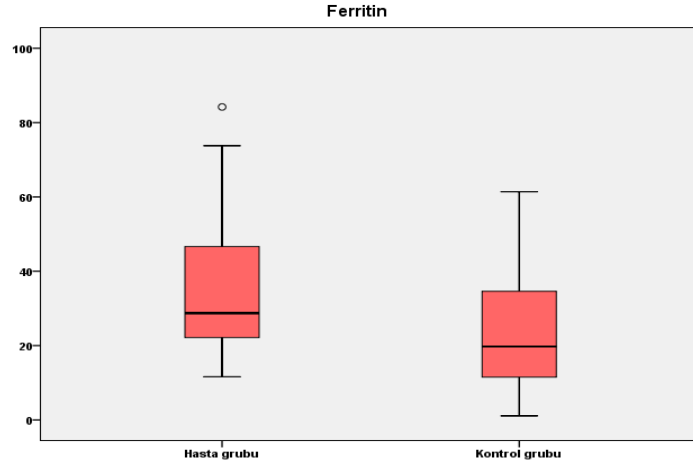
Şekil-9: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre D Vitamini Ölçümleri Dağılımı

Hasta ve kontrol grubunun folik asit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$); hasta grubun folik asit ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir.



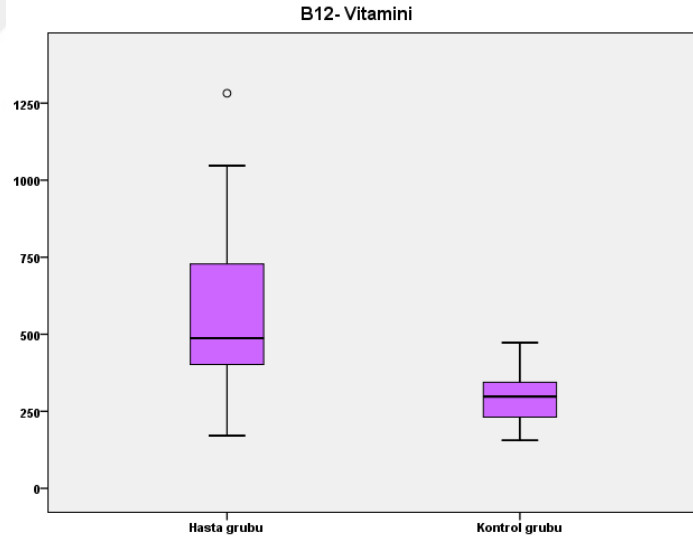
Şekil-10: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Folik Asit Ölçümleri Dağılımı

Hasta ve kontrol grubunun ferritin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.002$; $p<0.01$); hasta grubun ferritin ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir.



Şekil-11: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Ferritin Ölçümleri Dağılımı

Hasta ve kontrol grubunun B12 vitamini ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$); hasta grubun B12 vitamini ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir.



Şekil-12: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre B12 Vitamini Ölçümleri Dağılımı

Gruplara Göre Değerlendirmeler

Tablo-10: Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Fenilketonüri iyi kontrol (n=24)	Fenilketonüri kötü kontrol (n=16)	Kontrol grubu (n=30)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak</i>	1,5–13,9	1,9–15,3 (6,8)	1,8–14,8 (7,7)	^d 0,606
	<i>(Medyan)</i>	(4,9)			
	<i>Ort±Ss</i>	6,91±4,10	7,02±3,38	7,87±3,78	
Cinsiyet; <i>n</i> (%)	Erkek	11 (33,3)	9 (27,3)	13 (39,4)	^c 0,696
	Kadın	13 (35,1)	7 (18,9)	17 (45,9)	
Kilo (kg)	<i>Min-Mak</i>	8,8–64 (18,8)	12,5–46,7 (25,9)	11,9–73 (23,3)	^d 0,834
	<i>(Medyan)</i>				
	<i>Ort±Ss</i>	26,58±15,71	24,93±9,69	27,57±14,75	
Kilo (z skoru)	<i>Min-Mak</i>	-2,4–2 (-0,1)	-1,5–2 (-0,3)	-1,6–2,3 (-0,3)	^e 0,691
	<i>(Medyan)</i>				
	<i>Ort±Ss</i>	-0,14±1,04	-0,13±1,07	-0,30±0,88	
Boy (cm)	<i>Min-Mak</i>	80–155 (113)	84–170 (122,5)	87–174 (124,5)	^d 0,460
	<i>(Medyan)</i>				
	<i>Ort±Ss</i>	118,50±24,31	119,50±21,88	126,03±24,12	
Boy (z skoru)	<i>Min-Mak</i>	-2,6–1,9(-0,3)	-1,6–2,3 (-0,3)	-1,6–3,5 (-0,1)	^e 0,680
	<i>(Medyan)</i>				
	<i>Ort±Ss</i>	-0,20±1,29	-0,29±1,19	-0,04±1,05	
Hedef boy (z skoru)	<i>Min-Mak</i>	-1,8–1,8(-0,4)	-1,8–0,5 (-0,4)	-1,8–0,8 (-0,5)	^e 0,529
	<i>(Medyan)</i>				
	<i>Ort±Ss</i>	-0,25±0,96	-0,49±0,67	-0,56±0,66	
Boy-hedef boy farkı (z skoru)	<i>Min-Mak</i>	-2,2–2,7 (0)	-1,2–2,4 (0)	-2,1–3,6 (0,3)	^e 0,228
	<i>(Medyan)</i>				
	<i>Ort±Ss</i>	0,05±1,27	0,20±0,98	0,52±1,10	
VKİ (kg/m ²)	<i>Min-Mak</i>	12–28,1	13,2–21,2 (16,4)	13,4–26,8	^d 0,447
	<i>(Medyan)</i>	(16,4)		(15,5)	
	<i>Ort±Ss</i>	17,22±3,58	16,84±2,13	16,20±2,81	
VKİ (z skoru)	<i>Min-Mak</i>	-3,4–2,3(-0,1)	-2,8–2,4 (0,3)	-1,9–1,9 (-0,7)	^e 0,107
	<i>(Medyan)</i>				

<i>Ort±Ss</i>	-0,11±1,27	0,08±1,29	-0,46±0,92
^c <i>Pearson Ki-Kare Test</i>	^d <i>Oneway ANOVA Test</i>		^e <i>Kruskal Wallis Test</i>

Tablo-11: Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar

	FKÜ iyi kontrol- kötü kontrol	FKÜ iyi kontrol- Kontrol grubu	FKÜ kötü kontrol- Kontrol grubu
Yaş (yıl)	^f 1,000	^f 1,000	^f 1,000
Kilo (kg)	^f 1,000	^f 1,000	^f 1,000
Kilo (z skoru)	^g 1,000	^g 1,000	^g 1,000
Boy (cm)	^f 1,000	^f 0,750	^f 1,000
Boy (z skoru)	^g 1,000	^g 1,000	^g 0,930
Hedef boy (z skoru)	^g 1,000	^g 0,851	^g 1,000
Boy-hedef boy farkı (z skor)	^g 1,000	^g 0,333	^g 0,691
VKİ (kg/m ²)	^f 1,000	^f 0,638	^f 1,000
VKİ (z skoru)	^g 1,000	^g 0,328	^g 0,216

^f*Bonferroni Test* ^g*Bonferroni- Dunn Test*

Gruplara göre çocukların yaşları ve cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Gruplara göre çocukların kilo ölçümleri, kilo z skorları, boy uzunlukları, boy z skorları, hedeflenen boy z skorları, boy z skoru-hedef boy z skoru, VKİ ölçümleri ve VKİ z skorları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Tablo-12: Gruplara Göre Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

		Fenilketonüri iyi kontrol (n=24)	Fenilketonüri kötü kontrol (n=16)	Kontrol grubu (n=30)	<i>p</i>
Mg	<i>Min-Mak</i> (<i>Medyan</i>)	1,8-2,3 (2)	1,7-2,1 (2)	1,7-2,3 (2)	^d 0,052
	<i>Ort±Ss</i>	2,03±0,14	1,96±0,13	1,94±0,13	
Fe	<i>Min-Mak</i> (<i>Medyan</i>)	29-139 (78,5)	50-154 (94)	10-111 (62,5)	^d 0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	80,67±27,78	97,13±28,84	60,13±30,10	
Hgb	<i>Min-Mak</i> (<i>Medyan</i>)	10,4-15,2 (13)	11,3-14,5 (12,7)	7,3-15,4 (13,1)	^d 0,940
	<i>Ort±Ss</i>	12,94±1,13	12,94±1,04	13,06±1,69	
MCV	<i>Min-Mak</i> (<i>Medyan</i>)	72,2-90 (82,6)	62,6-94,6 (83,4)	60,5- 100(80,2)	^d 0,379
	<i>Ort±Ss</i>	81,74±4,19	82,06±7,11	79,69±7,54	
Ca	<i>Min-Mak</i> (<i>Medyan</i>)	9,2-10,9 (10)	9,6-11,2 (10,1)	9,2-10,4 (10)	^d 0,170
	<i>Ort±Ss</i>	10,00±0,48	10,11±0,36	9,88±0,35	
P	<i>Min-Mak</i> (<i>Medyan</i>)	3,6-5,5 (4,7)	2,7-5,1 (4,4)	3,1-5,9 (4,7)	^d 0,242
	<i>Ort±Ss</i>	4,64±0,53	4,33±0,65	4,59±0,60	
ALP	<i>Min-Mak</i> (<i>Medyan</i>)	129-391 (243)	92-336 (211,5)	88-477 (214,5)	^d 0,268
	<i>Ort±Ss</i>	244,63±66,07	206,94±71,84	227,40±75,26	
25-OH D vit	<i>Min-Mak</i> (<i>Medyan</i>)	18,7-80,5 (31,5)	18,8-73,2 (29,3)	5,8-40,1 (22,9)	^e 0,004**
	<i>Ort±Ss</i>	38,22±18,43	32,64±13,53	23,02±10,38	
Folik asit	<i>Min-Mak</i> (<i>Medyan</i>)	7,9-22,3 (15,4)	9,8-24 (14,9)	6,2-16,8 (10)	^d 0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	15,63±3,50	15,45±4,57	10,57±3,03	
Ferritin	<i>Min-Mak</i> (<i>Medyan</i>)	11,6-84,2 (31,4)	14,6-73,8 (28,6)	1,1-61,4 (19,8)	^e 0,009**

