

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HİPERFENİLALANİNEMİ VE FENİLKETONÜRİ
TANILI HASTALARDA PAH GENİ MUTASYON
SPEKTRUMU VE GENOTİP-FENOTİP
KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Müge ÇINAR

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2021**

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HİPERFENİLALANİNEMİ VE FENİLKETONÜRİ
TANILI HASTALARDA PAH GENİ MUTASYON
SPEKTRUMU VE GENOTİP-FENOTİP
KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Müge ÇINAR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Müge ÇINAR'a ait "Hiperfenilalaninemi ve Fenilketonüri Tanılı Hastalarda *PAH* Geni Mutasyon Spektrumu ve Genotip-Fenotip Korelasyonunun Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Dr. Öğr. Üyesi Gonca KILIÇ YILDIRIM Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Meltem DİNLEYİCİ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Özlem ÜNAL UZUN Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
..... Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, tezimin her aşamasında büyük emek ve katkılarıyla bana yardımcı olan tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Gonca KILIÇ YILDIRIM'a teşekkür ederim.

Tezimin aşamalarının gerçekleşmesinde desteklerini esirgemeyen tüm ESOGÜ Pediatri Anabilim Dalı sağlık çalışanlarına teşekkür ederim.

ÖZET

ÇINAR, M. Hiperfenilalaninemi ve Fenilketonüri Tanılı Hastalarda PAH Geni Mutasyon Spektrumu ve Genotip-Fenotip Korelasyonunun Değerlendirilmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2021. Fenilketonüri, önlenebilir mental ve motor geriliğin en sık sebeplerinden biridir. Fenilalanin aminoasit metabolizmasındaki defekttten kaynaklanan otozomal resesif geçişli, doğumsal bir metabolik hastalıktır. Bu tek merkezli retrospektif çalışmada, hiperfenilalaninemi tanıları ile izlenen 108 hastanın demografik verileri ile *PAH* gen analizi ile fenilketonüri tanısı doğrulananan hastaların, tanı ve takipte fenilalanin düzeyleri, tedavi yöntemleri ile genotip-fenotip korelasyonu ortaya koyuldu. Hastaların akrabalık oranları düşük bulunmuştur. Hastaların çoğunun yenidoğan döneminde topuk kanı taraması ile yönlendirildiği görülmüştür. Yenidoğan döneminde başvuran hastalarda hafif HFA fenotipi, süt çocuğu döneminde başvuran hastalarda klasik FKU fenotipi daha yüksek saptanmıştır. İzlemdeki fenilalanin düzeylerinin diğer toplumlara göre daha kontrollü olduğu görülmüştür. Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi alan hastaların çoğunda başarılı olunamadığı, BH4 tedavisi alan hastaların çoğunun kontrol altında tutulabildiği görülmüş, diyet tedavisine uyumun zorluğu bir kez daha gösterilmiştir. BH4 tedavisine yanıtı olan fenotiplerin çoğunu hafif fenotiplerin oluşturduğu, orta ve klasik FKÜ fenotiplerin çoğunun yanıtı olmadığı saptanmıştır. Serbest diyet ile takip edilen 10 hastamızın tamamlayıcı beslenmeye geçiş dönemlerinde FA değerleri yükselme eğilimi olması, FA'den kısıtlı diyete geçilmeden önce BH4 tedavi seçeneğini akla getirmelidir. Yanlış anlamli mutasyonların yüksek oranda görüldüğü ve kliniği hafiflettiği, kırılma mutasyonlarının da kliniği ciddileştirdiği düşünülmüştür. c.1139C>T allelinin tedavi gerektirmeyen hafif HFA grubuna özgül olduğu görülmüştür. c.1066-11G>A alleli tedavi gerektirmeyen hafif HFA fenotipine göre klasik FKÜ'de anlamli olarak yüksek oranda tespit edilmiş olup kötü kontrol grubunda da en sık saptanan allel olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, bazı allel ve genotiplerin, fenotip, tedavi yöntemi, izlemdeki fenilalanin düzeyi ile anlamli ve özgül ilişkilerinin olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Hiperfenilalaninemi, Fenilketonüri, Genotip fenotip ilişkisi

ABSTRACT

ÇINAR, M. Evaluation of PAH Gene Mutation Spectrum and Genotype-Phenotype Correlation in Patients with Hyperphenylalaninemia and Phenylketonuria. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis, Eskişehir, 2021. Phenylketonuria is one of the most frequent causes of preventable mental and motor retardation. It is an autosomal recessive inherited metabolic disease caused by defect in the amino acid metabolism of phenylalanine. In this single-center retrospective study, the demographic data of 108 patients with hyperphenylalaninemia and those whose diagnosis of phenylketonuria was confirmed by *PAH* gene examination were analyzed, FA levels and treatment procedures were examined, and a genotype-phenotype association was discovered. The consanguinity frequency of the patients is low. It was predicted that most of the patients were guided by the neonatal screening. Patients admitted in the neonatal period seemed to have a higher prevalence of mild HFA, whereas patients admitted in infancy had a higher rate of classic PKU. Phenylalanine levels in follow-up were shown to be better monitored than the other populations. Most of the patients treated with a phenylalanine-restricted diet failed; however, most of the patients who received BH4 therapy were kept under control up to this stage, demonstrating the complexity of diet treatment compliance. The majority of phenotypes responding to BH4 treatment were mild phenotypes, while the majority of moderate and classical PKU did not respond to BH4 treatment. Ten patients who were followed up with a free diet, the tendency of FA values to increase, during the transition to complementary nutrition, should bring option the treatment of BH4 to mind before switching from FA to a restricted diet. Missense mutations were thought to be common and soften clinic. It was determined that c.1139C>T allele was specific to mild HFA that did not require treatment, and c.1066-11G>A allele was higher in classical PKU and it was also found to be the most common allele in the bad control. As a result, some alleles and genotypes were found to have a significant and specific relationship with phenotypes, treatments, phenylalanine levels.

Key Words: Hyperphenylalaninemia, Phenylketonuria, Genotype Phenotype correlation

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
GRAFİKLER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.1. Fenilalanin Metabolizması	4
2.2. Fenilalanin Hidroksilaz Enzimi ve Genetik	6
2.3. Klasik Fenilketonüri	9
2.3.1. Tarihçe	9
2.3.2. Patogenez	10
2.3.3. Fenilketonüri Sınıflandırılması	12
2.3.4. İnsidans	13
2.3.5. Klinik Özellikler	13
2.3.6. Tarama	15
2.3.7. Tanı	17
2.3.8. Tedavi ve İzlem	17
2.4. Maternal Fenilketonüri	21
2.5. Tetrahidrobiopterin (BH4) Metabolizması	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR	29
4.1. Cinsiyet	29
4.2. Başvuru Yaşı	29
4.3. Akrabalık ve Aile Öyküsü	30

4.4. İllere Göre Dağılım	32
4.5. Fenotip	33
4.5.1. Fenotip İle Başvuru Yaşlarının Karşılaştırılması	34
4.6. Ortalama Fenilalanin Düzeyleri	35
4.7. İzlem süreleri	37
4.8. Tedavi	38
4.9. BH4 Testi ve Yanıtı	39
4.9.1. Tedavi İle Ortalama Fenilalanin Düzeyinin Karşılaştırılması	40
4.9.2. Fenotip İle Tedavi Gruplarının Karşılaştırılması	41
4.9.3. Ortalama Fenilalanin Düzeyi Grupları İle Fenotip Gruplarının Karşılaştırılması	42
4.10. Genotip	43
4.10.1. Genotip Tipleri İle Ortalama Fenilalanin Düzeylerinin Değerlendirilmesi	45
4.10.2. Genotip-Fenotip Karşılaştırması	50
4.10.3. Genotip ve Allellerin Ortalama Fenilalanin Düzeylerine Göre Dağılımları	58
4.10.4. Genotip İle Tedavi Gruplarının Karşılaştırılması	66
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	89
KAYNAKLAR	93

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	araşidonik asit
BH4	tetrahidrobiopterin
BNAA	büyük nötral amino asitler
DHA	dokosaheksaenoik asit
DHPR	dihidropteridin redüktaz
DNA	deoksiribonükleik asit
FA	fenilalanin
FAA	fenilasetik
FAH	fenilalanin hidroksilaz
FKÜ	Fenilketonüri
FLA	fenillaktik asit
FPA	fenilpürivik asit
GTP	guanozin trifosfattan
GTPCH	guanozin trifosfat siklohidrolaz 1
HFA	hiperfenilalaninemi
HPLC	yüksek performanslı sıvı kromatografisi
LAT1	büyük nötral amino asit 1
LC-PUFA	uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri
NMDA	N-metil D-aspartat
PCD	pterin-4-karbinolamin dehidrataz
PTPS	6-piruvol-tetrahidrobiopterin sentaz
RNA	ribonükleik asit
SR	sepiapterin redüktaz

ŞEKİLLER

	Sayfa
2. 1. Fenilalanin amino asidinin biyokimyasal yapısı.	5
2. 2. İnsan vücudunda fenilalanin metabolizması.	6
2. 3. FAH monomerinin 3 boyutlu kristal yapısı.	7
2. 4. İnsan PAH geninin yapısı.	8
2. 5. Fenilketonüri yenidoğan taraması akış şeması.	16

TABLOLAR

	Sayfa
2. 1. Kalıtsal ve geçici hiperfenilalaninemi sebepleri.	4
2. 2. FKÜ ve HFA sınıflandırılması.	12
2. 3. BH4 metabolizmasında rol oynayan enzimler, genetikleri ve kromozomal lokalizasyonları.	24
4. 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı.	29
4. 2. Hastaların başvuru anındaki yaşlarına göre sayı ve yüzdeleri.	30
4. 3. Hastaların ebeveynlerindeki akrabalık ilişkilerinin dağılımı.	31
4. 4. Hastaların aile öyküsü dağılımı.	31
4. 5. Hastaların kayıtlı olduğu illere göre gruplandırılması.	32
4. 6. Fenotiplere göre hastaların dağılımı.	34
4. 7. Hastaların başvuru yaşlarına göre fenotiplerinin dağılımı.	35
4. 8. Yenidoğan ve süt çocukluğu dönemindeki başvuruların fenotip açısından anlamlı farklılıkları.	35
4. 9. Ortalama FA düzeyine göre hasta grupları dağılımı.	36
4. 10. Ortalama FA düzeyi grupları arasında cinsiyet dağılımı.	36
4. 11. Hastaların başvuru yaşları ve fenilalanin düzeyi gruplarına göre izlem süreleri.	37
4. 12. Tedavi gruplarına göre hasta dağılımı.	38
4. 13. Diyetle tolere edilen fenilalanin miktarına göre hasta dağılımı.	38
4. 14. BH4 testi yanıtına göre hasta dağılımı.	39
4. 15. Hastaların tedavi tiplerine göre ortalama FA düzeyi gruplarının dağılımı.	40
4. 16. Hastaların fenotip grupları ile tedavi tiplerinin karşılaştırılması.	42
4. 17. Hastaların ortalama FA düzeyi gruplarına göre fenotip tiplerinin dağılımı.	43
4. 18. Hastaların genotip tiplerinin dağılımı.	43
4. 19. Saptanan mutasyonların allellerde dağılımı.	44
4. 20. Mutasyonların klinik önemine göre sınıflandırılması ve dağılımı.	44
4. 21. Hastaların fenotipleri ile genotip tipleri arasındaki ilişki.	45

4. 22. Hastaların mutasyon tiplerinin ortalama fenilalanin düzeyi gruplarına göre dağılımları.	45
4. 23. Hastalarda tespit edilen allellerin sıklığı.	46
4. 24. Hastalarımızda saptanan genotiplerin dağılımı.	47
4. 25. Tedavi gerekmeyen hafif HFA grubundaki genotiplerin dağılımı.	50
4. 26. Tedavi gerekmeyen HFA grubunda saptanan alleller.	52
4. 27. Hafif HFA-gri zon grubundaki hastaların genotip dağılımı.	53
4. 28. Hafif HFA gri zon hasta grubunun allel dağılımı.	54
4. 29. Hafif FKÜ grubundaki hastaların genotip dağılımı.	54
4. 30. Hafif FKÜ grubundaki hastaların allel dağılımları.	55
4. 31. Orta FKÜ grubu hastaların genotip dağılımı.	55
4. 32. Orta FKÜ hasta grubunun allel dağılımı.	56
4. 33. Klasik FKÜ genotip dağılımı.	56
4. 34. Klasik FKÜ allel dağılımı.	57
4. 35. Klasik FKÜ ile tedavi gerektirmeyen HFA fenotiplerinde allelleri karşılaştırılması.	58
4. 36. İyi kontrol grubu hastalardaki genotip dağılımları.	59
4. 37. İyi kontrol grubundaki allellerin dağılımı.	60
4. 38. Riskli bölgedeki hastalarda saptanan genotiplerin dağılımı.	61
4. 39. Riskli bölgedeki hastalarda saptanan allellerin dağılımı.	62
4. 40. Kötü kontrollü hastalarda genotip dağılımı.	63
4. 41. Kötü kontrol grubundaki hastalarda allel dağılımı.	64
4. 42. Ortalama FA düzeyi gruplarındaki allellerin karşılaştırılması.	65
4. 43. Serbest diyet alan hastalarda genotip dağılımı.	66
4. 44. Serbest diyet alan hastalarda allel dağılımı.	67
4. 45. Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi alan hastalarda genotip dağılımı.	68
4. 46. Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi alan hastalarda allel dağılımı.	69
4. 47. BH4 tedavisi alan hastalarda genotip dağılımı.	71
4. 48. BH4 tedavisi alan hastalarda allel dağılımı.	71
4. 49. BH4 testine yanıtı olup en sık saptanan alleller.	72
4. 50. BH4 testine yanıtı olmayan en sık saptanan alleller.	72

4. 51. Diyet tedavisi alanlar ile BH4 tedavisi alanlar arasında allellerin karşılaştırılması. 73
5. 1. Yaş grubuna göre farklı ülkelerde fenilketonüri tedavisi için önerilen hedef kan fenilalanin konsantrasyonları ($\mu\text{mol/L}$). 79

GRAFİKLER

	Sayfa
4. 1. Hastaların başvuru yaşlarına göre dağılımı.	30
4. 2. Hastaların ebeveynleri arasındaki akrabalık dereceleri.	31
4. 3. Hastaların aile öyküsü dağılımı.	32
4. 4. Hastaların başvurdukları illerin dağılımı.	33
4. 5. Hastaların başvuru yaşları ile ortalama fenilalanin düzeyi gruplarının karşılaştırılması.	37
4. 6. Hastaların diyetle tolere edilen fenilalanin miktarlarına göre dağılımı.	39
4. 7. BH4 testine yanıtına göre hastaların dağılımı.	40

1. GİRİŞ

Fenilalanin (FA) aminoasidi besin kaynaklarından alınan ve vücutta protein yıkımı ile ortaya çıkan esansiyel bir aminoasittir. Fenilketonüri, fenilalanin aminoasit metabolizmasındaki defektten kaynaklanan otozomal resesif geçişli, doğumsal bir metabolik hastalıktır. İlk olarak 1934'de Asbjorn Folling tarafından tanımlanmış olup ilerleyen yıllarda yenidoğan taramalarına girmiştir (1). Fenilalanin hidroksilaz (FAH) enzimi eksikliğinden kaynaklanan bu hastalıkta fenilalaninin nörotoksik birikimi kalıcı nörobilişsel fonksiyon bozuklukları, nöbetler, davranış bozukluklarına sebep olur (2). Fenilalanin hidroksilaz enzimi moleküler oksijen, demir ve zorunlu kofaktör olarak tetrahidrobiopterin (BH4) kullanarak fenilalanin katabolizmasındaki hız sınırlayıcı adımı katalize eder (3). Fenilalanin hidroksilaz enzimini kodlayan *PAH* geni 12q23 kromozomunda yer alır ve günümüze kadar *PAH* genindeki PAHdb'de (<http://www.biopku.org>) yaklaşık 1188 varyant ve İnsan Gen Mutasyonu veri tabanında (HGMD) yaklaşık 1013 varyant tanımlanmıştır (4). Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji (ACMG) FAH eksikliği teriminin kullanılmasını önermektedir, çünkü bu terim yalnızca klasik FKÜ değil tüm hiperfenilalaninemi tiplerini kapsamaktadır (5). *PAH* genindeki her bir mutasyonun konumu, aminoasit diziliminin çeşitliliği ile hiperfenilalanineminin fenotipi, tedavi seçimi ve etkinliği büyük ölçüde değişebilir. Bu mutasyonlar enzim eksikliğinin derecesini, protein katlama ve tetramerizasyondaki değişiklikleri, substrat (fenilalanin) ve kofaktör (tetrahidrobiopterin=BH4) konsantrasyonuna yanıt/yanıtsızlığını etkileyebilmektedir (6). Otozomal resesif geçişli olması ve ülkemizde akraba evliliğinin sık görülmesi (%23-24) sebebi ile diğer Avrupa ülkelerine göre ülkemizde daha sık (yaklaşık 1/4000) saptanmaktadır (7). Yetmişli yılların sonlarına doğru yenidoğanlarda taranmaya başlanmasından beri hayat boyu uygulanan FA kısıtlı diyet ya da BH4 tedavisi ile kalıcı zihinsel sorunlara yol açması engellenebilmektedir. Mevcut Avrupa kılavuzları kan FA düzeyinin 12 yaşına kadar 120–360 µmol/L hedef aralığında ve 12 yaş üstü 120-600 µmol/L aralığında tutulmasını önermektedir (8).

Toplumlara özgü mutasyon çeşitliliği ve genotip fenotip ilişkisi hakkında saptanan yeni veriler tedavi ve takip sürecinde ayrıca prognozun belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu veriler yeni tanı konulan ve mutasyon saptanan

hastaların tedavilerinde öngörü sahibi olmamızda, hastaların nörogelişimsel süreçte en az etkilenme ile takip edilmesinde oldukça fayda sağlayacaktır.

Çalışmamızda hiperfenilalaninemi tanısı alan 108 hastadan ve *PAH* gen analizi sonucuna ulaşılan 94 hastanın demografik verileri ile birlikte tanı anı kan FA düzeyleri, tedavi seçimleri ve tedaviye yanıtı değerlendirmek amacı ile izlemde ortalama FA düzeyleri retrospektif olarak taranıp değerlendirilerek genotip fenotip ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

İnsan vücudunda bulunan DNA'da kodlanan 20 farklı amino asidin 10 tanesi esansiyeldir ve organizmada sentezlenemedikleri için dışarıdan beslenme ile alınmaları gerekir (9). Esansiyel bir aminoasit olan fenilalanin, gıdalar ile vücuda alındıktan sonra FAH enzimi ile tirozine dönüştürülerek bazı nörotransmitterlerin (dopamin, epinefrin, norepinefrin) ve hormonlarının sentezlenmesinde kullanılır (10).

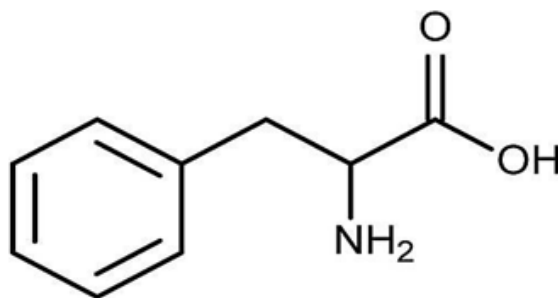
Hiperfenilalaninemi (HFA), kan fenilalanin düzeyinin 2mg/dl'nin (120 mikromol/L) üzerinde saptanmasıdır (9). Kalıtsal (birincil) veya geçici (ikincil) nedenlere bağlı olarak oluşabilir. Kalıtsal hiperfenilalaninemiler, fenilalanin hidroksilaz enziminin eksikliğine ya da BH4 metabolizması bozukluklarına bağlı olarak gelişen otozomal resesif geçişli doğumsal metabolik bozukluklardır. En sık genetik neden *PAH* genindeki mutasyon sonucu fenilalaninin tirozine dönüşümünde görevli olan FAH enziminin yokluğu ya da eksikliğidir. Fenilalanin hidroksilaz enziminin kofaktörü olan tetrahidrobiyopterin (BH4) sentez ve fonksiyonunda rol alan beş ayrı gendeki bozukluk durumunda da HFA meydana gelir (11). Son yıllarda *DNAJC12* genindeki mutasyonların da hiperfenilalaninemiye yol açtığı gösterilmiştir (12). Sonuçta kan fenilalanin düzeyleri artarken, tirozin düzeyleri ise azalır ve bu durum klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Vücutta biriken fenilalanin transaminasyon ile fenilpirüvik asit, fenillaktik asit ve fenilasetik asite dönüştürülür ve bu metabolitler idrarla atılırlar (13). Hiperfenilalaninemiye sebep olan genetik olmayan ikincil nedenler arasında geçici neonatal hiperfenilalaninemi/tirozinemi, prematürite, obezite, sepsis gibi ağır inflamatuvar yanıt, maternal FKÜ, FAH enzim bozukluğu yapan metotreksat ve trimetoprim gibi ilaçlar, klasik galaktozemi, tirozinemi tip I, aspartam, böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği gibi nedenler sayılabilir (Tablo 2.1) (14).

Tablo 2. 1. Kalıtsal ve geçici hiperfenilalaninemi sebepleri.

HİPERFENİLALANİNEMİ SEBEPLERİ	
KALITSAL (BİRİNCİL) SEBEPLER	GEÇİCİ (İKİNCİL) SEBEPLER
<p><i>Fenilalanin hidroksilaz eksikliği</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *Klasik Fenilketonüri *Orta Fenilketonüri *Hafif Fenilketonüri *Hafif Hiperfenilalaninemi <p><i>Biopiterin metabolizması bozuklukları</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *Guanozin trifosfat siklohidrolaz eksikliği *6-piruvoil-tetrahidropterin sentaz eksikliği *Dihidropteridin redüktaz eksikliği *Pterin karbinolamin dehidrataz eksikliği *Semiapterin redüktaz eksikliği 	<ul style="list-style-type: none"> *Sirkadiyen ritm (öğleden sonra kanda fenilalanin düzeyi biraz artar) *Yenidoğanın geçici tirozinemisi *Prematürite (geçici olarak kanda fenilalanin artar) *Maternal FKÜ *Obezite *Enfeksiyonlar *Böbrek yetmezliği *Karaciğer hastalığı *İlaca bağlı (metotreksat, trimetoprim), aspartamla tatlandırılanlar

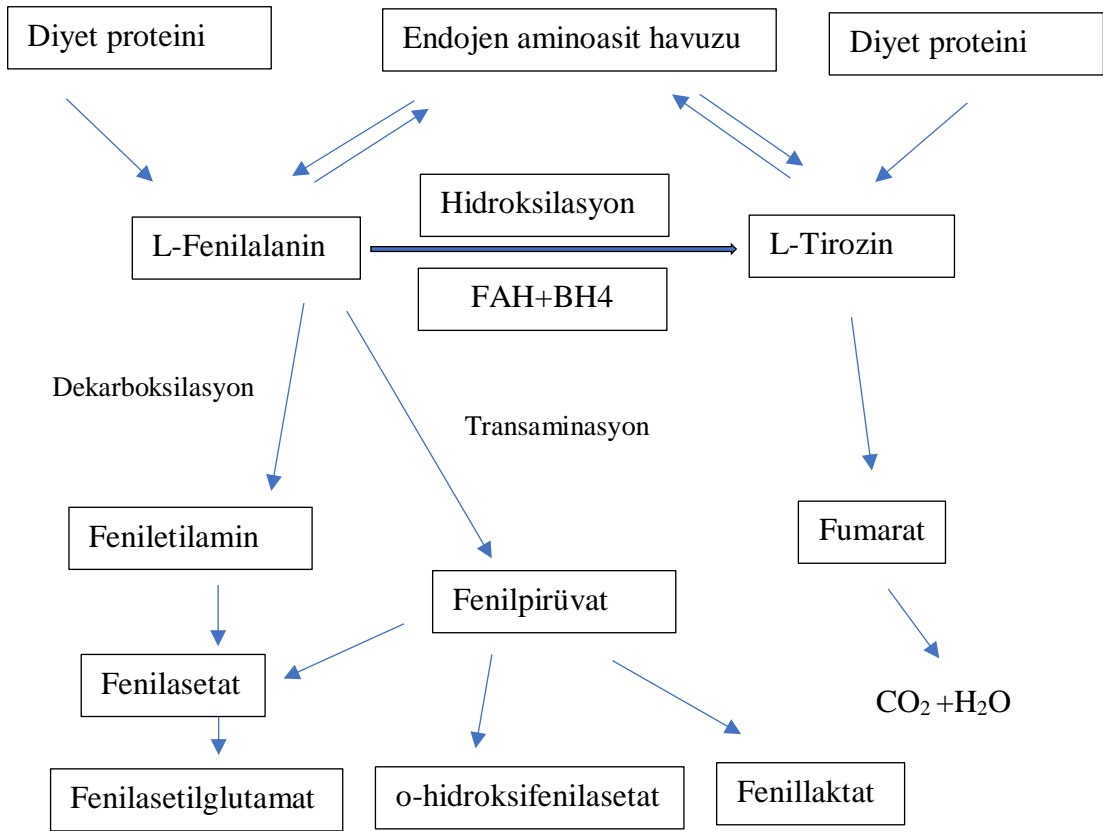
2.1.1. Fenilalanin Metabolizması

L-fenilalanin 165.19 dalton ağırlığında aromatik formda esansiyel bir amino asittir (Şekil 2.1). Doğada L-, D- ve DL- formlarında bulunur. L- formu, vücut proteinlerinde bulunur ve en yaygın formudur. İnsan vücudundaki proteinlerin %4-6'sını oluşturur. D- formunun ağır kesici özelliği vardır, DL- formu bu ikisinin karışımı şeklindedir (11).