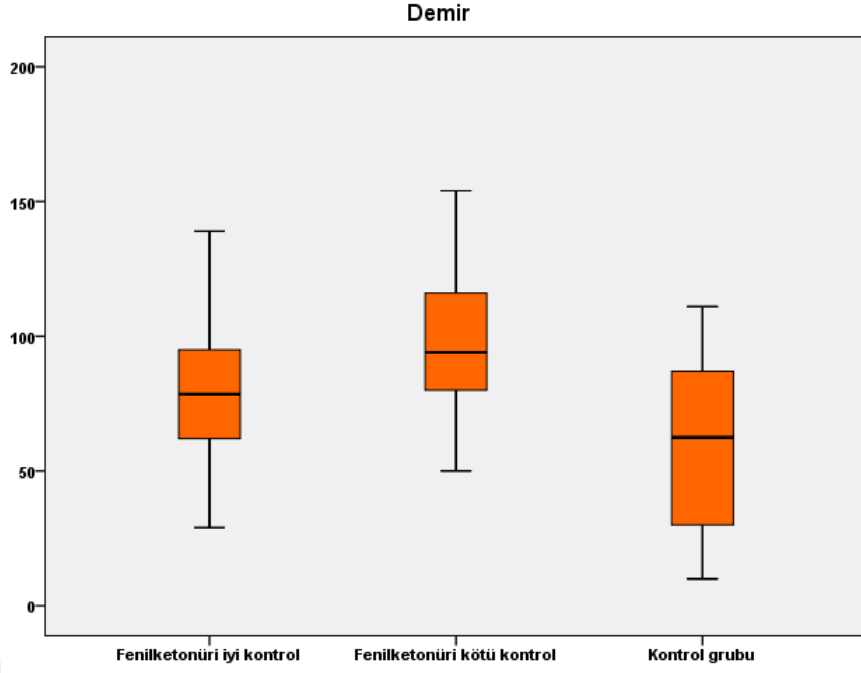
	<i>Ort±Ss</i>	36,93±18,87	35,79±19,04	23,97±15,91	
B12	<i>Min-Mak</i>	171-	256-1028	156-473	^e 0,001**
Vitamini	<i>(Medyan)</i>	1282(451,5)	(637,5)	(298)	
	<i>Ort±Ss</i>	562,96±271,56	587,38±245,53	291,03±80,52	
	^d Oneway ANOVA Test		^e Kruskal Wallis Test		**p<0.01

Tablo-13: Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar

	FKÜ iyi kontrol- kötü kontrol	FKÜ iyi kontrol grubu	FKÜ kötü kontrol grubu	kontrol- kötü kontrol-
Mg	^f 0,297	^f 0,056	^f 1,000	
Demir	^f 0,251	^f 0,036*	^f 0,001**	
Hemoglobin	^f 1,000	^f 1,000	^f 1,000	
MCV	^f 1,000	^f 0,754	^f 0,722	
Ca	^f 1,000	^f 0,885	^f 0,196	
P	^f 0,335	^f 1,000	^f 0,465	
ALP	^f 0,321	^f 1,000	^f 1,000	
D Vitamini	^g 1,000	^g 0,004**	^g 0,157	
Folik asit	^f 1,000	^f 0,001**	^f 0,001**	
Ferritin	^g 1,000	^g 0,013*	^g 0,097	
B12 Vitamini	^g 1,000	^g 0,001**	^g 0,001**	
	^f Bonferroni Test	^g Bonferroni- Dunn Test	**p<0.01	*p<0.05

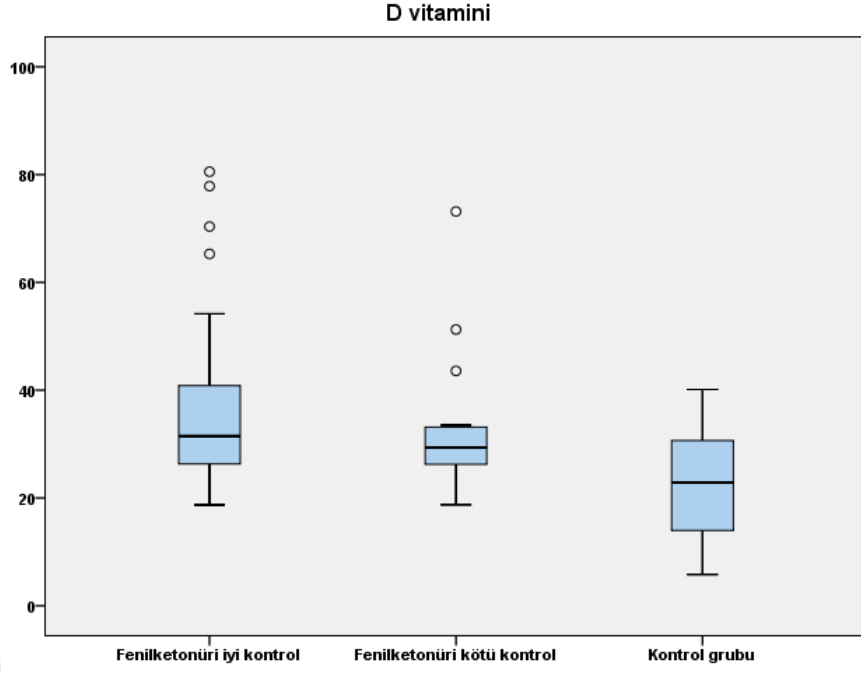
Gruplara göre çocukların magnezyum, hemoglobin, MCV, kalsiyum, fosfor ve ALP ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Gruplara göre çocukların demir ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001; p<0.01). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Fenilketonüri iyi kontrol ve Fenilketonüri kötü kontrol gruplarındaki çocukların demir ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir (sırasıyla p=0.036; p=0.001; p<0.05). Fenilketonüri iyi kontrol ve Fenilketonüri kötü kontrol gruplarındaki çocukların demir ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).



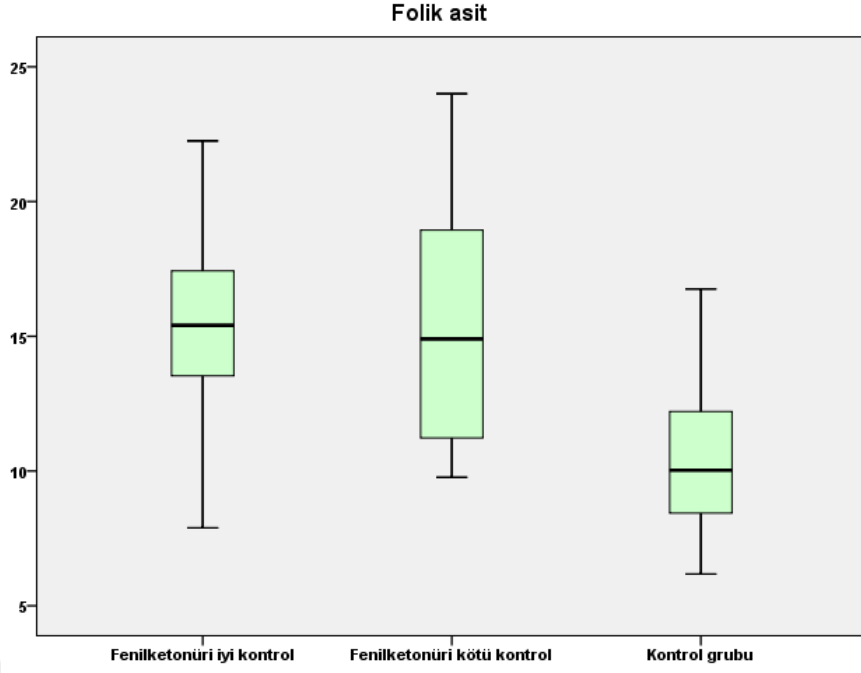
Şekil-13: Gruplara Göre Demir Ölçümlerinin Dağılımı

Gruplara göre çocukların D vitamini ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.004$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Fenilketonüri iyi kontrol grubundaki çocukların D vitamini ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir ($p=0.004$; $p<0.01$). Diğer grupların D vitamini ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).



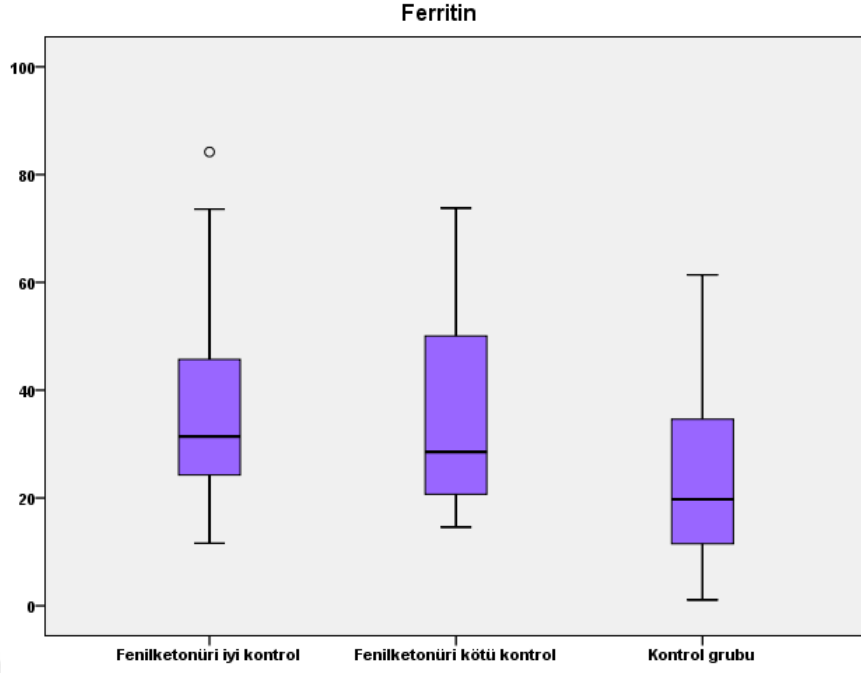
Şekil-14: Gruplara Göre D Vitamini Ölçümlerinin Dağılımı

Gruplara göre çocukların folik asit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Fenilketonüri iyi kontrol ve Fenilketonüri kötü kontrol gruplarındaki çocukların folik asit ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Fenilketonüri iyi kontrol ve Fenilketonüri kötü kontrol gruplarındaki çocukların folik asit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).