Şekil 2. 1. Fenilalanin amino asidinin biyokimyasal yapısı (15).

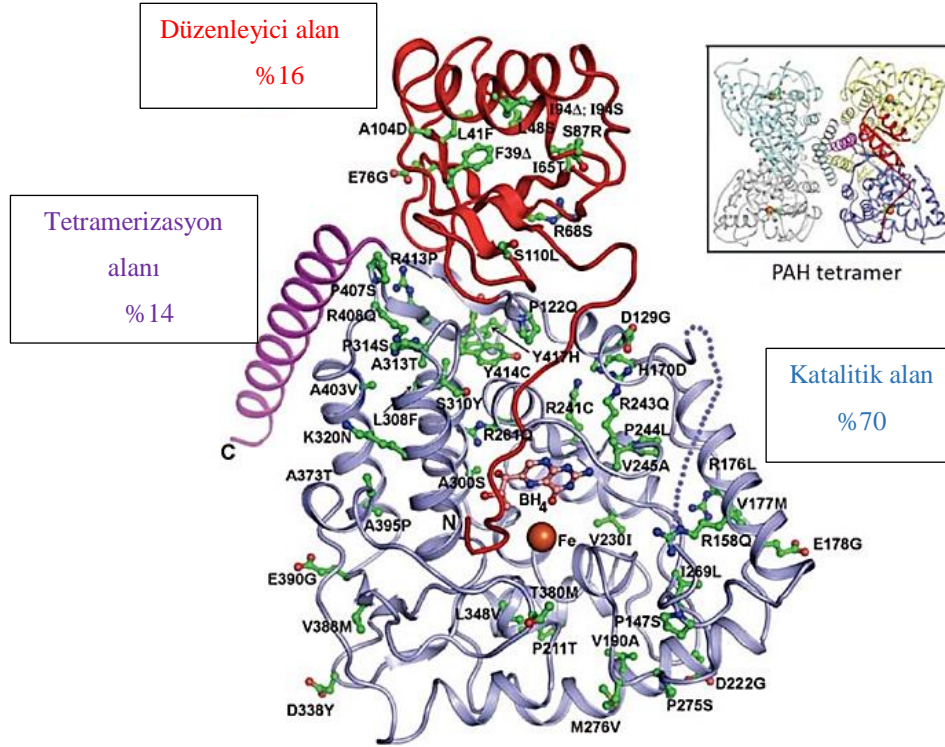
Vücuda esas olarak gıdalar ile alınan ve bir miktar da endojen yıkım ile ortaya çıkan fenilalanin ana metabolik yolu karaciğerde, kısmen de böbrekte bulunan FAH enzimi ile geri dönüşümsüz olarak tirozine dönüştürülür. Fenilalanin hidrosilaz enzimi dört alt birimden oluşan tetramer yapısında bir enzim olup substrat olarak demir, BH₄ ve moleküler oksijen kullanır (15, 16). Bu enzimin eksikliği, yokluğu ya da BH₄ kofaktörünün eksikliği durumunda tirozine dönüşemeyen FA, geçişinden sorumlu taşıyıcı proteinlerden biri olan büyük nötral amino asit 1 (LAT1) taşıyıcısı ile kan beyin bariyerini geçerek nörotoksik etkilere sebep olur (14). Bu taşıyıcı protein fenilalanininden başka sekiz büyük nötral amino asitlerin (BNAA) bariyerden kompetitif olarak taşınmasını sağlar. Kanda yüksek miktarda bulunan FA, kompetitif olarak diğer BNAA geçişine de engel olarak miyelin metabolizması, nörotransmitter sentezi, sinaptik iletim ve çeşitli enzimlerin çalışması gibi mekanizmalarda nörotoksik etkiye neden olmaktadır (16). Yüksek miktarda FA aynı zamanda, transaminasyon yoluyla fenilpirüvat ve sonrasında fenilketon olarak gruplandırılan fenillaktik asit, fenilasetik asit, feniletilamin, fenilasetil glutamin gibi metabolitlere dönüşür (Şekil 2.2) (17). Fenilketonüri (FKÜ) terimi, basit kimyasal yöntemlerle idrarda fenilketonların kolay saptanabileceği, FAH enzimi eksikliğinin ağır şekilleri için kullanılır.



Şekil 2. 2. İnsan vücudunda fenilalanin metabolizması.

2.2. Fenilalanin Hidroksilaz Enzimi ve Genetik

Fenilalanin Hidroksilaz enzimi 4 adet monomerden oluşan, her bir monomeri yaklaşık 50 kDa ağırlığında 452 aminoasitten oluşan tetramer yapısında bir enzimdir. Fenilalaninin bağlanma noktası olan N-terminal ucu, katalitik alt birim, tetramerizasyonun gerçekleştiği C-terminal alt birim olmak üzere 3 alt birimden oluşur (Şekil 2.3) (16). Karaciğerde üretilir, ek olarak böbrek, pankreas, beyinde de üretildiği gösterilmiştir. Fenilalanin ile indüklenen allosterik bir enzimdir (14).

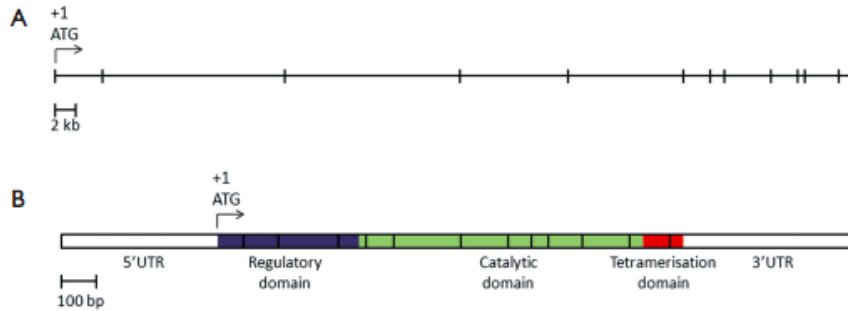


Şekil 2. 3. FAH monomerinin 3 boyutlu kristal yapısı (16).

Aktif bölgede demir atomu ve BH₄ kofaktörü kırmızı ile gösterilmiştir. FKÜ hastalarında bulunan BH₄'e duyarlı varyasyonlar yapıda haritalandırılmıştır. Aktif bölge üzerinden başlayan N-terminali ve düzenleyici alanın geri kalanı kırmızıyla gösterilmiştir. Mavi ile gösterilen katalitik alan, mor ile gösterilen tetramer alanıdır. Sağ üst köşede, enzimin doğal tetramer formu gösterilmiştir.

Fenilalanin Hidroksilaz enzimini kodlayan *PAH* geni 12. kromozomun q22-q24.1 bölgesinde lokalizedir ve 13 ekzondan oluşur, yaklaşık 90kb boyutundadır. N terminali düzenleyici alan, ardından katalitik alan ve C-terminali tetramerizasyon alanı olarak üç fonksiyonel alana bölünmüştür (18). İnsan *PAH* geninin yapısı Şekil 2.4'te gösterilmiştir. *PAH* geni aromatik amino asit hidroksilaz protein ailesini kodlar. Kodlanan FAH enzimi fenilalanini tirozine hidroksile eder. Bu gendeki mutasyonlar yanlış anlamlı (missense), anlamsız (nonsense), silinme (delesyon), çerçeve kayması (frameshift) gibi çeşitli mutasyonları içerir. *PAH* varyant veri tabanında yaklaşık 1101 varyant tanımlanmıştır (19). Bu veri tabanının analizi, *PAH* varyantlarının % 60'ının missense mutasyonların olduğunu, diğer yaygın varyantların her birinin yaklaşık %14 oranda olduğunu göstermiştir. 10.000'den fazla FKÜ hastasının genotipleri ve klinik fenotipleri BIOPKU veri tabanında (30 Ocak 2016) tablanmıştır (<http://www.biopku.org/home/biopku.asp>). % 55'inde klasik fenotip ve

%27 hafif fenotipe, geri kalanın FKÜ olmayan hafif HFA olduğu gösterilmiştir. FKÜ'lü hastaların çoğunun ise (%76) bileşik heterozigot olduğu kaydedilmiştir (20).



A) Yatay çizgi, 79.3 kb'yi kapsayan *PAH* geninin tam uzunluğunu temsil eder. Her dikey çubuk bir ekzonu temsil eder. Başlangıç kodonu ATG'nin ekzon 1'deki konumu belirtilmiştir (+1). B) *PAH* mRNA'nın şematik gösterimi. Dikey çizgiler ekzonlar arasındaki sınırları işaretler. *PAH*'ın üç işlevsel alanı, düzenleyici alan için koyu mavi, katalitik alan için açık yeşil ve tetramerizasyon alanı için turuncudur.

Şekil 2. 4. İnsan *PAH* geninin yapısı.(6).

BIOPKU veri tabanındaki *PAH*'ın en yaygın varyasyonları c.1222C>T (p.Arg408Trp) ve c.1066-11G>A (p.Gln355Tyr356insGlyLeuGln)'dir. Sırasıyla tüm mutasyonların %23 ve %6'sını oluştururlar. Bunlar esasen *PAH* aktivitesini ortadan kaldıran ciddi mutasyonlardır. Diğer bazı mutasyonların *PAH* aktivitesi üzerinde çeşitli etkileri vardır. Örneğin, bu veri tabanlarında da yaygın olarak görülen c.782G>A (p.Arg261Gln) ve c.1241A>G (p.Tyr414Cys) allelleri (sırasıyla %5 ve %3), ağır tip *PAH* aktivitesinin sırasıyla yaklaşık %44 ve %57'sine sahip olduğu gösterilmiştir (20).

PAH gen mutasyonlarının dünyada coğrafik bölgelere göre de dağılımı farklıdır. Örneğin Avrupa'da en sık görülen mutasyon (%30) c.1222C>T (p.Arg408Trp) iken Asyalılarda c.728G>A (p.Arg243Gln) mutasyonu diğer allellere göre en sık görülenidir (20).

PAH genindeki bu mutasyonların enzim aktivitesi veya BH4 yanıtına dair öngöründe bulunulabilmesine rağmen genotip-fenotip korelasyonu tam olarak oluşturulabilmiş değildir. Bununla birlikte yaklaşık olarak %80 oranda genotip-fenotip korelasyonunun tahmini doğru öngörülerini sağladığı gösterilmiştir (21). Bu

sebeple hastaların erken dönemde genotiplerini belirlemiş olmak klinik, tedavi seçimi, prognoz hakkında tahmini veriler sağlayarak yol gösterici olacaktır (22).

2.3. Klasik Fenilketonüri

2.3.1. Tarihçe

Norveçli bir biyokimya doktoru olan Dr. Asbjörn Fölling, 1934 yılında Oslo’da, sebebi bulunamayan zihinsel geriliği olan 4 ve 6 yaşlarında iki kardeş üzerinde araştırmalar yapmıştır. Hastaların eşlik eden mikrosefali, mental retardasyon, egzema ve ebeveynleri tarafından farkedilen idrarlarında garip kokuları da mevcuttur. Fölling araştırmaları sırasında keton bakmak için asidifiye idrar örneğine birkaç damla %10’luk demir klorür eklendiğinde keton bulunduğunda görülen kırmızı-kahverengi renk değişikliği yerine koyu yeşil renk değişikliği olur, ancak birkaç dakika içinde soluklaşır. Fölling önce idrarda renk değişikliğine neden olan maddenin 9(C)-8(H)-3(O) yapısında olduğunu belirler. İdrarın birkaç gün açık havada kaldığında benzaldehit kokusu verdiğini fark eder. Bir benzen halkasına sahip olduğunu düşündüğü maddenin muhtemelen fenilpürivik asit olduğu sonucuna varır. İdrarda fenilpürivik asit varlığını tespit ettikten sonra Oslo’da sipastik yürüyüş ve ciddi zihinsel geriliği olan yaklaşık 430 hastadan idrar toplayarak 8 tanesinde daha aynı maddenin bulunduğunu saptamıştır. Hastalığa “İmbecillitas phenylpyruvica” adı verilmiştir. Dr. Fölling’in tespitleri daha sonra Penrose tarafından bu ad “Fenilketonüri” olarak değiştirilmiştir (23).

George Jervis tarafından 1947’de FA’nın tirozine dönüşümünde bir bozukluk olduğu saptanarak, 1953’te fare karaciğerinde FAH enziminin eksikliği gösterilmiştir (24). 1953’te ise Horst Bickel tarafından FA kısıtlı diyet ile hastalığın santral sinir sistemi üstündeki toksik etkisinin önlenebileceği gösterilmiştir (25). 1963 yılında Robert Guthrie tarafından geliştirilen fenilalanin ve metabolitleri olan fenilpirüvat ve fenillaktatın bacillus subtilis bakterisinin üremesi üzerine inhibitör etkisi esasına dayanan “Guthrie testi” ile tarama programları başlayarak doğan tüm bebeklerin taranması, bu sayede zihinsel geriliğin önüne geçilmesi amaçlanmıştır (26). 1966 yılında Avusturya’da ve 1968 yılında İngiltere’de taranmaya başlayarak yenidoğan döneminde rutin taramaya giren ilk hastalık olmuştur. Massachusetts eyaleti, 1963’te

yenidoğan döneminde FKU taramasını zorunlu hale getiren ilk bölge olmuştur (27). 1974 yılından itibaren immünoassay yöntemi tarama methodu olarak kullanılmaya başlanmıştır. Lidsky ve arkadaşları ise 1980 yıllarında *PAH* geni, lokasyonu ve genetik haritasını çıkarmıştır (28).

Türkiye’de ise yenidoğan dönemi taraması 1983’te değerli bilim insanı Prof. Dr. İmran Özalp’in öncülüğünde “Guthrie tarama testi” uygulaması pilot çalışma olarak başlamıştır (29). Hacettepe Üniversitesi tarafından 1986 yılında FKU açısından yenidoğan tarama programına başlanmış, 1992’de 1 Haziran Ulusal FKU Günü ilan edilmiştir. Yenidoğan taraması 1992’de İzmir ve İstanbul’u, 1993’te ise tüm Türkiye’yi kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Yenidoğan taraması ile Aralık 2006 yılından bu yana da Sağlık Bakanlığı’nın denetiminde ülkemizin tüm yenidoğan bebeklerine ulaşılmaktadır (29).

2.3.2. Patogenez

Kandan beyne aminoasit taşınması dinamik bir süreçtir ve her biri spesifik bir aminoasit grubuna bağlanan dokuz aminoasit taşıyıcısı tarafından gerçekleştirilir. Bu taşıyıcılardan biri büyük nötral aminoasitlere (BNAA- histidin, izolösin, lösin, metiyonin, fenilalanin, treonin, triptofan, tirozin ve valin) seçici olarak bağlanan büyük nötr amino asit tip 1 (LAT1) taşıyıcısıdır. Büyük nötral aminoasitlerin LAT1 taşıyıcısına bağlanması rekabetçi bir süreçtir. Dahası, LAT1 taşıyıcısı, beyne alınan her BNAA için bir BNAA salgılayan bir karşı taşıyıcıdır. LAT1 taşıyıcısının affinitesi her bir aminoasit için farklıdır ve farklı k_m değerine (k_m değeri, reaksiyon hızının maksimum değerinin %50’si olduğu substrat konsantrasyonudur) sahiptir. Fenilalanin en düşük k_m değerine sahiptir, dolayısıyla LAT1 enziminin affinitesi en fazladır. Bu nedenle, FKÜ’deki yüksek kan FA konsantrasyonlarının, kandan beyne FA alımını önemli ölçüde arttırdığına ve iki mekanizma ile FA olmayan BNAA alımını azalttığı düşünülmektedir. İlk olarak, beyne FA olmayan BNAA alımı, fenilalaninin rekabetçi inhibisyonu nedeniyle azaltılır. İkincisi ise kan FA karşılığında beyinden FA olmayan BNAA salınımı artırılır (30).

Yüksek beyin FA ve tükenmiş BNAA’ların doğrudan etkileri muhtemelen FKÜ’de beyin gelişimi ve işlev bozukluğunun başlıca nedenleridir (31). Tirozin hem

sentezlenememesi hem de kan beyin bariyerini rekabet nedeni ile geçememesi nedeni ile L-Dopa'nın sentezlenememesine neden olur. Frontal lobların dopamin düzeylerinde bir azalmaya karşı yüksek hassasiyetinin FKÜ'de görülen bilişsel eksikliklere ve piramidal bulgulara yol açtığı ileri sürülmüştür. Bununla birlikte günümüzde, dopamin azalması ile FKÜ'lü hastalarda görülen miyelinizasyonda azalma arasında kesin bir bağlantı bulunamamıştır (32).

Fenilalanin ayrıca dopamin ve serotoninin sentezi için önemli enzimler olan tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilazın yarışmalı bir inhibitörüdür. Fenilalanin metabolitleri ayrıca nörotransmitter metabolizmasında rol oynayan bir başka enzim olan 5-hidroksitriptofan dekarboksilaz/dopa dekarboksilazı da inhibe eder. Bu etkiler, FKÜ hastalarında beyindeki katekolamin sentezinin bozulması ve düzeylerinin azalmasının bir nedenidir (13).

Son yıllarda, HFA hayvan modellerinde ve FKÜ hastalarından alınan biyolojik örneklerde oksidatif hasar araştırılmıştır. Yüksek fenilalanin seviyelerinin, fenilketonüri hastalarda biriken FA türevi metabolitler olan fenilpürivik asit (FPA), fenillaktik (FLA) ve fenilasetik asitlerin (FAA) antioksidan enzimleri etkilediği ve azalmış antioksidan savunma ile birlikte DNA, protein ve lipit hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu kişilerde hem enzimatik hem de enzimatik olmayan antioksidan savunma azalmıştır. FKÜ hastalarından alınan örneklerde antioksidan sistemdeki katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinde azalma, L-karnitin, betakaroten ve koenzim Q10 miktarlarında azalma buna bağlı antioksidan savunmanın bozulması ve oksidatif stresin ortaya çıkması ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Hatta bulguların bazıları güçlü ve iyi bilinen antioksidanlar olan lipoik asit, melatonin, alfa-tokoferol ve/veya askorbik asit, L-karnitin ve selenyum takviyesi ile tersine çevrilmiştir (13).

Nöronal hücre zarlarının yapısal bileşenleri olan, beyin gelişimi ve retina fonksiyonlarında çok önemli görevleri olan dokosaheksaenoik asit (DHA) ve araşidonik asit (AA), sırasıyla n-3 ve n-6 serilerinin en önemli uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleridir (LC-PUFA'lar) (33). Nöroprotektif etkisi de olan LC-PUFA'lar büyük oranda diyet ile alınır, daha az oranda endojen sentez edilir (34). Tipik bir FKÜ diyeti, FA içeren hayvansal ürünlerin düşük alımı nedeniyle (takviye edilmiş anne sütü veya bebek maması preparatları alabilecekleri bebeklik dönemleri

dışında) düşük doymuş ve çoklu doymamış yağ alımına neden olur. Aynı zamanda FA metabolitlerinin, özellikle FPA ve FLA'nın endojen DHA sentezi üzerinde olası bir inhibe edici etkisi olduğu tahmin edilmektedir. Sonuç olarak FKÜ hastalarının plazma ve eritrositlerde sağlıklı kontrollere kıyasla LC-PUFA seviyeleri düşüktür. Bu durumun nörolojik ve visüel fonksiyonları etkilediği düşünülmekle birlikte farklı sonuçların olduğu çalışmalar da mevcuttur (34, 35).

2.3.3. Fenilketonüri Sınıflandırılması

Sağlıklı insanlarda kan fenilalanin düzeyi 2 mg/dl'nin (120 µmol/l) altındadır, bu değer üzerinde olması durumu **hiperfenilalaninemi** (HFA) olarak tanımlanır. Tanı anındaki fenilalanin düzeyine göre sınıflandırma çeşitli yayınlara göre farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızda HFA sınıflandırması hastaların başvuru anındaki kan fenilalanin düzeylerine göre Camp ve arkadaşlarının yaptığı sınıflama tercih edilmiştir (Tablo 2.2) (36).

Tablo 2. 2. FKÜ ve HFA sınıflandırılması (36).

Tedavi gerektirmeyen HFA	120-360 mol/dL (2-6mg/dL)
Hafif HFA (gri bölge) bölgede	360-600 µmol/L (6-10 mg/dL)
Hafif FKÜ	600-900 µmol/L (6-15 mg/dL)
Orta FKÜ	900-1200 µmol/L (15-20 mg/dL)
Klasik FKÜ	>1200 µmol/L (20 mg/dL)

- **Klasik FKÜ'de** serum FA düzeyi >20 mg/dL (1200 µmol/L) olup enzim aktivitesi <%1 seviyesindedir.
- **Orta (moderate) FKÜ'de** serum FA düzeyi 15-20 mg/dL (900-1200 µmol/L) arasında olup enzim aktivitesi >%1 seviyesindedir.
- **Hafif (mild) FKÜ'de** ise serum FA düzeyi 10-15mg/dL (600-900 µmol/L) arasında olup enzim aktivitesi >%5 seviyesindedir
- **Hafif (mild) HFA gri bölgede** ise serum FA düzeyi 6-10mg/dL (360-600 µmol/L) aralığında olup enzim aktivitesi >%30 düzeyindedir.

- **Tedavi gerektirmeyen HFA'da**, serum FA düzeyi 2-6mg/dL (120-360 µmol/L) aralığındadır ve genellikle FA kısıtlaması yapılmadan takip edilmektedir.

2.3.4. İnsidans

Fenilketonüri otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Avrupa ülkelerinde FKÜ görülme sıklığı 1/10000, Amerika'da 1/15000 iken, görülme sıklığının en düşük olduğu ülke olan Finlandiya'da ise 1/100000 dir (37). Ülkemizde ilk kez 1983 yılında FKÜ insidansını belirlemek amacı ile başlatılan proje, 1994 yılında ulusal tarama programına dönüşmüştür. 25 aralık 2006 tarihinde tüm yenidoğanlar FKÜ açısından taranmaya başlamıştır (29). Akraba evliliğinin %23-24 oranlarına kadar çıktığı ülkemizde FKÜ görülme insidansı diğer ülkelere oranla çok daha fazladır (38). Türkiye'de görülme sıklığı 1/4000-4500 oranında olduğu bildirilmiştir (39). Sağlık Bakanlığı'mızın 2017 tarihli "Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları Kontrol Programı 2018-2021" bültenine göre fenilketonüri insidansı 1/4500 olarak rapor edilmiştir. Ülkemizde yılda yaklaşık 350-400 FKÜ'lü çocuk doğduğu tahmin edilmektedir ve her 100 kişiden yaklaşık dördü taşıyıcı durumdadır (34).

2.3.5. Klinik Özellikler

Fenilketonüri hastalarında FAH enzimi ile tirozine dönüştürülemeyen fenilalanin, hayatın ilk haftalarında tedavi edilmezse vücut sıvılarında birikerek klinik bulguları ortaya çıkarır. Günümüzde birçok ülkede mevcut olan yenidoğan taraması ile hasta çocuklar genellikle erken bebeklik döneminden tedavi edilmekte, bu çocukların büyüme gelişmesi yaşlıları ile uygun tamamlanmakta ve yetişkin dönemde nispeten normal ve sağlıklı bir yaşam sürmeleri beklenmektedir (40). Bununla birlikte yaşamın ilk günlerinde fenilalanin içeren besinleri tüketmeyen bebekler asemptomatik olabilir ve yenidoğan taramasından kaçabilir. Bulguların ortaya çıkması erken bebeklik döneminden sonra bile gerçekleşebilir (41).