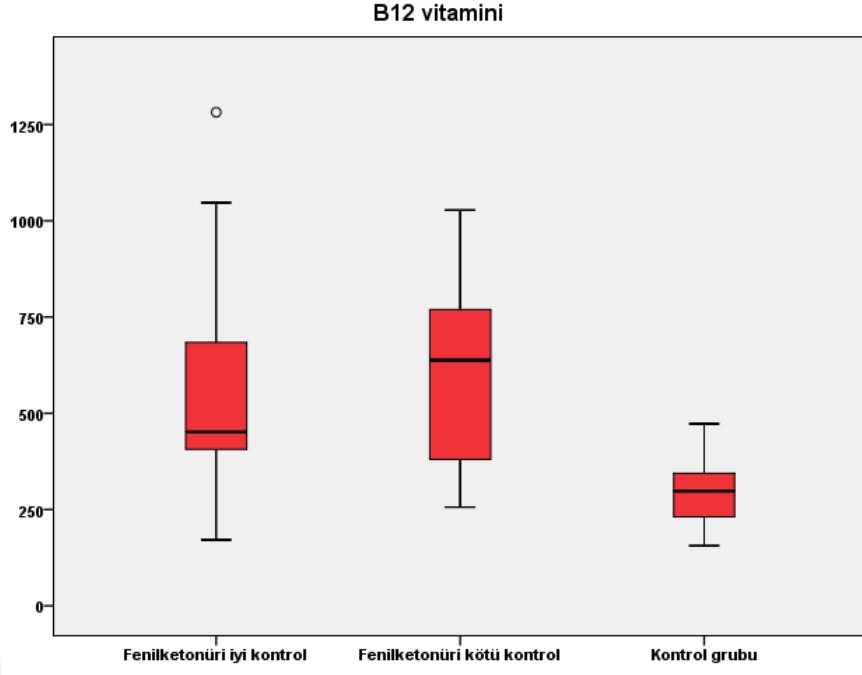
Şekil-15: Gruplara Göre Folik Asit Ölçümlerinin Dağılımı

Gruplara göre çocukların ferritin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.006$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Fenilketonüri iyi kontrol grubundaki çocukların ferritin ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir ($p=0.013$; $p<0.05$). Diğer grupların ferritin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).



Şekil-16: Gruplara Göre Ferritin Ölçümlerinin Dağılımı

Gruplara göre çocukların B12 vitamini ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Fenilketonüri iyi kontrol ve Fenilketonüri kötü kontrol gruplarındaki çocukların B12 vitamini ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Fenilketonüri iyi kontrol ve Fenilketonüri kötü kontrol gruplarındaki çocukların B12 vitamini ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).



Şekil-17: Gruplara Göre B12 Vitamini Ölçümlerinin Dağılımı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda diyet tedavisi alan Fenilketonüri hastalarını ve sağlıklı kardeşlerini büyüme ve eser element/vitamin açısından karşılaştırdık. Fenilketonüri hastalarını iyi kontrol ve kötü kontrol olarak iki gruba ayırdık. Çalışmamızda büyüme ve eser element/vitamin durumu ile diyet ilişkisini araştırdık. Kontrol grubunu kardeş olgulardan seçerek sosyal, kültürel, genetik, ekonomik etkenleri dışlamayı amaçladık. Böylelikle FKÜ hastalarındaki büyümeyi değerlendirirken yalnızca diyetin etkilerini tespit etme şansımız daha fazla oldu.

Fenilketonüri hastalarında boy uzunluğunun azalmış olduğunu gösteren çalışmalar var (75; 76). Dobbelaere D. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FKÜ hastalarını kontrol grubundan anlamlı derecede kısa bulmuşlardır (75). Verkerk P.H. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, FKÜ hastalarında doğumda büyüme geriliği ve baş çevresinde gerilik olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada büyüme geriliğinin özellikle ilk üç yaşta olduğunu göstermişlerdir (77).

1990'larda Almanya'da protein kısıtlı diyet tedavisi alan fenilketonüri hastalarında büyümede ve baş çevresinde gerilik olduğu bildirilmiştir (78). Daha sonra Hollanda, Almanya ve Fransa'da yapılan çalışmalarda FKÜ hastalarında negatif boy z-skorları ve boylarında gerilik bildirilmiştir (77; 79; 76). Hollandalı çocuklarda doğum ile üç yaş arasında ortalama boy z-skorlarının gerilediği ve büyüme geriliği ile kan fenilalanin yüksekliği arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (77; 80). Son zamanlarda, başka bir Fransız merkezi, önerilen diyet tedavisinden daha fazla miktarda protein alımı ve daha fazla enerjiye rağmen büyüme geriliği olduğunu bildirmiştir (81).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılmış olan çalışmaların sonuçları daha az katı olan diyet tedavisinin erken dönemde başlanması büyümede sorunlara yol açmadığını göstermiştir (82; 83). Ayrıca, Birleşik Krallık Tıbbi Araştırma Konseyi'nin Fenilketonüri beslenme önerileri takip edildikten sonra Fenilketonüri hastalarında fiziksel gelişimin normal olduğu ve yüksek protein alımının en iyi büyüme ile ilişkili olduğu kabul edilmiştir (81). Huemer ve arkadaşları yaptıkları en yeni büyüme çalışmasında, diyet ile toplam protein alımının %20 ila %40'ının üzerinde olduğu hastalarda büyümenin normal olduğunu göstermişlerdir (84).

Matic J. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyet tedavisi alan FKÜ hastaları ile sağlıklı kardeşleri arasında boy açısından bir farklılık saptamamışlardır (12). Evansa M. ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada da FKÜ hastaları ve kontrol grubu arasında boy uzunluğu açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (64). Amaya Belanger-Quintana ve arkadaşları 160 Fenilketonüri hastasında retrospektif olarak yaptıkları çalışmada, Fenilketonüri hastaları ile çalışma dönemindeki sağlıklı nüfus arasında fiziksel gelişim açısından önemli fark bulamamışlardır (16). Acosta P.B. ve arkadaşlarının 58 Fenilketonüri hastasında yaptıkları çalışmada, hastaların boy z-skoru normal büyümeyi göstermiştir (85).

Yaptığımız çalışmada hastaların boy uzunluğu ile kardeşlerinin boy uzunluğu arasında anlamlı farklılık görülmedi. Bizim sonucumuzu destekleyen literatürlerin yanı sıra farklı görüşte olan literatürler de mevcuttu. Büyüme geriliğinden bahseden literatürler genellikle 2000 yılı öncesi yapılan araştırmalardır. Büyümenin etkilenmemesini düşük proteinli ürünlerin kullanım alanının artması ve daha az katı diyet ile hastaların tedavi edilmesi ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Aynı zamanda hasta grubun ortalama hedef boy z-skoru ile boy z-skorumları arasındaki fark ve kontrol grubunun ortalama hedef boy z-skoru ile boy z-skorumları arasındaki fark arasında anlamlı farklılık yoktu. Hasta ve kontrol grubunda hedef boydan gerilik açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda Fenilketonüri iyi kontrol grubun boy uzunluğu ile Fenilketonüri kötü kontrol grubun boy uzunluğu arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Ayrıca Fenilketonüri iyi kontrol grup ile Fenilketonüri kötü kontrol grupları tek başlarına kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yine aralarında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu da bize Fenilketonüri iyi kontrol grup ile kötü kontrol grup arasında büyüme olarak bir fark olmadığını göstermektedir. Mazzola P.N. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak büyümenin FKÜ tipinden etkilenmediğini göstermişlerdir (86).

Fenilketonüri hastaları aminoasitten kısıtlı diyet aldıkları için karbonhidratlarla zenginleştirilmiş diyet tüketme eğilimindedir, bu nedenle hastalar obeziteye yatkın olabilir (14). Fenilketonüri hastalarının %24,7-40'ında erken çocukluk döneminde obezite görülmektedir (87) (14). Aşırı kilo, FKÜ hastaları için bir sorun olarak belirtilmişse de literatürde bu konuda fikir birliği yoktur (86). Aşırı enerji alımı veya yetersiz enerji harcaması aşırı kilonun olası nedenleri arasında gösterilmektedir (16).

Mazzola P.N. ve arkadaşlarının 27 FKÜ hastasında yaptığı çalışmada VKİ açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulamamışlardır (86). Evansa M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da FKÜ hastaları ve kontrol grubu arasında VKİ açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır (64). Belanger-Quintana A. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FKÜ hastalarını VKİ açısından referans değerleri ile karşılaştırmışlar ve farklılık görememişlerdir (16). Burrage L.C. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FKÜ hastaları ve normal popülasyon arasında VKİ açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır (14).

Çalışmamızda hasta grubun VKİ ve kontrol grubun VKİ arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak çalışmamızda 8/40(%20) hastanın VKİ z-skoru>1 idi. (DSÖ nun fazla kilolu sınıflandırması (88)). Hastaların 4/8(%50) kız ve 4/8(%50) erkekti. Kontrol grubunda 3/30(%10) kişinin VKİ z-skoru>1 idi fakat iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Daha büyük gruplarda yapılacak VKİ karşılaştırmaları bu konuda bizi aydınlatabilir.