Yenidoğan bebekler sıklıkla doğumda normaldir. Hastalardaki ana klinik etki beyin gelişimi ve bilişsel işlev ile ilgilidir. Fenilalanin içeren besinler tüketmeye başladığında vücutta biriken fenilalanin 3.-4. aylarda santral sinir sistemini

etkilemekte ve bulgu vermeye başlamaktadır. Tedavi edilmeyen ya da tedavisi geciken FKÜ hastalarında, büyüme geriliği, mikrosefali, nöbetler, ağır zihinsel yetersizlik, ataksi, otizm spektrum bozukluğu semptomları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, kendine zarar verme, saldırganlık ve psikoz gibi bulgular görülür. Hastaların yarısından fazlasında anormal EEG bulguları gelişir (42). Şizofreniyeye benzer semptomlar tanımlanmıştır. Yürüme ve postür bozukluğu, tremor, tikler ve belirgin parkinsonizm gelişebilir (37).

Yüksek düzeyde fenilalaninin tirozine dönüşmemesi ve tirozin hidroksilaz enzimini bloke ederek melanin oluşumunu inhibe etmesi nedeni ile saç, cilt ve iris pigmentasyonu sağlanamaz. Ebeveynlere ve sağlıklı kardeşlere göre hastalarda açık sarı renkli saçlar, açık ten rengi ve mavi göz rengi ortaya çıkar. Yaklaşık %20-40 oranında seboreik ve egzamatöz lezyonlar görülebilir (41).

Kanda ortalama 20-30 kat artan fenilalaninin metaboliti olan fenilasetik asit, idrarla atıldığından idrarda (ve terde) genellikle ebeveynler tarafından farkedilen özel bir kokuya (fare idrarı kokusu-küf kokusu) neden olur (43).

Bu hastalar yetişkin dönemde agorafobi, duygu durum bozukluğu-depresyon (serotonin eksikliği nedeni ile), sosyal izolasyon, iletişim yeteneğinde bozulma düşük öz saygı gibi bulgular görülebilir (16).

Bu hastaların yönetiminde nutrisyonel fenilalanin alımı yalnızca protein sentezine ihtiyaç olduğu kadar alınmasına izin veren protein kısıtlı diyetdir. Eksik enerjinin karşılanması için ise karbonhidrattan zengin beslenme ön plandadır. Esansiyel aminoasitlerin takviyesi için ise fenilalanin içermeyen protein takviyeleri gereklidir. Karbonhidratlar ağız içi bakterilerin asit üretmeleri için uygun substrat olduklarından diş yüzeylerindeki demineralizasyon ve kavitasyona sebep olarak diş çürükleri meydana getirir. Aynı zamanda karbonhidrattan zengin beslenme sık beslenme sonucu hastalarda kilo fazlalığı önemli bir sorun haline gelmiştir (40).

Yüksek kan fenilalanin düzeyi ve diyetle protein ve kalsiyumdan yetersiz beslenmenin kemik mineral dansitesini (KMD) azalttığı gösterilmiştir. Erişkin döneme doğru daha da azalan KMD nedeni ile deprese kemik kırıkları riskinin arttığı bildirilmiştir (44).

Yapılan çalışmalarda FKÜ hastalarında yüksek fenilalanin düzeyi ile ön görme yollarının (optik kiazmaya kadar) değerlendirildiği VEP (visually evoked

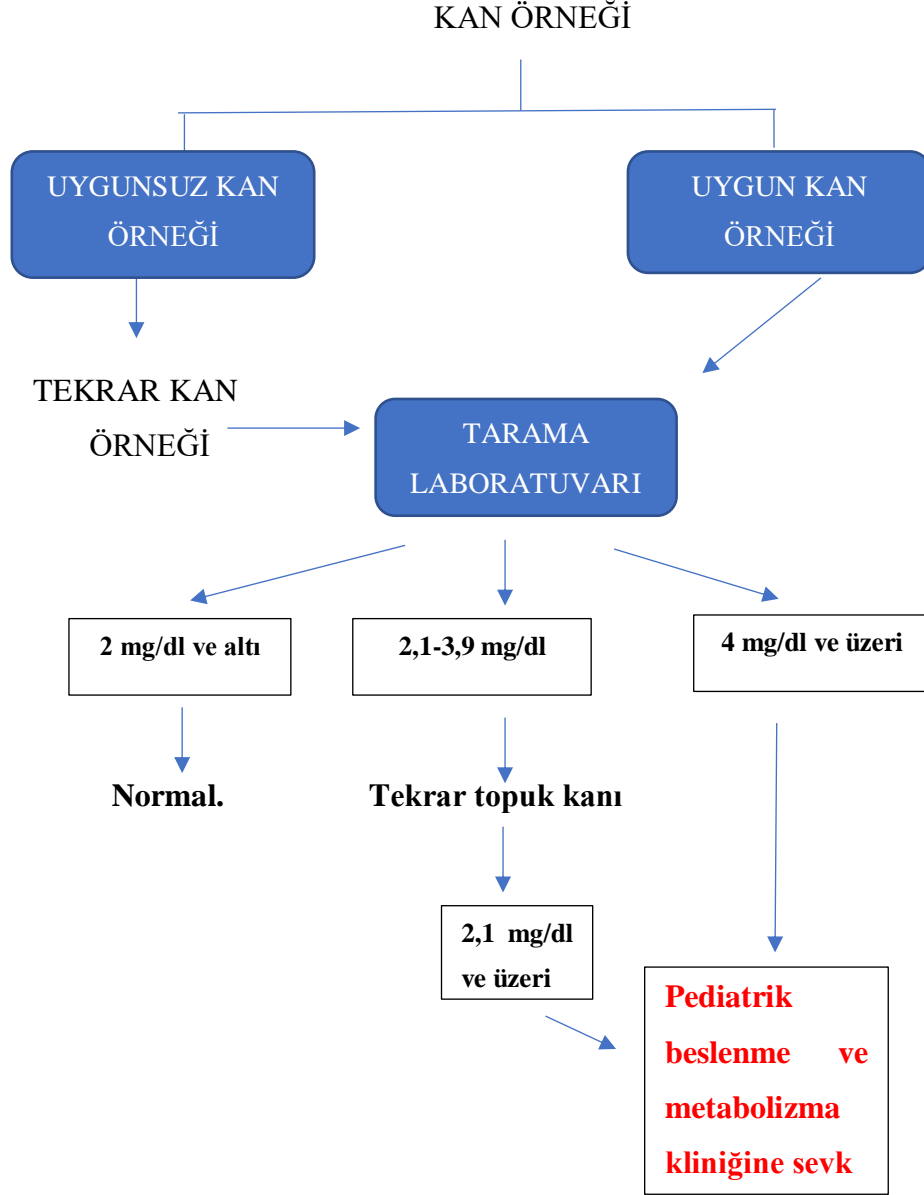
potentials) testi arasında korelasyon olduğu ve klinik olarak fark edilemeyen görme bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir (45).

2.3.6. Tarama

Fenilketonüri hastalarında yaşamın ilk günleri asemptomatik seyredebilmektedir. Bu hastaları erken dönemde saptamak, erken dönemde tedaviye başlamak etkilenmeyi azaltacak, yetişkin dönemde normal hayatına devam etmesini sağlayacaktır. Bu nedenle geliştirilen tarama yöntemleri ülkemizde 20. yüzyılın başlarında rutine girmiştir (29).

Her yenidoğan Robert Guthrie tarafından geliştirilen bir bakteriyel inhibisyon testi ile taranır. Ucuz, güvenilir ve basit olan bu test *Bacillus subtilis* bakterisinin üremesi üzerine fenilalaninin etkisine dayanır. Yenidoğandan alınan birkaç damla topuk kanı besiyerinde fenilalanin antagonisti olan beta-2-tienilalanin maddesi içeren Guthrie kağıdı olarak anılan bir filtre kağıdına damlatılır. Eğer alınan kanın fenilalanin düzeyi yüksekse beta-2-tienilalanin baskılanmasını ortadan kaldırarak bakterinin üremesine neden olur. Hastalığı saptamak için en uygun zaman dilimi, doğumdan sonraki 48-72. saattir. Yalancı negatifliği ortadan kaldırmak amacı ile proteinli beslenme başladıktan sonra alınmalıdır. Doğumdan sonra alınan ilk topuk kanı örneğinden sonra tarama testinin ilk iki hafta içinde tekrarlanması gereklidir. Guthrie testi pozitif çıkan hastalarda fenilalanin düzeyi kantitatif olarak (tandem MS, yüksek performanslı sıvı kromatografisi-HPLC ile) ölçülmelidir (43, 46). Yenidoğan taramasındaki FA sonucuna göre hasta yönetimi Şekil 2.5'de gösterilmiştir.

FENİLKETONÜRİ AKIŞ ŞEMASI



Şekil 2. 5. Fenilketonüri yenidoğan taraması akış şeması (47).

2.3.7. Tanı

Guthrie testi pozitif sonuçlanan hastaların metabolizma merkezlerinde plazma fenilalanin ve tirozin düzeyleri kantitatif olarak belirlenir ve ikincil hiperfenilalaninemi nedenleri açısından ayırıcı tanı yapılır. Kan fenilalanin düzeyi $>120 \mu\text{mol/L}$ ve fenilalanin/tirozin oranı >3 olması anlamlıdır. Klasik FKÜ dışında kalıtsal HFA düşünülen durumlarda biyopiterin metabolizma bozukluğu ayırıcı tanısı için BH4 yükleme testi uygulanmalıdır. Test sırasında hasta normal diyet ile besleniyor olmalıdır. Testte, fenilalanin seviyesini ölçmek için bir başlangıç kapiller kan örneği alınır, ardından anne sütü veya bebek formülü içinde çözünmüş sapropterin 20 mg/kg (tek doz olarak) uygulanır. Fenilalanin ölçümleri sapropterin uygulamasından 4, 6, 8, 12, 16 ve 24 saat sonra alınır. Tedaviyi geciktirmek uygun olmayacağından test 24 saat içinde tamamlanmalı, fenilalanin düzeyi hedef aralığa ulaşırsa tek başına sapropterin tedavisi, hedef aralığın üzerinde kalırsa da fenilalaninden kısıtlı diyet başlanmalıdır (48).

Fenilketonüri tanısı moleküler analiz yöntemleri ile *PAH* gen analizi yapılarak doğrulanmalıdır. Yeni nesil dizileme yöntemleri (NGS-New Generation Sequencing) ile ekzom ve genom seviyesinde incelemeleri yapılmak üzere kullanılabilir (49). *PAH* geninde mutasyon bulunmayan biyopiterin metabolizma bozukluklarında ise biopiterin veya neopterin gibi BH4 oksidatif yıkım ürünlerinin serum, idrar veya beyin omurilik sıvısındaki artışının gösterilmesi ile tanı konulabilmektedir (50).

2.3.8. Tedavi ve İzlem

Fenilketonüri hastalarının tedavilerindeki her 4 haftalık gecikmenin zeka katsayılarında (IQ) 4 birim düşmeye neden olduğu bununla birlikte yapılan diğer çalışmalarda hastalarda serum fenilalanin düzeyindeki her 1.7mg/dl'lik artışla zeka puanında 1.3-3.9 arasında azalma olduğu gösterilmiştir (51, 52). Bu yüzden yenidoğan taramalarının atlanmaması ve gerekli vakaların hızlıca metabolizma merkezlerine sevk edilmesi gerekir.

Serum fenilalanin düzeyi 6mg/dl'nin üzerinde olan tüm hastalara tedavi başlanması gerekir. Tedavide amaç serum FA düzeyini en erken sürede düşürerek olası toksik nörolojik etkilenmeyi önlemektir. Tercihen doğumdan sonraki ilk hafta tedaviye başlanmalıdır. Tedavi seçenekleri arasında düşük fenilalanin içeren proteinden kısıtlı diyet, BNAA'ın proteinden kısıtlı diyete eklenmesi, BH4 yanıtına göre kofaktör kullanımı, fenilalanin amonyum liyaz (PAL) enzim tedavisi ve henüz araştırma aşamasında olan gen tedavisi sayılabilir.

Günümüzde en geçerli tedavi yöntemi düşük fenilalanin içeren diyet tedavisidir. Diyet tedavisi üç bileşenden oluşur. Temel yaklaşım doğal gıdalardan alınan fenilalanini kısıtlarken büyüme ve protein sentezi döngüsünü devam ettirebilmek amacı ile gerekli olan diğer L-aminoasitleri içeren ancak FA içermeyen özel diyet ürünlerinin ve enerji gereksinimini karşılamak amacıyla düşük protein içerikli yağ, karbonhidrat ve bazı sebze-meyvelerin diyet örüntüsüne eklenmesidir (51). Klasik FKÜ hastalarında yalnızca tedavinin başlangıcında, kan FA düzeylerini hızla düşürmek için hiç fenilalanin içermeyen boşaltma diyeti olarak adlandırılan özel bir diyet uygulanır. Bu dönemde annenin sütünü sağması sağlanır. Üç-beş gün sonrasında kan FA düzeyi istenilen sınırlara yaklaştığında (<6 mg/dl) 50 mg/kg/gün (1 g/kg/gün proteine eşdeğer miktar) olacak şekilde fenilalanin (varsa anne sütü ya da formül ama) diyete eklenir. Fenilketonüriili süt çocuğuna ek besinler zamanında başlanır ve besinlerin fenilalanin içeriğine göre düzenleme yapılır. Et, süt, yumurta, balık, peynir, yoğurt, pirinç, mısır gibi yüksek oranda FA içeren ürünler diyetten tamamen çıkarılır. Orta düzeyde FA içeren patates, ıspanak, brokoli, özel unlu mamüller gibi gıdalar protein içeriğine göre değişim yapılabilen besinlerdir.

Yapısında %50 oranında FA içerdiği için **aspartam** içeren bazı ilaçlar, gıda ve meşrubatlar kullanılmaz. Hastalarda fenilalanininden tirozin dönüşümü olmadığı için tirozin alımı da gerekli hale gelmektedir. Protein kısıtlı beslenme nedeni ile bazı mikro besin eksiklikleri de ortaya çıkabilmektedir. B6 ve B12 vitaminleri sık olmakla birlikte kalsiyum, folik asit, demir ve omega-3 yağ asitleri için de takviye gerekebilmektedir (53). Hastalık ve ateş artmış katabolizmaya ve daha yüksek kan fenilalanin konsantrasyonlarına neden olduğundan, enfeksiyon sırasında aminoasit takviyeleri ve enerji gereksinimleri karşılanmalıdır. Ateşi kontrol etmek ve iştahı

arttırmak için parasetamol ve ibuprofen gibi antipiretikler veya analjezikler tercih edilmelidir (51).

Diyete uyum bebeklik döneminde, besinler anne-baba tarafından seçildiği ve mama şeklinde daha kolay hazırlanıp verildiği için çok daha kolaydır. Hastaların büyümeye başlaması ile birlikte her öğünün ayrı hazırlanma gerekliliği, yemek seçme davranışının kazanılması, özel ürünlerin kullanılmak istenmemesi ve çevresindeki yaşlılarının tükettiği gıdaları tüketememesi gibi sorunlara bağlı olarak hastalarda diyete uyum zorlaşabilmektedir. Diyet tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmasına rağmen hayat boyu sürdürülmesi zordur. Diyetin bırakılması geç dönemde potansiyel geriye dönüşümsüz nörolojik zarar gelişimi riski taşıması kişinin entelektüel yapısı ile davranış paterninde değişikliklere yol açabilir. Bu nedenle hastalara FA kısıtlı diyet tedavisi ile birlikte BNAA'nın (tirozin, tiptofan, arjinin, lösin, izolösin, valin, metionin, histidin, lizin, treonin) dışarıdan verilmesi diyet tedavisinin güvenilirliğini ve etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir (54). BNAA'ler ve fenilalanin ince bağırsak hücreleri ile kan-beyin bariyerinde ortak bir taşıyıcı protein olan LAT1 proteinini kullanırlar. BNAA tedavisi ile fenilalanin düzeyinin düşürülmesi ve nörotoksik etkilerinin önlenmesi hedeflenmektedir. 0.5-1 gram/kg/gün dozunda BNAA tedavisinin uzun dönemde serum FA düzeyinde %39 oranına kadar düşüş yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca kan-beyin bariyerini geçen FA miktarının da azaldığı saptanmıştır.

Tetrahydrobiyopiterin (BH4) tedavisi FAH eksikliği olan hastalardaki fenilalanin toleransını %60 kadar arttırmaktadır. Sentetik BH4 preparatı olan sapropterin dihidroklorür Amerika Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından 2007 yılında onaylanmıştır. BH4 yükleme testine yanıtı hastalarda 20 mg/kg sentetik BH4 kullanımı ile gıdalarla alınabilen fenilalanin miktarı arttırılabilir ve kan fenilalanin düzeylerinde azalma sağlanabilir. BH4 hastalarda fenilalaninden kısıtlı diyet ile birlikte veya tek başına kullanılabilir. En iyi sonuçlar HFA'lı olgularda sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, BH4 metabolizma bozukluğu olmayan hafif FKÜ vakalarının yaklaşık %60'ında, HFA ile hafif FKÜ vakalarında %49 ile %83 arasında BH4 tedavisine yanıt gözlenmektedir (55). Devamlı olarak hedef aralığın üzerindeki fenilalanin konsantrasyonları mevcutsa BH4 tedavisi durdurulmalıdır. BH4 tedavisi, diyet tedavisi ile kontrol altına alınamayan ve BH4 yanıtı olduğu

bilinen gebe hastalarda kullanılabilir (51). Nörotransmitter metabolizmasının etkilendiği BH4 metabolizmasının genetik bozukluklarında fenilalaninden kısıtlı diyet yanında dışardan L-dopa ve 5-hidroksitriptofan desteği de sağlanmalıdır.

Diğer tedavi seçeneği erişkin dönemdeki hastalarda kullanıma geçmeye yeni başlanan plazmada FA'nin parçalanarak kan seviyesinin düşürülmesi esasına dayanan fenilalanin amonyum liyaz (PAL) enzim tedavisidir. PAL enzimi bitkisel ve mikrobiyal kaynaklı olup molekül ağırlığı 77-83 kDa arasındadır. Tetramerik yapıda bulunan PAL enzimi fenilalanini kofaktöre ihtiyaç duymadan trans-sinamik asite ve ihmal edilebilir miktarda amonyağa dönüştürmektedir. Bu enzim ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (56).

Hastaların tedavisi için FAH enziminin yerine konmasını sağlayan karaciğer transplantasyonu teorik olarak bir seçenek olsa da ağır bir girişimsel yöntem olduğundan tercih edilen bir tedavi seçeneği değildir (57). Bunun yanında gen ve enzim tedavisi üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Fenilketonüri hastaları bebeklik döneminde yakından izlenmelidir. İlk 1 yaşa kadar haftada bir, 1-12 yaş arası 2 haftada bir, 12 yaş sonrası ayda bir kez serum FA düzeyi kontrol edilmelidir. Ölçümlerin optimal aralıkta tutulması durumunda kontrol aralıkları yaşla birlikte genişletilebilir (58). Diyet içeriğindeki FA miktarı, kan fenilalanin düzeyleri hedef aralıkta tutulacak şekilde düzenlenmelidir. Optimal metabolik kontrol için FA düzeyinin 12 yaşa kadar 2-6 mg/dl aralığında, 12 yaşından sonra 2-10mg/dl aralığında tutulması önerilmektedir (59).

Ek olarak doğurganlık yaşındaki FKÜ hastalarındaki bir endişe de 'Maternal FKÜ'dür. Yüksek fenilalanin düzeyi teratojen etki ile bebekte mikrosefali, mental retardasyon, büyüme geriliği, konjenital kalp hastalıkları gibi bulgulara neden olabilir. The Maternal PKU Collaborative Study (1983 to 2000)'a göre bebekteki bu bulguların en önemli belirleyicisi annenin kan fenilalanin düzeyidir (60). En iyi fetal sonuçlar annenin kan fenilalanin düzeylerini azaltarak 2-6 mg/dL aralığında tutulması ile sağlanır. Dolayısıyla annenin gebeliği sırasında beslenme çok önemli bir role sahiptir.

2.4. Maternal Fenilketonüri

Maternal FKU, fenilketonüri hastası annelerin kanlarındaki yüksek fenilalanin düzeylerine bağlı olarak fetüsün etkilenmesi durumudur. Fenilketonüri hastalığı olan annelerin kan fenilalanin düzeyi teratojenite ile ilişkilidir. İlk kez 1956 yılında Charles Dent tarafından, zihinsel yetersizliği olan FKÜ hastası bir kadının üç çocuğunda FKÜ olmamasına rağmen ağır zihinsel yetersizlik bildirilmesi üzerine, annenin yüksek FA düzeyinin yarattığı hasara bağlı anne karnında etkilenmiş olabilecekleri öne sürülmüştür. Yüksek kan fenilalanin nörotransmitter sentezini bozar, oksidatif strese neden olarak santral sinir sistemine toksik etki oluşturur. Maternal FKÜ'de %90'dan fazla oranda, en sık olarak mikrosefali ve zihinsel yetersizlik bulguları görülmektedir. Ek olarak intrauterin ya da postnatal büyüme-gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, yüzde dismorfik bulgular, konjenital kalp defektleri gibi bulgulara sebep olabilir (61). Sıklık sırasına göre en sık aort koarktasyonu (%20), sonrasında Fallot tetralojisi (%17), patent ductus arteriosus (%14), hipoplastik sol kalp sendromu (%11) ve ventriküler septal defekt (%11) görülmektedir. Dismorfik yüz bulguları yaklaşık %50 oranında geniş epikantus, uzun filtrum, geniş burun kökü, antevort yerleşimli burun delikleri, düşük kulak, hipoplazik/anormal kulak heliksinin eşlik ettiği bulgulardır (60).

Yapılan çalışmalarda fenilalanin düzeyi ile gebe kalma insidansı ya da spontan abortus arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bununla birlikte gebeliğin ilk üç ayındaki fenilalanin düzeyi ile fetal bulguların görülme sıklığının ilişkili olduğu görülmüştür. Bu sonuç öngörüldüğü gibi bu dönemde organ ve büyüme gelişiminin maksimum düzeyde olmasına bağlanmıştır. Literatürde tedavi edilmemiş FKÜ'lü annelerin bebeklerin %19 oranında SGA, %46 oranında mikrosefali, %6'sında konjenital kalp defektleri, %46'sında zihinsel ya da büyüme-gelişme geriliği olduğu gösterilmiştir. Fakat bu oranların kan fenilalanin düzeyine göre değişiklik gösterdiği araştırmalar bulunmaktadır (62).

Tüm bu riskler gebelik öncesi uygun beslenme ile tedavi süreci ve kan fenilalanin düzeyinin kontrol altında tutulması ile engellenebilir. Optimal fetal gelişimi için önerilen hedef kan fenilalanin düzeyi 2-6mg/dl (120-360 µmol/L) aralığında olmakla birlikte gebeliğin 3-16. haftaları santral sinir sistemi gelişiminde

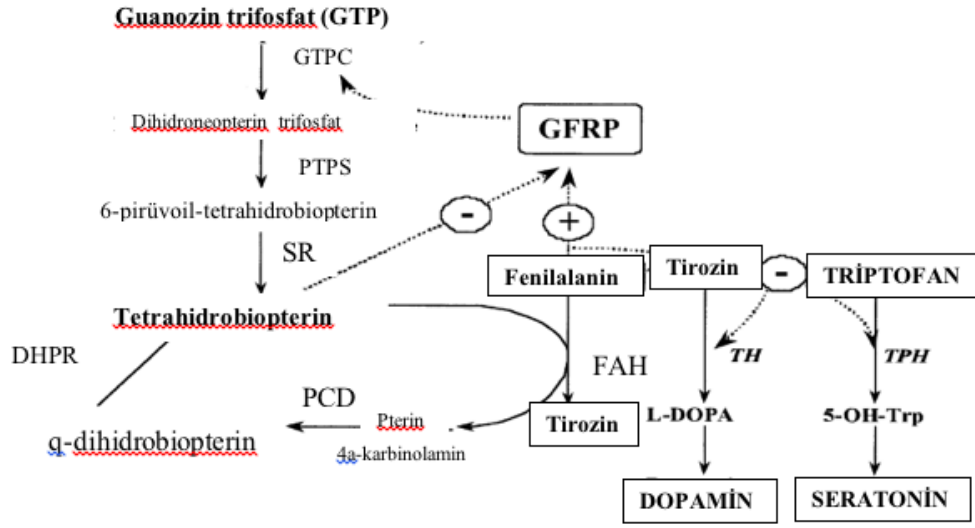
kritik olarak önemli olduğundan diyetle gebe kalmadan önce başlanması ve kan fenilalanin düzey değişikliklerinin de engellenmesi önerilmektedir (61).