Kalsiyum, magnezyum ve fosfor kemiklerin ana bileşenidir ve kemik metabolizması ile yakından ilişkilidir. ALP (Alkalen Fosfataz), kemik oluşumunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan parametredir ve osteoblastlar tarafından üretilir. Yüksek ALP seviyeleri kemik oluşumunu gösterir (89). Çocukların ALP seviyeleri genellikle yetişkinlerden daha yüksektir (5). ALP seviyesinin yüksek olması kemik mineralizasyonunun aktif olduğunu gösterir.

Düşük Kemik Mineral Yoğunluğu (BMD) ve kırık riskinin artması ile karakterize edilen iskelet kırılabilirliği, FKÜ'nun uzun vadeli bir komplikasyonu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (90). Al-Qadreh A. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FKÜ hastalarının kontrol grubuna göre BMD 'sinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir (91). Yine Wang K. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FKÜ hastalarının BMD'si kontrol grubundan düşük bulunmuştur (5).

Hastalarımızdaki kemik durumunu değerlendirmek için serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP ve 25-OH D vitamini düzeylerini araştırdık. Çalışmamızda FKÜ hastaları ile kontrol grubu arasında serum kalsiyum, fosfor, magnezyum ve ALP değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak hasta grubun serum 25-OH D vitamini seviyeleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti. Özellikle Fenilketonüri iyi kontrol grubundaki çocukların 25-OH D vitamini ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksekti ($p=0.004$; $p<0.01$). Fenilketonüri kötü kontrol grubun 25-OH D vitamini düzeyleri kontrol grubundan yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fenilketonüri iyi kontrol grubunda D vitamini düzeyinin yüksek olması, kullanmakta

oldukları mamaların D vitamini içeriği ile ilişkili olabilir. D. Modan-Moses ve ark. FKÜ'lu hastaların D vitamini ve kalsiyum düzeylerinin diyetle bağlantılı olarak doğru orantılı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir (92).

Crujeiras V. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FKÜ'lu hastalarda kalsiyum ve fosforun normal sınırlarda olduğunu fakat %14 hastada d vitamini eksikliği olduğunu göstermişler (93). Kose E. ve arkadaşları Türkiye de yaptıkları çalışmada FKÜ hastalarında d vitamini eksikliğini kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu göstermişler fakat bunu diyet ile ilişkilendirmemişlerdir (11). Kose E. ve arkadaşları bunu literatür ile uyumlu olarak çalışmanın yapıldığı yere bağlamışlar. Bizim çalışmamızda hasta grupta ve kontrol grubunda d vitamini eksikliği tespit edilmedi. Biz bunu çalışmamızın yapıldığı yerin Türkiye'nin en fazla güneş alan bölgelerinden olan Güneydoğu Anadolu Bölgesi olmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Klasik FKÜ'lu hastalarda, doğal protein toleransı genellikle günlük 10 g'dan az doğal proteine eşdeğerdir [500 mg / gün FA] (93). Diyetleri çoğunlukla meyve, sebze, FA içermeyen L-aminoasit takviyeleri ve az miktarda özel proteinli gıdalar ile doğal protein içeren besin kaynaklarından oluşur (93). Bu strateji FA içermeyen L-aminoasit takviyelerine vitamin ve mineral eklenmesini gerekli kılıyor (93).

Kose E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FKÜ hastalarının B12 vitamin düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (11). Crujeiras V. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Fenilketonüri hastalarının B12 vitamin düzeylerinin normal sınırlarda olduğunu göstermişlerdir (93). B12 vitamini eksikliğini, temel olarak diyeti bırakan veya diyetle uyumu iyi olmayan gençlerde olduğunu gösteren çalışmalar vardır (94; 95).

Çalışmamızda FKÜ hastaların B12 vitamin düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p=0.001$; $p<0.01$). B12 eksikliği hasta grupta %2,5 ve sağlıklı grupta %20 idi. Fenilketonüri iyi kontrol ile Fenilketonüri kötü kontrol grupları arasında anlamlı farklılık yoktu. FKÜ hastalarının B12 düzeylerinin yüksek olmasının mamaların fazla miktarda B12 vitamini takviyesi içermesi ile bağlantılı olabileceğini düşündük.

Kose E. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FKÜ hastalarının folik asit düzeyinin kontrol grubundan yüksek olduğunu göstermişlerdir (11). Crujeiras V. ve arkadaşlarının 156 FKÜ hastası

ile yaptıkları çalışmada hastalarda folik asit eksikliği görülmemiş ve %39 hastada referans değerlerinin üzerinde çıkmıştır (93).

Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da FKÜ hastalarının kan folik asit düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p=0.001$; $p<0.01$). Fenilketonüri iyi kontrol ve Fenilketonüri kötü kontrol arasında anlamlı farklılık yoktu. Formül mamaların yüksek miktarda folat içermesi nedeni ile FKÜ hastalarında folat düzeyinin yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Ancak yüksek folik asit düzeyinin kanser riskini artırdığına dair çalışmalar olması nedeni ile mamaların içerdiği folat miktarı tekrar gözden geçirilmelidir (81).

Demir eksikliği anemisinin Dünya nüfusunun yaklaşık olarak % 25'ini etkilediği tahmin edilmektedir (10). Fenilketonüri hastalarında da demir eksikliği anemisinin olması şaşırtıcı değildir fakat FKÜ hastalarındaki prevalansı normal nüfus ile aynıdır (10). Kronik demir eksikliği dikkat, hafıza, öğrenme ve fiziksel çalışma kapasitesinde azalma ile ilişkilidir. Bununla birlikte, FKÜ hastalarında demir eksikliğinin bilişsel bozulmaya katkıda bulunup bulunmadığını söylemek mümkün değildir (10).

Köse E. ve ark. yaptıkları çalışmada FKÜ hastaları ile kontrol grubu arasında hgb (hemoglobin) düzeyi açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır (11). Yine aynı çalışmada diyet uyumu iyi olan hastalar ile diyet uyumu kötü olan hastalar arasında hgb değerleri açısından farklılık olmadığını göstermişlerdir (11). Crujeiras V. ve ark. yaptıkları çalışmada FKÜ hastalarında hgb ve htc (hemotokrit) düzeylerinin normal olduğunu göstermişlerdir (93).

Çalışmamızda FKÜ hastalarının hgb ve MCV değerleri ile kontrol grubunun hgb ve MCV değerleri arasında literatür ile uyumlu olarak anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca FKÜ iyi kontrol ve FKÜ kötü kontrol grup arasında hgb ve MCV değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

Crujeiras V. ve ark. hafif FKÜ hastalarında ferritin seviyesinin klasik FKÜ hastalarından daha düşük olduğunu ve FKÜ hastalarının ferritin'inin normal düzeyde olduğunu göstermişlerdir (93). Buna karşılık tüm gruplarda hemoglobin ve hemotokrit değerlerinin normal olduğunu göstermişlerdir (93). Bu sonucu mamaların demir içeriğinin ve non-hem demir emilimini arttıran askorbik asit içeriğinin yüksek olmasına bağlamışlardır (93). Schulpis K. H. ve ark. yaptıkları çalışmada diyet tedavisi almayan FKÜ hastalarının ferritin düzeyini diyet alanlara göre düşük

olduğunu göstermişlerdir. Fakat diyet tedavisi alan FKÜ hastaları ile kontrol grubunda farklılık saptamamışlardır (96).

Kose E. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FKÜ hastalarının ferritin düzeyini sağlıklı kontrollere göre yüksek bulmuşlardır (11).

Çalışmamızda FKÜ hastalarının serum ferritin düzeyini kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulduk. Fenilketonüri iyi kontrol grubundaki hastaların ferritin ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksekti. Fenilketonüri kötü kontrol grubundaki hastaların ferritin ölçümleri de kontrol grubundan yüksekti, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fenilketonüri iyi kontrol grup ile Fenilketonüri kötü kontrol grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

Hem demirine göre biyoyararlanımı düşük olan non-hem demir FKÜ hastalarının ana demir kaynağıdır (97; 96; 10). Fenilalanin içermeyen L-amino asitlere eklenen en yaygın demir tuzu demir sülfattır (10). Gıdalardaki demir sülfatın emilimi %8 ila %9 arasında değişiklik göstermektedir (10). Demir emilimi birçok faktörden etkilenir. Örneğin yüksek kalsiyum alımı demir emilimini önemli ölçüde azaltır (10). Ayrıca fenolik bileşikler, yeşil yapraklı sebzeler, otlar (örneğin kekik) ve baharatlar demir emilimini inhibe eder (10). C vitamini açısından zengin gıdaların (portakal suyu) demir ile birlikte alınması demir emilimini artırabilir.

Cruz B. D. M ve ark. 20 FKÜ hastası ile yaptıkları çalışmada FKÜ hastalarında kan demir düzeyinin normal değerlerde olduğunu göstermişlerdir (98). MacDonald A. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FKÜ hastalarında demir eksikliği olmadığını rapor etmişlerdir (81). Kose E. ve ark. ve yaptıkları çalışmada FKÜ hastaları ile kontrol grubunda kan demir düzeyi açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır (11).

Bizim çalışmamızda FKÜ hastalarının kan demir düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti. Fenilketonüri iyi kontrol grup ile Fenilketonüri kötü kontrol grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Fenilketonüri hastalarında demirin yüksek olması formül mamalarının demir içeriği ve demir emilimini arttıran askorbik asit içeriği ile ilişkili olabilir.