2.5. Tetrahidrobiopterin (BH4) Metabolizması

Tetrahidrobiopterin (BH4), nitrik oksit, dopamin, serotonin, tirozin, fenilalanin gibi temel bazı biyomoleküllerin enzimatik dönüşümleri için gerekli endojen bir kofaktördür (Şekil 6). Fenilalanin hidroksilaz, tirozin hidroksilaz, triptofan hidroksilazın iki izoformu, alkilgliserol monooksijenaz ve nitrik oksit sentaz enziminin üç izoformunun kofaktörleri olarak görev yapar (63). Bu moleküllerin fizyolojik işlevlerine bağlı olarak kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi, immün ve endokrin sistemlerde rolü vardır (64).

Tetrahidrobiopterin eksiklikleri, beş gendeki patojenik varyantlar nedeni ile BH4 biyosentezi ve resiklus bozuklukları ve bunun sonucunda monoamin nörotransmitterlerden dopamin ve serotoninin yetersiz sentezi ile karakterize olan altı nadir nörometabolik bozukluk grubunu içerir (63).

Tetrahidrobiopterin sentezi ve rejenerasyonu beş enzim tarafından katalizlenen aşamalı bir dizi süreçtir. Guanozin trifosfat siklohidrolaz 1 (GTPCH), 6-piruvoyl-tetrahidropterin sentaz (6-PTPS) ve sepiapterin redüktaz (SR) enzimleri BH4 biyosentezi için gerekli enzimlerdir. Pterin-4-karbinolamin dehidrataz (PCD) ve dihidropteridin redüktaz (DHPR) enzimleri ise BH4 rejenerasyonunu sağlar (Şekil 2.6). GTPCH eksikliği (otozomal dominant kalıtım gösterir) dışında tüm bozukluklar OR kalıtılır.



Şekil 2. 1. BH4 metabolizması (65).

Dünyada BH4 eksikliklerinin yaygınlığı tam olarak bilinmemektedir ve farklı ülkeler arasında büyük farklılıklar olduğu tahmin edilmektedir. Avrupa'da yenidoğan tarama programları tarafından tespit edilen tüm hiperfenilalaninemilerin ortalama insidansının yaklaşık 1:10000 olduğu ve BH4 eksikliklerinin bu vakaların yaklaşık %1-2'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir. PTPS eksikliği tüm HFA ile ilişkili BH4 eksikliklerinin en sık görülenidir (yaklaşık %54), bunu DHPR eksikliği (yaklaşık %33) izlemektedir. OD-GTPCH eksikliği için yaklaşık milyonda 2,96 prevalans belirtilmiştir (63). BH4 metabolizmasında rol oynayan enzimler, genleri ve kromozomal lokalizasyonları Tablo 2.3'te gösterilmiştir (66).

Tablo 2. 3. BH4 metabolizmasında rol oynayan enzimler, genetikleri ve kromozomal lokalizasyonları.

BH4 metabolizmasındaki enzimler	Genleri	Kromozomal lokalizasyonları
GTPCH	GCH1	14q21.1–22.2
PTPS	PTS	11q22.3–23.3
SR	SPR	2p13
PCD	PCBD	10q22
DHPR	QDPR	4p15.3

Tetrahydrobiopterin sentez ve resiklüs bozuklukları yalnız fenilalanin birikimine neden olmaz; dopamin, serotonin, noradrenalin ve adrenalin sentezi de bozular. Vücut sıvılarında bu aminler ve metabolitleri azalır. Semptomlar nörotransmitter eksiklikleri sonucudur.

Sentez bozuklukları: GTPCH eksikliğinde amin metabolizması değişikliklerine, biyopiterin ve neopiterinlerin idrar, kan ve beyin omurilik sıvısında düşüklüğü de eşlik eder. PTPS eksikliğinde vücut sıvılarında biyopiterinler düşük, neopiterinler artmış, toplam biyopiterinlerin neopiterinlere oranı belirgin düşmüştür. Sentez bozukluklarında BH4 verilmesi fenilalanin birikimini önler, tirozin düzeyi artar, piterin profili normal görünüm kazanır. Otozomal dominant kalıtsal GTPCH eksikliği formu ve SR eksikliği bebeklik döneminde yüksek plazma fenilalanin seviyeleri olmaksızın mevcut olabilir, sadece santral sinir sistemi etkilenir ve bu nedenle klasik BH4 eksikliklerinin aksine, yenidoğan fenilketonüri taramasıyla tespit edilemeyebilir.

Resiklus bozuklukları: BH4'ü karaciğerde yeniden döngüye kazandırmak için fenilalanin hidroksilazın DHPR ve PCD enzimlerine gereksinimi vardır. Bu enzimlerden birinin eksikliği HFA nedenidir. Hastalığın klinik seyri tedavi edilmeyen olgularda, GTPCH, PTPS ve DHPR eksikliklerinde benzerdir. Değişken ancak yaygın semptomlar zeka geriliği, konvülsiyonlar (grand mal veya miyoklonik ataklar), tonus ve duruş bozuklukları, okülogirik spazm, uyuşukluk, sinirlilik, anormal hareketler, enfeksiyon olmadan ortaya çıkan tekrarlayan hipertermi, hipersalivasyon, beslenme ve yutma güçlükleridir. Mimiksiz yüz gibi infantil

parkinsonizm bulguları genellikle ilerleyicidir ve diurnal ritm göstermektedir. Otozomal dominant GTPCH eksikliğinde öne çıkan fenotip, çocukluk çağında başlayan, ekstremitelerde baskın distonidir. Distoni, beyin omurilik sıvısında düşük düzeyde dopamin konsantrasyonu ve striatal yolakta BH4 üretiminin azalması sonucu tirozin hidroksilaz enzim aktivitesindeki azalmadan kaynaklanır. SR eksikliği olan hastaların klinik özellikleri, hem klasik BH4 eksikliklerinde hem de OD-GTPCH eksikliğinde bulunan belirti ve semptomları içerebilir (67). PCD defektinde ise yine erken yaşta FA yüksekliği olmakla birlikte, santral sinir sistemindeki serotonin ve katekolamin metabolizması bozukluğu varsa bile minimal düzeydedir.

Eskiden "malign FKÜ" olarak bilinen BH4 eksikliği, FKÜ tarama programlarında saptanan HFA'nın araştırılması neticesinde saptanır. Plazma FA düzeyi benign HFA sınırında ya da klasik FKÜ kadar yüksek olabilir. BH4 yükleme yapılmazsa fenilalaniniden fakir diyetle rağmen üç ay içinde baş kontrolü kaybı, hipertoni, yutma güçlüğü, miyoklonik konvülsiyonlar gelişir. Bu nedenle yenidoğan tarama programında HFA saptanan tüm bebekler rutin olarak biyopiterin metabolizma bozukluğu açısından da taranmalıdır. Tanı için hastaya fenilalanin kısıtlaması yapılmadan normal diyet alırken BH4 yükleme testi uygulanır. Test öncesi, 4., 8., 16. ve 24. saatlerde kan fenilalanin ve tirozin düzeyleri örnekleri alınır. Test öncesi ve sonrası toplanan idrarda piterinlerin (neopiterin ve total biyopiterinler) ölçümü, Guthrie kartına alınan kuru kan damlasında DHPR aktivitesi tayini tanıda yardımcıdır. Prognoz, tanı ve tedavi yaşına bağlı olmakla birlikte, mutasyon ve enzim defektine göre de değişiklik göstermektedir (66).

Hem FKÜ hem de BH4 eksikliği hastaları yüksek kan fenilalanin seviyeleri ve ilerleyici zihinsel engel göstermelerine rağmen, tedaviye farklı yanıt verirler. Fenilketonüri hastaları süt ürünleri, yumurta, et ve balık gibi yüksek FA içeren yiyecekleri sınırlayan bir diyet izlemeleri gerekir. Bu diyet tedavisinin davranış bozuklukları, bilişsel ve duygusal disfonksiyonu önlemek için yaşamları boyunca devam etmesi şiddetle tavsiye edilir. Diğer yandan, BH4 eksikliği dopamin, serotonin, norepinefrin ve epinefrin gibi nörotransmitter sentezinde bir kofaktör olduğundan, BH4 eksikliği olan hastalara BH4 takviyesi gerekir. Sentez bozukluklarında BH4'ün günde tek doz (1-3 mg/kg) verilmesi ile fenilalanin düzeyi kontrol altına alınır. Amin eksikliğini düzenlemek için L-dopa, dekarboksilaz

inhibitörü (carbidopa) ve 5-hidroksitriptofan verilir. Prolaktin tayini ile izleme önerilmektedir. DHPR eksikliğinde folinik asit tedavisi de uygulanır. HFA hastası ister FKÜ ister BH4 eksikliği olsun, hekimlerin erken ve kesin tanı koyması hastalara uygun bir tedavi sağlamak için önemlidir (68).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'na yenidoğan tarama testleri ile yönlendirilen ve/veya hastanemizde nörogelişimsel gecikme nedeni ile araştırılırken FKÜ ve hiperfenilalaninemi tanısı alan toplam 108 hasta alındı. *PAH* gen analizi ile mutasyonu tespit edilen hastaların bölgemizdeki mutasyon çeşitliliğinin belirlenmesi, genotip-fenotip ilişkisi, mutasyon ile tedavi seçimi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı. *PAH* gen analizi incelemesi yapıp mutasyon saptanmayan, takibinde DHPR eksikliği tanısı alan bir hasta çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm çalışmalar Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı (Karar no: 25403353-050.99-E.28361) alınarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların bilgilerine retrospektif olarak hastane elektronik kayıt sistemindeki ve arşiv kayıt sistemindeki dosyalarından ulaşıldı. Hastalar, başvuru yaşı, cinsiyeti, başvurdukları bölge, klinik fenotipi, ebeveynler arasındaki akrabalık öyküsü, başvuru ve takip süresindeki serum FA düzeyleri, aldığı tedavi ve takip sırasındaki metabolik kontrol durumları ve mutasyon sonuçları ile birlikte genotip-fenotip ilişkisi açısından değerlendirildi.

Kan fenilalanin düzeyleri yüksek performanslı sıvı kromatografisi (High Pressure Liquid Chromatography, HPLC) yöntemi ile analiz edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan DNA elde edilmiş olup, örnekler üzerinde DNA dizi analizi (Sanger metodu ile dizileme) ve yeni nesil dizileme (Next Generation Sequencing NGS-) yöntemi kullanılarak *PAH* geninin dizilenmesi ve biyoinformatik analizleri yapılmıştır. Çalışma Ion Torrent platformunda gerçekleştirilmiştir.

Belirlenen varyasyonlar, IonReporter programı kullanarak fonksiyonel olarak annotate edilerek varyantların gen üzerindeki fonksiyonel sonucu incelenmiştir. SIFT, PolyPhen ve mutation tester, human splicing finder gibi in silico araçlar kullanılarak patojenite skorları belirlenmiştir. Korunmuş bölgelerdeki (conserved regions) varyantları bulunmuş, varyantın bölgesel tekrar (segmental duplications) kısımlarında yer alıp almadığı belirlenmiş ve global minor allele frequency (GMAF)

değerleri tespit edilmiştir. Annotasyon aşamasından sonra bireylerdeki varyasyonlar filtrelenerek genomun bölgesel tekrar (segmental duplications) kısımlarında yer alan varyantlar elenmiştir, korunmuş bölgelerde (conserved regions) yer alan ve protein üzerindeki etkisi stop gain, stop lost, splicing variant, frameshift indel veya non-synonymous olarak annotate edilen varyantlar belirlenmiştir.

Hastalar başlangıç fenilalanin düzeylerine göre beş gruba ayrıldı. Bu beş grup, genetik sonuçları açısından karşılaştırıldı.