Genellikle FKÜ'da, 1990'ların ortalarından bu yana FA içermeyen L amino asitlerine, vitamin ve eser elementlerin eklenmesi ile ilgili pratik bir yaklaşım mevcuttu (10). Bu nedenle 1990'ların ortalarından bugüne kadar vitamin ve mineral eksikliği sıklığı azaldı. Ancak, folik asit

gibi bazı besin maddelerinin aşırı takviyesi yeni bir endişe kaynağı oldu (10). Kabul edilebilir mikro besin için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Fenilketonüri'li hastaların beslenme durumları hakkında nesnel veriler sağlamak için yıllık biyokimyasal izleme önemlidir.



6. SONUÇ

Çalışmaya alınan çocukların %57.1'i (n=40) Klasik FKÜ hastası, %42.9'u (n=30) kontrol grubudur. Klasik FKÜ hastalarının %34.3'ü (n=24) Fenilketonüri iyi kontrol, %22.8'i (n=16) Fenilketonüri kötü kontrol grubudur.

Hasta ve kontrol grubu arasında kilo ve boy ölçümleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Ayrıca hasta ve kontrol grubu arasında boy z skoru-hedef boy z skoru açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışmamız fenilalanin kısıtlı diyet tedavisi alan Klasik FKÜ hastalarının büyüme açısından sağlıklı kardeşlerinden geri kalmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda hasta grubun VKİ ve kontrol grubun VKİ arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Hasta ve kontrol grubunun hemoglobin, MCV ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubunun kan magnezyum, kalsiyum, fosfor ve ALP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Çalışmamız Klasik FKÜ hastalarında kemik gelişimi için gerekli olan magnezyum, kalsiyum, fosfor ve d vitaminin yeterli olduğunu göstermektedir.

Hasta ve kontrol grubunun demir ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.001$; $p<0.01$); hasta grubunun demir ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir.

Hasta grubun D-vitamini ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir. Özellikle Fenilketonüri iyi kontrol grubundaki çocukların 25-OH D vitamini ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir ($p=0.004$; $p<0.01$).

Hasta grubun B12 vitamini kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu($p<0.01$). Sağlıklı grubun %20'sinde B12 eksikliği olduğunu saptadık.

Hasta grubun folik asit ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı derecede kontrol grubundan yüksek saptandı($p<0.01$). Formül mamaların yüksek miktarda folat içermesi nedeni ile FKÜ hastalarında folat düzeyinin yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Hasta ve kontrol grubunun ferritin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0.002$; $p<0.01$); hasta grubun ferritin ölçümlerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu gördük.

Fenilketonüri hastalarına vitamin ve eser element açısından yıllık biyokimyasal takip önerilmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Blau N, Van Spronsen FJ, et al. Phenylketonuria. *Lancet*, 2010; s:1417-27.
2. Guldberg P, et al. A European Multicenter Study of Phenylalanine Hydroxylase Deficiency: Classification of 105 Mutations and a General System for Genotype-Based Prediction of Metabolic Phenotype. *Am. J. Hum. Genet.*, 1998; s:71-9.
3. Kliegman RM, et al., *Nelson Textbook Of Pediatrics*. Philadelphia : Elsevier Inc., 2016; s:637-40.
4. Prasad C, Frcpc MD, Dalton L, et al. Role Of Diet Therapy In Management Of Hereditary Metabolic Diseases. USA : Elsevier Science Inc., Cilt Nutrition Research. 1998; s:391-402
5. Wang K, Shen M, Li H, et al. Reduced Bone Mineral Density In Chinese Children With Phenylketonuria. *Pediatr Endocrinol Metab*, 2017; s:1-6.
6. Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine*, 2011; 13: 697-707.
7. Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, et al. Phenylketonuria: Nutritional Advances And Challenges. *Nutrition & Metabolism*, 2012; 2-7.
8. Williams RA, Mamotte CDS, Burnett JR. Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism. Australia, *Clin Biochem Rev*, 2008; 29: 31-41.
9. Mereu T. Adequacy of low-phenylalanine diet. *Am. J. Dis. Child.*, 1967; 113: 522-3.
10. Robert M, et al. Micronutrient status in phenylketonuria. USA : Elsevier, 2013; 6-17.
11. Kose E, Arslan N. Vitamin/mineral and micronutrient status in patients with classical phenylketonuria. Turkey : *Clinical Nutrition*, 2018; 1-7.
12. Matic J, Zeltner NA, Haberle J. Normal Growth in PKU Patients Under Low-Protein Diet in a Single-Center Cross-Sectional Study. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM), Zurich 2018;
13. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management. Panel, National Institutes of Health Consensus Development Pediatrics, 2001; 108(4): 972-82.
14. Burrage LC, McConnell J, Haesler R, et al. High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. Cleveland : Elsevier, *Molecular Genetics and Metabolism* , 2012; 43-8.
15. Rocha JC, Van Rijn M, Van Dam E. Weight Management in Phenylketonuria: What Should Be Monitored? Portugal : *Ann Nutr Metab*, 2016; 68: 60-5.

16. Belanger-Quintana A, Martínez-Pardo M. Madrid : Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment:A retrospective study. Elsevier, *Molecular Genetics and Metabolism*, 2011; 104: 480-4.
17. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in medicine*, 2014; 188-200.
18. Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet*, 2002; 360: 55-7.
19. Lee PJ, Amos A, Robertson L, et al. Adults with late diagnosed PKU and severe challenging behaviour: a randomised placebo-controlled trial of a phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009; 80: 631-5.
20. Centerwall SA, Centerwall WR. The discovery of phenylketonuria: the story of a young couple, two retarded children and a scientist. *Pediatrics*, 2000; 105: 89-103.
21. Følling I. The discovery of phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl*, 1994; 40: 4-10.
22. Følling A. Über ausscheidung von phenylbrenztraubensäure in den harn als stoffwechselanomalie in verbindung mit imbezillität. *Hoppe-Seylers Z Physiol Chem*, 1934; 227: 169-76.
23. Penrose L, Quastel JH. Metabolic studies in phenylketonuria. *Biochem J*, 1937; 31: 266-74.
24. Jervis GA. Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenylalanine-oxidizing system. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1953; 82: 514-5.
25. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet*, 1953; 265: 812-3.
26. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*, 1963; 32: 338-43.
27. Hoang L, Byck S, Prevost L, Scriver CR. PAH Mutation Analysis Consortium Database: a database for disease-producing and other allelic variation at the human PAH locus. *Nucleic Acids Research*, 1996; 127-31.
28. Richardson SC, Aspbury RA, Fisher MJ. The role of reversible phosphorylation in the hormonal control of phenylalanine hydroxylase in isolated rat proximal kidney tubules. *Biochem J*, 1993;292; s:419-24.
29. Erlandsen H, Stevens RC. The structural basis of phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. 1999; 103-25.
30. Kaufman S. A model of human phenylalanine metabolism in normal subjects and in phenylketonuric patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 1999;s:3160-4.

31. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. New York : The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 2001; 8: 1667-724.
32. Kaufman S. Regulation of the activity of hepatic phenylalanine hydroxylase. *Adv Enzyme Regul*, 1986; 25: 37-64.
33. Pietz J, Kreis R, Rupp A, et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest*, 1999; 103: 1169–78.
34. Anderson PJ, Wood SJ, Francis DE, et al. Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels? *Dev Neuropsychol*, 2007; 32: 645–68.
35. Van Spronsen FJ, van Wegberg AMJ, Ahring K, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. www.thelancet.com/diabetes-endocrinology. [Çevrimiçi] 2017; 1-14.
36. Blau N. Phenylketonuria and BH4 deficiencies. *Baskı. Bremen, UNI-MED*.2013; 2: 12-5.
37. Ozalp I, Coşkun T, Tokatlı A, et al. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr*, 2001; 43(2): 97-101.
38. Zschocke J, Mallory JP, Eiken HG, Nevin NC. Phenylketonuria and the peoples of Northern Ireland. *Hum Genet*, 1997; 100(2): 189-94.
39. Guldberg P, Henriksen KF, Sipilä I, et al. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. *J Med Genet*, 1995; 32(12): 976-8.
40. Borrajo GJ. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inherit Metab Dis*, 2007; 30(4): 466-81.
41. Zhan JY, Qin YF, Zhao ZY. Neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in China. *World J Pediatr*, 2009; 5: 136-9.
42. Jiang J, Ma X, Huang X, et al. A survey for the incidence of phenylketonuria in Guangdong, China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2003; 34: 185-6.
43. Pangkanon S, Charoensiriwatana W, Janejai N, et al. Detection of phenylketonuria by the newborn screening program in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2009; 40: 525-9.
44. Aoki K, Ohwada M, Kitagawa T. Long-term follow-up study of patients with phenylketonuria detected by the newborn screening programme in Japan. *Inherit Metab Dis*, 2007; 30: 608-9.
45. NIH Consens Statement. Phenylketonuria (PKU): screening and management. October 16–18, 2000; 17: 1–33.

46. Desviat LR, Pérez B, Gámez A, et al. Genetic and phenotypic aspects of phenylalanine hydroxylase deficiency in Spain: molecular survey by regions. *Eur J Hum Genet*, 1999; 7(3): 386-92.
47. Regier DS, Greene CL. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>. [Çevrimiçi] 2017;
48. Özalp İ, Coşkun T, Ceyhan M ve ark. Yirmibirbin yenidoğanda fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi insidansı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 1985; 28: 257-65.
49. Özalp İ, Coşkun T, Tokatlı A ve ark. Neonatal screening in Turkey:7 years experience in a developing country. *Screening*, 1995; 4: 139-47.
50. Van Spronsen FJ. Phenylketonuria: a 21st century perspective. *Nat Rev Endocrinol*, 2010; 6: 509-14.
51. Paine RS. The variability in manifestations of untreated patients with phenylketonuria (phenylpyruvic aciduria). *Pediatrics* , 1957; 20: 290-302.
52. Okano Y, Eisensmith RC, Butler F, et al. Molecular basis of phenotypic heterogeneity in phenylketonuria. *New England Journal of Medicine*, 1991; 324: 1232-8.
53. Low NL, Bosma JF, Armstrong MD. Studies on phenylketonuria. *Arch Neurol Psychiatr*, 1957; 77: 359-65.
54. Pitt DB, Dansk DM. The natural history of untreated phenylketonuria. *J Paediatr Child Health*, 1991; 27: 189-90.
55. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev*, 2007; 17: 91–101.
56. Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria:a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009; 33: 414–21.
57. Diamond A, Prevor MB, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monogr Soc Res Child Dev*, 1997; 62: 1–208.
58. Tezel B, Dilli D, Bolat H, et al. The Development and Organization of Newborn Screening Programs in Turkey. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2014; 28: 63–9.
59. Clarke TRJ. Hyperphenylalaninaemia. 'Inborn Metabolic Diseases'. (Ed. Saudubray M., Van Den Berghe G., Walter JH, Fernandes J.) Verlag Berlin Heidekberg, Germany : s.n., 2000; 169-84.

60. Nagasaka H, Tsukahara H, Takatani T, Sanayama Y, Takayanagi M, et al. Cross-sectional study of bone metabolism with nutrition in adult classical phenylketonuric patients diagnosed by neonatal screening. *J Bone Miner Metab*, 2011; 29(6): 737-43.
61. Blau Nenad, Hennermann JB, Langenbeck U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiencies. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2011; 104: 2-9.
62. Saudubray Walter JH, et al. Hyperphenylalaninemia. "Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment". Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2012; 1: 251-64.
63. Gassio R, Campistol J, Vilaseca MA, Lambruschini N, Cambra FJ, Fuste E. Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet? *Acta Paediatr*, 2003; 92:1474–8.
64. Evans M, Truby H, Boneha A. The relationship between dietary intake, growth and body composition in Phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2017; 122: 36-42.
65. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab*, 2007; 92: 63–70.
66. Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, et al. Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res*, 2001; 49: 532–6.
67. MacDonald A, Ozel HG, Daly A. Changing dietary practices in phenylketonuria. *Turk Pediatr*, 2009; 51: 409-15.
68. Ahring K, Belanger- Quintana A, Dokoupil K, et al. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clin Nutr*, 2009; 28: 231-6.
69. Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet and Metab* 2011; 104: 31-9.
70. Acosta PB, Michals-Matalon K. Nutrition Management of Patients with Inherited Disorders of Aromatic Amino Acid Metabolism. "Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders"(Ed. Acosta PB) 2010; 119 – 54.
71. Werner ER, Blau N, Thony B. Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology. *Biochem. J.*, 2011; 438: 397–414.
72. Blau N, Thöny B, Cotton RGH, Hyland K. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. (Ed. Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Vogelstein B. Scriver CR). "The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease". New York, 2001; 1725-76.


73. Lenke RR, Levy HL. Maternal Phenylketonuria and Hyperphenylalaninemia-An International Survey of the Outcome of Untreated and Treated Pregnancies. *N Engl J Med*, 1980; 303: 1202–8.
74. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2008; 51; 1-14.
75. Dobbelaere D, Michaud L, Debrabander A, et al. Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 2003; 21: 1–11.
76. Dhondt JL, Largilliere C, Moreno L, Farriaux JP. Physical growth in patients with phenylketonuria. *J. Inherit. Metab. Dis*, 1995; 18; 135–7.
77. Verkerk PH, van Spronsen FJ, Smit GP, Sengers RC. Impaired prenatal and postnatal growth in Dutch patients with phenylketonuria. The National PKU Steering Committee. *Arch. Dis. Child*, 1994; 71; 114–8.
78. Schaefer F, Burgard P, Batzler U, et al. Growth and skeletal maturation in children with phenylketonuria. *Acta Paediatr*, 1994; 83: 534-41.
79. Weglage J, Bramswig JH, Koch HG, Karassalidou S, Ullrich K. Growth in patients with phenylketonuria. *Eur. J. Pediatr*, 1994; 153: 537–8.
80. Van Spronsen FJ, Verkerk PH, van Houten M, Smit GP, van der Meer SB, Bakker HD, Sengers RC. Does impaired growth of PKU patients correlate with the strictness of dietary treatment? National Dutch PKU Steering Committee. *Acta Paediatr*, 1997; 86: 816–8.
81. MacDonald A, Rocha JC, van Rijn M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2011; 104: 10-8.
82. Holm VA, Kronmal RA, Williamson M, Roche AF. Physical growth in phenylketonuria:II. Growth of treated children in the PKU collaborative study from birth to 4 years of age. *Pediatrics*, 1979; 63: 700–7.
83. McBurnie MA, Kronmal RA, Schuett VE, Koch R, Azeng CG. Physical growth of children treated for phenylketonuria. *Ann. Hum. Biol.*, 1991; 18: 357–68.
84. Huemer M, Huemer C, Moslinger D, Huter D, Stockler-Ipsiroglu S. Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of the literature. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2007; 30: 694-9.
85. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J Am Diet Assoc*, 2003; 103:1167–73.

86. Mazzola PN, Nalin T, Castro K, et al. Analysis of body composition and nutritional status in Brazilian phenylketonuria patients. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* , 2016; 6: 16–20.
87. Scaglioni S, Verduci E, Fiori L, et al. Body mass index rebound and overweight at 8 years of age in hyperphenylalaninaemic children. *Acta Paediatr*, 2004; 93: 1596–600.
88. WHO, http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html),. [Çevrimiçi] 2007;
89. Anh DJ, Dimai HP, Hall SL, Farley JR. Skeletal alkaline phosphatase activity is primarily released from human osteoblasts in an insoluble form, and the net release is inhibited by calcium and skeletal growth factors. *Calcif Tissue Int*, 1998; 62: 332–40.
90. Stroup BM, Hansenb KE, Kruegerc D, et al. Sex differences in body composition and bone mineral density in phenylketonuria: A cross-sectional study. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 2018; 15: 30-5.
91. Al Qadreh A, Schulpis KH, Athanasopoulou H, et al. Bone mineral status in children with phenylketonuria under treatment. *Acta Pædiatr*, 1998; 87: 1162–6.
92. Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, Anikster Y, Abraham S, Segev R, et al. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 2007; 30: 202-8.
93. Crujeiras V, Aldámiz-Echevarría L, Dalmau J, et al. Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2015; 115: 145–50.
94. Robinson M, White FJ, Cleary MA, Wraith E, Lam WK, Walter JH. Increased risk of vitamin B12 deficiency in patients with phenylketonuria on an unrestricted or relaxed diet. *J Pediatr*, 2000; 136: 545-7.
95. Walter JH. Vitamin B12 deficiency and phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 2011;104: 52-4.
96. Schulpis KH, Papastamataki M, Stamou H, Papassotiriou I, Margeli A. The effect of diet on total antioxidant status, ceruloplasmin, transferrin and ferritin serum levels in phenylketonuric children. *Acta Paediatr*, 2010; 99: 1565–70.
97. Arnold GL, Kirby R, Preston C, Blakely E. Iron and protein sufficiency and red cell indices in phenylketonuria. *J Am Coll Nutr*, 2001; 20; 65-70.
98. Cruz BDM, Seidler H, Widhalm K. Iron status and iron supplementation in children with classical phenylketonuria. *J. Am. Coll. Nutr.*, 1993; 12: 531–6.

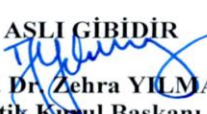
8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Kararı

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 05.08.2019
OTURUM	: 09
SAAT	: 14:00

19/09/55	<p>Karar: Üniversitemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Meryem KARACA'nın yürütücüsü olduğu "Diyet Tedavisi Alan Fenilketonüri Hastaları İle Sağlıklı Kardeşlerinin Büyümelerinin ve Nutrisyonel Durumlarının Değerlendirilmesi" başlıklı çalışmanın yürütücülüğünün Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa ÇALIK'a devredilmesinin uygun olduğuna</p> <p>Oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;"> ASLI GİBİDİR Prof. Dr. Zehra YILMAZ Etik Kurul Başkanı</p>
----------	---

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 04.10.2018
OTURUM	: 10
SAAT	: 13:00

18/10/04	<p>Karar: Üniversitemiz Çocuk Metabolizma Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Meryem KARACA'nın yürütücüsü olduğu "Diyet Tedavisi Alan Fenilketonüri Hastaları İle Sağlıklı Kardeşlerinin Büyümelerinin ve Nutrisyonel Durumlarının Değerlendirilmesi" başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine,</p> <p>Oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;"> ASLI GİBİDİR Prof. Dr. Zehra YILMAZ Etik Kurul Başkanı</p>
----------	--

EK-2: Sağlıklı Çocuğun Ebeveynine Yönelik Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırma Projesinin Adı: Diyet Tedavisi Alan Fenilketonüri Hastaları İle Sağlıklı Kardeşlerinin Büyümelerinin Ve Nutrisyonel Durumlarının Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof.Dr.Mustafa Çalık , Dr.Öğr.Üyesi Meryem Karaca

Diğer Araştırmacıların Adı: Asistan Doktor Mehmet Zekeriyya Sarı

Değerli anne ve babalar;

Bazı çocuk hastalarımızda FENİLKETONÜRİ adı verilen bir hastalık bulunmaktadır. Kliniğimizde bu hastalarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız; diyet tedavisi alan bu hastaların büyümelerinin ve besin eksikliği açısından değerlendirilmesidir.

Bu araştırmayı sürdürebilmek ve sonuçları doğru değerlendirilebilmek için aynı yaş gruplarında sağlıklı çocukların da boy, kilo ve kan demir, ferritin, magnezyum, fosfor, kalsiyum, ALP, 25-OH vitamin D, hemoglobin, MCV, vitamin B12 ve folat düzeyi incelemelerine gereksinim vardır.