Gruplar:

-Başlangıç serum fenilalanin düzeylerine göre;

- 1200 $\mu\text{mol/L}$ (20 mg/dL) üzerinde olanlar **klasik FKÜ**
- 900-1200 $\mu\text{mol/L}$ (15-20 mg/dL) arasında **olanlar orta FKÜ**
- 600-900 $\mu\text{mol/L}$ (10-15 mg/dL) arasında olanlar hafif **FKÜ**
- 360-600 $\mu\text{mol/L}$ (6-10 mg/dL) arasında olanlar ise **hafif HFA (gri bölge)**
- 120-360 $\mu\text{mol/L}$ (2-6 mg/dL) arasında olanlar ise **hafif HFA (tedavisiz)**

Çalışmamızdaki veriler Osmangazi Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda IBM SPSS yazılımı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Tedaviye yanıt, ortalama kan fenilalanin düzeyi hesaplanarak değerlendirildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS 21 programı ile yapıldı. Nicel değişkenlere ait özet değerler ortalama \pm standart sapma ya da medyan (Q1-Q3) olarak, nitel değişkenlere ait özet değerler ise frekans ve yüzde ile gösterildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan üç grup karşılaştırması Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Anlamli çıkan sonuçların ikili karşılaştırılması Dunn testi ile yapıldı. Nitel değişkenler arası ilişki ise Pearson Ki kare analizi ile incelendi. Analiz sonucu $P < 0.05$ olarak elde edilen durumlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Beslenme ve Metabolizma bölümünde fenilalanin düzeyi $>2\text{mg/dL}$ saptanan ve takibe alınan 108 hasta, *PAH* mutasyonu sonucu olan 94 hasta dahil edilip değerlendirildi. Hastaların geriye dönük dosyaları taranarak demografik verileri, fenotipleri, başvuru yaşları, tanı anı ve ortalama fenilalanin düzeyleri, tedavi tipleri ve genotipleri saptanarak değerlendirildi. Dahil edilen hastalardan genotip sonucu saptanamayanlar diğer parametreler açısından değerlendirildi.

Verileri taranan 108 hastadan 94'ünden gönderilmiş olan *PAH* gen analizi sonuçları toplandı. *PAH* gen analizi çalışılmamış olan 14 hastanın genotip dışı diğer veriler değerlendirildi.

4.1.Cinsiyet

Çalışmamıza dahil edilen 108 hastadan 58'i (%53,7) kız, 50'si (%46,3) erkek olarak saptandı (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet	Hasta sayısı (yüzde)
Kız	58 (%53,7)
Erkek	50 (%46,3)
Toplam	108 (%100)

4.2. Başvuru Yaşı

Çalışmamıza dahil edilen 108 hastadan 88'inin (%81,4) yenidoğan, 18'sinin (%16,7) süt çocuğu, ikisinin (%1,9) çocukluk döneminde başvurduğu saptandı. Adölesan ve erişkin dönemde başvuru saptanmadı (Tablo 5.2). Yenidoğan döneminde başvuran hastaların tümü tarama programından gönderilen vakaları oluşturuyordu. Süt çocukluğu döneminde başvuran 18 hastanın altısı yenidoğan tarama programından yönlendirilen hastalardı. Bu altı hastanın başvuru yaşları 33-60 gün arasında değişmekte idi. Geri kalan 14 hasta ise klinik bulgular gösterdiği için

ileri tetkikler sonucu geç tanı almış hastalardı. Bu hastaların tanı yaşları 7-18 ay arasında idi.

Tablo 4. 2. Hastaların başvuru anındaki yaşlarına göre sayı ve yüzdeleri.

Başvuru yaşı	Hasta sayısı (yüzde-%)
Yenidoğan (0-30 gün)	88 (%81,4)
Süt çocuğu (1 ay-2 yaş)	18 (%16,7)
Çocukluk (2-12 yaş)	2 (%1,9)
Adölesan (12-18 yaş)	0 (%0)
Yetişkin (>18 yaş)	0 (%0)
Toplam	108 (%100)



Grafik 4. 1. Hastaların başvuru yaşlarına göre dağılımı.

Hastaların başvuru anı yaşlarının ortanca değeri 15 gün olarak saptandı. En erken 6. gün, en geç 5 yaşında başvurduğu görüldü. Güncel yaşlarının ortanca değeri ise 5,5 yaş, en küçük hasta 3,5 aylık, en büyük 34 yaşında idi. Mevcut durumda ulusal tarama programından, örnek alımından sonra pozitif vakaların hastanemize ulaşma süresi ortalama 18,2 gün, minimum 6 gün, maksimum 60 gündü.

4.3. Akrabalık ve Aile Öyküsü

Değerlendirilen 108 hastanın ebeveynleri arasında akrabalık 77'sinde (%71,3) yokken, 19'unda (%17,6) 1. derece, beşinde (%4,6) 2. derece, altısında (%5,6) 3. derece, birinde (%0,9) uzaktan akrabalık olduğu saptandı. Çalışmamızdaki

genel akrabalık oranı %28,70 ile Türkiye’deki akrabalık oranının (%24-25) benzer idi. Vakalarımızın ebeveynlerindeki akrabalık ilişkisi Tablo 4.3’te gösterilmiştir.

Tablo 4. 3. Hastaların ebeveynlerindeki akrabalık ilişkilerinin dağılımı.

Akrabalık	Hasta sayısı (yüzde)
Yok	77 (%71,3)
1. derece	19 (%17,6)
2. derece	5 (%4,6)
3. derece	6 (%5,6)
Uzaktan	1 (%0,9)
Toplam	108 (%100)



Grafik 4. 2. Hastaların ebeveynleri arasındaki akrabalık dereceleri.

Çalışmamızdaki 108 hastadan 86’sında (%79,6) aile öyküsü saptanmaz iken 22 (%20,4) hastada pozitif aile öyküsü saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4. Hastaların aile öyküsü dağılımı.

Aile öyküsü	Hasta sayısı (yüzde)
Yok	86 (%79,6)
Var	22 (%20,4)
Toplam	108 (%100)



Grafik 4. 3. Hastaların aile öyküsü dağılımı.

4.4.İllere Göre Dağılım

Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan yenidoğan tarama programı çerçevesinde alınan kan örnekleri Eskişehir ilinin doğusunda kalan iller için Ankara Halk Sağlığı Enstitüsü'nde, batısında kalan iller için İstanbul Halk Sağlığı Enstitüsü'nde değerlendirilmektedir. Afyonkarahisar, Bilecik ve Kütahya illerinden hasta yönlendirmeleri Eskişehir'e yapılmaktadır.

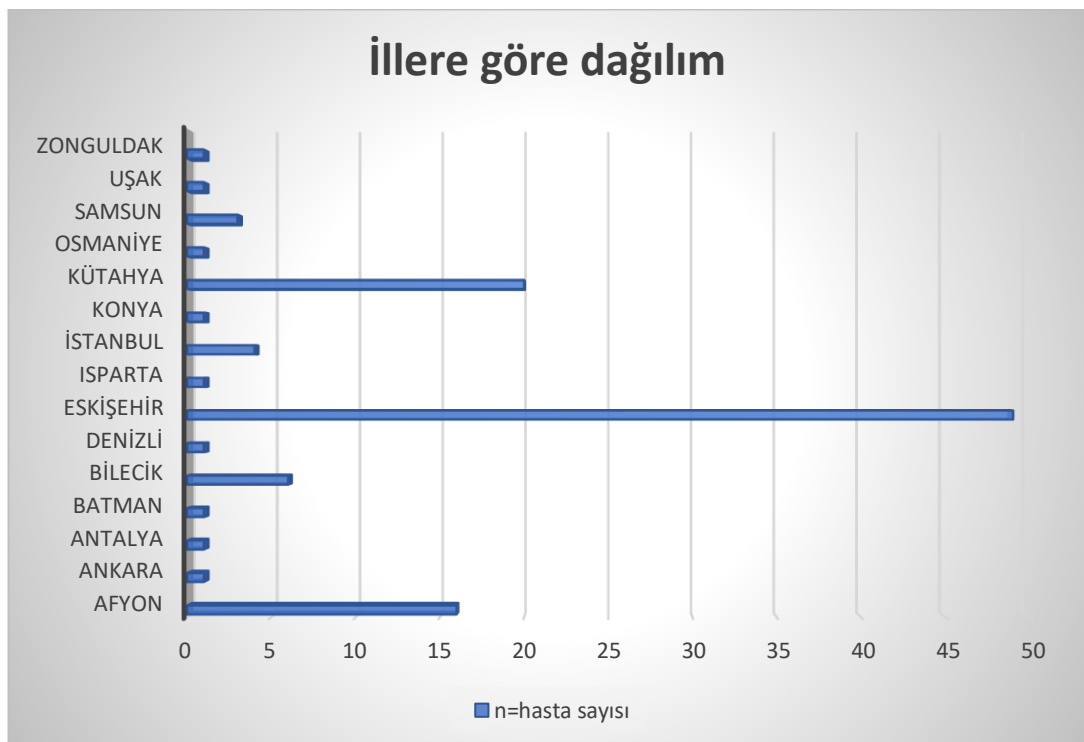
Kayıtlı olduğu illere göre gruplandırıldığında takip edilen 108 hastamızın yaklaşık yarısının [%45,4 (n=49)] Eskişehir içinden başvurduğu görüldü. İkinci sırada 20 hasta ile (%18,5) Kütahya'dan, üçüncü sırada ise 16 hasta (%14,8) ile Afyonkarahisar'dan başvuru olduğu görüldü (Tablo 4.5). Diğer illerden başvuru sayısı kısıtlı idi.

Tablo 4. 5. Hastaların kayıtlı olduğu illere göre gruplandırılması.

Memleket	Hasta sayısı (yüzde)
Afyonkarahisar	16 (%14,8)
Ankara	1 (%0,9)
Antalya	1 (%0,9)
Batman	1 (%0,9)
Bilecik	6 (%5,6)
Denizli	1 (%0,9)
Eskişehir	49 (%45,4)
Isparta	1 (%0,9)
İstanbul	4 (%3,7)
Konya	1 (%0,9)

Tablo 4. 1. “Devam” Hastaların kayıtlı olduğu illere göre gruplandırılması

Kütahya	20 (%18,5)
Osmaniye	1 (%0,9)
Samsun	3 (%2,8)
Uşak	1 (%0,9)
Zonguldak	1 (%0,9)
Toplam	108 (%100)

**Grafik 4. 4.** Hastaların başvurdukları illerin dağılımı.

4.5.Fenotip

Hastaların fenotipleri belirlenirken başvuru anındaki fenilalanin düzeylerine göre Camp ve arkadaşlarının yaptığı sınıflama tercih edilmiştir(36). Hastaların en büyük grubunu 55 vaka (%50,9) ile tedavi gerektirmeyen hafif HFA fenotipi oluştururken, hafif HFA-gri zon fenotipinde 12 (%11,1) hasta, hafif FKÜ grubunda dört (%3,7) hasta, orta FKÜ grubunda dokuz (%8,3) hasta, klasik FKÜ grubunda 28 (%25,9) hasta saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4. 6. Fenotiplere göre hastaların dağılımı.

FENOTİP	Hasta sayısı (yüzde)
Hafif HFA-tedavi gerektirmeyen	55 (% 50,9)
Hafif HFA-gri zon	12 (% 11,1)
Hafif FKÜ	4 (% 3,7)
Orta FKÜ	9 (% 8,3)
Klasik FKÜ	28 (% 25,9)
TOPLAM	108 (%100)

4.5.1. Fenotip İle Başvuru Yaşlarının Karşılaştırılması

Yenidoğan döneminde 88 hasta, süt çocukluğu döneminde 18, çocukluk döneminde iki hasta başvurmuş, adölesan ve yetişkin dönemde başvuru saptanmamıştır. Yenidoğan döneminde başvuran 88 hastanın 52'si (%59,0) tedavi gerektirmeyen hafif HFA fenotipinde iken, 15'i (%17,0) klasik FKÜ, 11'u (%12,5) hafif HFA-gri zon fenotipinde idi. Süt çocukluğu döneminde başvuran 18 hastanın ise 12'si (%66,7) klasik FKÜ fenotipinde, üçü (%17,6) tedavi gerektirmeyen hafif HFA fenotipinde olduğu görüldü (Tablo 4.7). Yenidoğan ve süt çocukluğu dönemindeki başvurulara fenotip karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Yenidoğanlarda tedavi gerektirmeyen hafif HFA, klasik FKÜ'e göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuş olup ($p=0,025$), süt çocukluğu döneminde klasik FKÜ, tedavi gerektirmeyen hafif HFA fenotipine göre anlamlı oranda yüksek saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.8).

Tablo 4. 7. Hastaların başvuru yaşlarına göre fenotiplerinin dağılımı.

	Klasik FKÜ	Orta FKÜ	Hafif FKÜ	Hafif HFA-gri zon	Hafif HFA-tedavisiz	Toplam
Yenidoğan (0-30gün)	15 (%17,0)	6 (%6,8)	4 