Araştırmaya Prof.Dr.Mustafa Çalık, Asistan Doktor Mehmet Zekeriyya SARI ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sizin çocuğunuzun da bu araştırmaya katılmasını isterseniz çocuğunuzun boy ve kilosuna bakacağız. Bu çalışmayı yapabilmek için izniniz doğrultusunda çocuğunuzun kolundan 10-20 ml (2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak sizin çocuğunuzun adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya dahil edilmesine izin verirseniz FENİLKETONÜRİ isimli hastalığa sahip olan akranlarının daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

Çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasını kabul ediyorsanız lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanızı atınız. Daha sonra bu formun bir kopyası size verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof.Dr.Mustafa Çalık

Tlf No:05052841568

İmza:

Dr.Öğr.Üyesi Meryem Karaca

Tlf No:05058319137

İmza:

Diğer Araştırmacıların Adı: Asistan Doktor M.Zekeriyya Sarı

Tlf No: 05323526283

İmza:

EK-3: Sağlıklı Çocuklar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırma Projesinin Adı: Diyet Tedavisi Alan Fenilketonüri Hastaları İle Sağlıklı Kardeşlerinin Büyümelerinin Ve Nutrisyonel Durumlarının Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof.Dr.Mustafa Çalık, Dr.Öğr.Üyesi Meryem Karaca

Diğer Araştırmacıların Adı: Asistan Doktor Mehmet Zekeriyya Sarı

Destekleyici (varsa):

Sevgili.....

Benim adım Dr.Mehmet Zekeriyya Sarı Senin yaşlarında olup da FENİLKETONÜRİ hastalığı olan çocuklarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın tedavisinin daha iyi yapılması ve bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Bu araştırmayı sürdürebilmek için hasta çocukların yanı sıra onların yaşlarına yakın olan sağlıklı çocukları da araştırmaya katmamız gerekiyor. Araştırmaya ben, Prof.Dr.Mustafa Çalık, Dr.Öğr.Üyesi Meryem Karaca ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen yapılacak olan işlem kilo/ boyuna bakacağız senden kan alacağız.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Eğer bu çalışmaya katılırsan hasta çocukların daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tanı almasına ve tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksın.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof.Dr.Mustafa Çalık

Tlf No:05052841568

İmza:

Dr.Öğr.Üyesi Meryem Karaca

Tlf No:05058319137

İmza:

Diğer Araştırmacıların Adı: Asistan Doktor M.Zekeriyya Sarı

Tlf No: 05323526283

İmza:

EK-4: Ebeveyne Yönelik Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırma Projesinin Adı: Diyet Tedavisi Alan Fenilketonüri Hastaları İle Sağlıklı Kardeşlerinin Büyümelerinin Ve Nutrisyonel Durumlarının Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof.Dr.Mustafa Çalık, Dr.Öğr.Üyesi Meryem Karaca

Diğer Araştırmacıların Adı: Asistan Doktor Mehmet Zekeriyya Sarı

Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan “Diyet tedavisi alan Fenilketonüri hastaları ile sağlıklı kardeşlerinin büyümelerinin ve nutrisyonel durumlarının değerlendirilmesi” isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni onda FENİLKETONÜRİ hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, çocuğunuzla ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle, çocuğunuzla ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılımı için izin isteyeceğiz.

Bu araştırmada araştırılacak olan diyet alan Fenilketonüri hastaları ve sağlıklı kardeşleri arasında büyüme açısından fark olup olmadığıdır. Aynı zamanda diyet tedavisi alan Fenilketonüri hastalarında ve sağlıklı kardeşlerinde kan demir, ferritin, magnezyum, kalsiyum, fosfor, ALP, 25-OH D vitamini, hemoglobin, MCV, vitamin B12 ve folat düzeyi karşılaştırılacaktır.

Diyet tedavisi alan Fenilketonüri hastalarında diyete bağlı büyüme ve gelişmenin yavaşlayıp yavaşlamadığı, diyet ile kan demir, ferritin, magnezyum, kalsiyum, fosfor, ALP, 25-OH D vitamini, hemoglobin, MCV, vitamin B12 ve folat düzeylerinin yeterli olup olmadığı araştırılacaktır.

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp almaması tamamen size ve çocuğunuza bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzu çalışmadan çekebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından çocuğunuz için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor

çocuğunuzun çalışmaya devam etmesinin yararlı olmayacağına karar verebilir ve onu çalışma dışı bırakabilir.

Eğer araştırmayı kabul ederseniz çocuğunuzun boy ve kilosunu ölçeceğiz. Bu çalışmayı yapabilmek için izniniz doğrultusunda çocuğunuzun kolundan 10-20 ml (2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda demir, ferritin, magnezyum, kalsiyum, fosfor, ALP, 25-OH D vitamini, hemoglobin, MCV, vitamin B12 ve folat gibi maddelerin miktarı ölçülecektir.

Çalışma kapsamında bilinmesi gereken durumlar ve araştırmacılar ile gönüllülerin uyması gereken kurallar

Araştırmaya çocuğunuzun katılması durumunda;

1. Sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.
2. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır.
3. Hekim ile aranızda kalması gereken size ait bilgilerin gizliliğine büyük özen ve saygı gösterilecektir.
4. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz çok büyük bir hassasiyetle korunacaktır.
5. Gönüllü olarak katıldığınız çalışmanın herhangi bir aşamasında araştırmadan ayrılabilirsiniz. Ancak ayrılmadan önce araştırmacılara bu durumu bildirmeniz önemlidir.
6. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda tedavinizde ve klinik izlemlerinizde hiçbir değişiklik olmayacak, her zaman olduğu gibi aynı özen ve ihtimam ile hastalığınızın tedavisi sürdürülecektir.

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Sağlık Bakanlığı ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilir. Bu yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak yalnızca adı geçen kişi ve kurumlara erişim izni vermiş olacaksınız. Ancak kimlik bilgileri gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimlik gizli kalacaktır.

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

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof.Dr.Mustafa Çalık	05052841568
Dr.Öğr.Üyesi Meryem Karaca	05058319137
Diğer Araştırmacıların Adı: Asistan Doktor M.Zekeriyya Sarı	05303526283

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bölümünde Prof.Dr.Mustafa Çalık, Dr.Öğr.Üyesi Meryem Karaca ve Asistan Doktor M.Zekeriyya SARI tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Prof.Dr.Mustafa Çalık'a ve Asistan Doktor Mehmet Zekeriyya SARI ya 05303526283 nolu telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Çocuğun adı-soyadı:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof.Dr.Mustafa Çalık

Tlf No:05052841568

İmza:

Dr.Öğr.Üyesi Meryem Karaca

Tlf No:05058319137

İmza:

Diğer Araştırmacıların Adı: Asistan Doktor M.Zekeriyya Sarı

Tlf No:05323526283

İmza:

EK-5: Çocuklar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı: Diyet Tedavisi Alan Fenilketonüri Hastaları İle Sağlıklı Kardeşlerinin Büyümelerinin Ve Nutrisyonel Durumlarının Değerlendirilmesi

Çalışmanın Amacı Nedir?

FENİLKETONÜRİ adında bir hastalığın var. Bu hastalık senin büyüme ve gelişmeni etkileyebilir. Bu nedenle takip ve tedavi edilmektesin. Biz seni izleyen doktorlarız. Bu çalışma ile senin büyüme ve beslenmeni daha ayrıntılı incelemelerle kontrol edecek, tedavinde buna göre ayarlamalar yapacağız.

Katılma Koşulları Nedir?

Bu çalışma katılmak için senin izin vermen yeterli olacak. Bu belgeyi imzalaman gereklidir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Her zaman yapılan poliklinik kontrol uygulamalarından farklı bir işlem yapılmayacak. Senin muayene ile boy ve ağırlığını ölçeceğiz, kan alınarak fenilalanin düzeyi ve beslenme göstergeleri laboratuvarında çalıştıracağız. Yapılacak tahlilleri daha önce de arada yaptırman istenmişti. Bu çalışma ile tüm veriler bir arada incelenerek senin büyüme ve beslenmen konusunda daha ayrıntılı bilgi edineceğiz.

Sorumluluklarım Nedir?

Söz edilen işlemler için kan vermen yeterli olacaktır. İstedığın zaman çalışmadan ayrılabilirsin.

Katılımcı Sayısı Nedir?

Seninle aynı hastalığı olan 40 fenilketonüri çocuk

Katılımım Ne Kadar Sürecektir?

Bu araştırmada yer alman için öngörülen süre yoktur. Tek poliklinik kontrolüne gelmen yeterlidir.

Çalışmaya Katılma İle Beklenen Olası Yarar Nedir?

Bu çalışma ile hem beslenme – büyümen daha ayrıntılı incelenecek, hem de uyguladığımız tedavi etkinliği ortaya konulacaktır.

Çalışmaya Katılma İle Beklenen Olası Riskler Nedir?

Kan alma sırasında canın acıyabilir ya da kan alınan yerde kızarıklık mor renk oluşabilir. Bizler sorun olursa sana yardım edeceğiz.

Araştırma Sürecinde Birlikte Kullanılmasının Sakıncalı Olduğu Bilinen İlaçlar/Besinler Nelerdir?

Çalışma süresince uygulanan tedavinin değiştirilmeden devam etmen bizim için yeterlidir.

Hangi Koşullarda Araştırma Dışı Bırakılabilirim?

Çalışmadan kendi isteğinle çıkabilirsin. Çalışmadan çıkmak istesen de biz seni izlemeye devam edeceğiz.

Herhangi Bir Zararlanma Durumunda Yükümlülük/Sorumluluk Kimdedir Ve Ne Yapılacaktır?

Bu çalışmada yapılacak kan tetkikine bağlı hastada oluşabilecek bir zararlanma öngörülmemektedir

Araştırma Süresince Çıkabilecek Sorunlar İçin Kimi Aramalıyım?

Çalışmaya dahil olduktan sonra sonuçlarla ilgili size bilgi verilecektir. Açıklananlarla ilgili sorularınız için 05303526283 no.lu telefondan Asistan Dr.Mehmet Zekeriyya Sarı'ya başvurabilirsiniz.

Çalışma Kapsamındaki Giderler Karşılancak Mıdır?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları için herhangi bir ödeme yapmanız gerekmeyecektir. Masraflar güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Çalışmayı Destekleyen Kurum Var Mıdır?

Çalışmayı destek amacıyla Üniversite Araştırma Fonu'na başvurulacaktır.

Çalışmaya Katılmam Nedeniyle Herhangi Bir Ödeme Yapılacak Mıdır?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmaya Katılmayı Kabul Etmemem Veya Araştırmadan Ayrılmam Durumunda Ne Yapmam Gerekir?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Katılmama İlişkin Bilgiler Konusunda Gizlilik Sağlanabilecek Midir?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum. Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Gönüllünün adı-soyadı: Gönüllünün imzası:

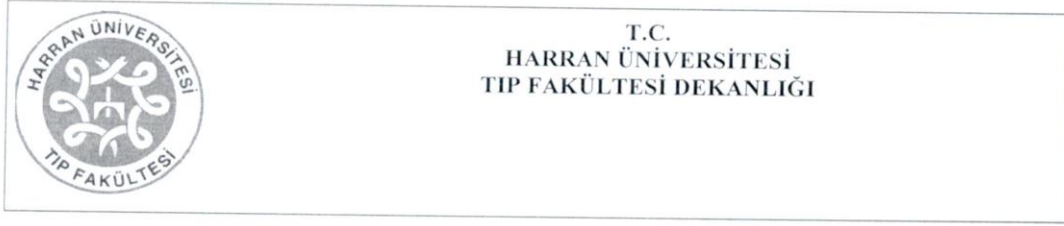
Velisinin adı- soyadı: Velisinin imzası: Tarih:

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof.Dr.Mustafa Çalık Tlf No:05052841568 İmza:

Dr.Öğr.Üyesi Meryem Karaca Tlf No:05058319137 İmza:

Sorumlu Araştırmacının Adı: Asistan Doktor M.Zekeriyya Sarı Tlf No:05323526283 İmza:

EK-6: Turnitin Orjinallik Raporu



TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

T.C. :51919683440

Adı, Soyadı : MEHMET ZEKERİYYA SARI

Anabilim Dalı: ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

Tezin Adı :DİYET TEDAVİSİ ALAN FENİLKETONÜRİ HASTALARI İLE SAĞLIKLI KARDEŞLERİNİN BÜYÜMELERİNİN VE NUTRİSYONEL DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 73 sayfalık kısmına ilişkin, 19/11/2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı % 16'dır.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aştığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılarım bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağımı gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 19/11/2019...

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı: Mehmet Zekeriyya Sarı

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 19/11/2019.

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Prof.Dr.Mustafa Çalık

İmzası:

Prof. Dr. Mustafa ÇALIK
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Dip.No.492/176386

Not: Tezde benzerlik oranı %25'ten yüksek olmamalıdır.

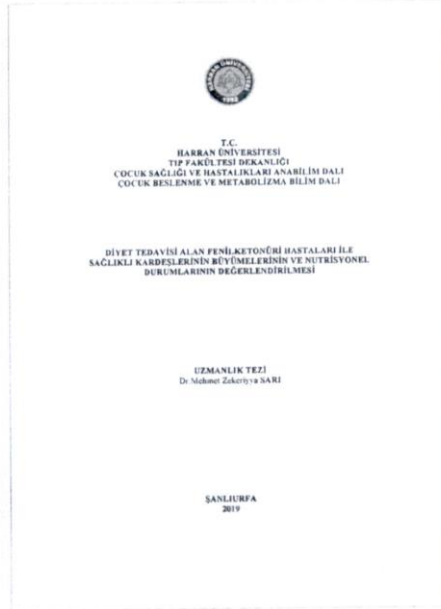


Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Zekeriyya Sarı
Ödev başlığı: zekeriyya sarı tez
Gönderi Başlığı: DİYET TEDAVİSİ ALAN FENİLKETO..
Dosya adı: D_zeltme_turnitin.docx
Dosya boyutu: 699.91K
Sayfa sayısı: 67
Kelime sayısı: 11,905
Karakter sayısı: 82,994
Gönderim Tarihi: 19-Kas-2019 01:58PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1217048754



Prof. Dr. Mustafa GÜLİK
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Hastalıkları Bilim Dalı
Dip. No: 49249/104336

DİYET TEDAVİSİ ALAN FENİLKETONÜRİ HASTALARI İLE SAĞLIKLI KARDEŞLERİNİN BÜYÜMELERİNİN VE NUTRİSYONEL DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

% **16**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **9**

İNTERNET
KAYNAKLARI

% **7**

YAYINLAR

% **13**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 3
2	Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
3	Submitted to Üsküdar Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
4	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
5	Submitted to Kastamonu University Öğrenci Ödevi	% 1
6	Submitted to Bülent Ecevit Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
7	Submitted to Istanbul Aydın University Öğrenci Ödevi	% 1
8	ÖZGEN, İlker Tolga, ADAL, Erdal, ÜNÜVAR, Tolga, ÖNAL, Hasan, SARIKAYA, Aliye Sevil	<% 1

and AKIN, Leyla. "Turner sendromlu hastalarda büyüme hormonu tedavisine yanıt", TUBITAK, 2013.

Yayın

9	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	<% 1
10	tez.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
	ÜSTÜNER, Pelin. "Homeostazının Rolü: Yeni Bir İnflamatuvar Belirteç", Logos Yayıncılık, 2018. Yayın	<% 1
12	Submitted to Beykent Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
13	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
14	cms.galenos.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
15	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
16	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
17	yesimozturk.com İnternet Kaynağı	<% 1

18	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<% 1
19	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<% 1
20	Submitted to Celal Bayar Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
21	Submitted to Gaziantep Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
22	www.turkjbiochem.com İnternet Kaynağı	<% 1
23	Nataliya Yuskiv, Beth K. Potter, Sylvia Stockler, Keiko Ueda et al. "Nutritional management of phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency in pediatric patients in Canada: a survey of dietitians' current practices", Orphanet Journal of Rare Diseases, 2019 Yayın	<% 1
24	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
25	www.healio.com İnternet Kaynağı	<% 1
26	www.e-diyetisyenler.com İnternet Kaynağı	<% 1
27	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1

28	www.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	<% 1
29	ZENGİN, Hamide and ÇINAR, Nursan. "Fenilketonürili Bebeklerde Anne Sütü Alımı ile İlgili Gelişmeler ve Zorluklar", Türk Tabipleri Birliği, 2017. Yayın	<% 1
30	Kürşat Altınbaş, Aysel Özer, Cavide Çakmak, Erhan Kurt, E. Timuçin Oral. "İki uçlu duygudurum bozukluğu ve lipit döngüselliiği ilişkişi", Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences, 2010 Yayın	<% 1
31	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
32	cshd.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
33	turkpedkar.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
34	YILMAZ, Fevzi, DEMİRCAN, Ahmet and BİLDİK, Fikret. "İskemik Serebrovasküler hastalıkta homosisteinin rolü", Ea Yayıncılık, 2010. Yayın	<% 1
35	ANALAN, Enver, DOĞAN, Orhan and AKYÜZ,	<% 1

Gamze. "Majör depresif bozukluğun tedavisinde folik asitin rolü", TUBITAK, 2000.

Yayın

36	metabolizma2019.org İnternet Kaynağı	<% 1
37	www.jove.com İnternet Kaynağı	<% 1
38	acikerisim.dicle.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
39	Submitted to Haliç Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
40	www.thd.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
41	Submitted to Istanbul Kemerburgaz University Öğrenci Ödevi	<% 1
42	A. G. IRVINE. "THE BALANCE OF PAYMENTS OF SOUTHERN RHODESIA, 1946—1949", The South African Journal of Economics, 3/1951 Yayın	<% 1
43	www.tandfonline.com İnternet Kaynağı	<% 1
44	dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
45	Peng, Kuan-Li, and Chin-Yu Huang. "Reliability	<% 1

Analysis of On-Demand Service-Based Software Systems Considering Failure Dependencies", IEEE Transactions on Services Computing, 2015.

Yayın

- | | | |
|----|---|------|
| 46 | tibbibiyokimya.bezmialemhastanesi.com
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 47 | EROL, Meltem, İŞMAN, Ferruh Kemal, KUCUR, Mine and HACİBEKİROĞLU, Münire. "Annede D vitamini eksikliğinin değerlendirilmesi", Tubitak, 2007.
Yayın | <% 1 |
| 48 | Submitted to Istanbul Gelisim University
Öğrenci Ödevi | <% 1 |
| 49 | Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease, 2012.
Yayın | <% 1 |
| 50 | JIMD Reports, 2013.
Yayın | <% 1 |
| 51 | Submitted to Yeditepe University
Öğrenci Ödevi | <% 1 |
| 52 | yayginmedya.com
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 53 | aile.atauni.edu.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |

54	readgur.com İnternet Kaynağı	<% 1
55	Merve İNANÇ, Mert ŐİMŐEK, Özlem BEYAZYILDIZ, Emrullah BEYAZYILDIZ, Seyfullah KAN, Pelin YILMAZBAŐ. "Corneal Biomechanical Properties in Patients with Acromegaly", <i>Turkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology</i> , 2018 Yayın	<% 1
56	Submitted to TechKnowledge Öğrenci Ödevi	<% 1
57	www.slideserve.com İnternet Kaynağı	<% 1
58	studylibtr.com İnternet Kaynağı	<% 1
59	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University Öğrenci Ödevi	<% 1
60	www.logosyayincilik.com İnternet Kaynağı	<% 1
61	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
62	"EUROANAESTHESIA 2006: Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiology, Madrid, Spain, June 3–6, 2006", <i>European Journal of Anaesthesiology</i> , 06/2006	<% 1

Yayın

63

"13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases", Clinical Microbiology and Infection, 2003

Yayın

<% 1

64

Submitted to Giresun Üniversitesi
Öğrenci Ödevi

<% 1

65

Submitted to Napier University
Öğrenci Ödevi

<% 1

Alıntılarını çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat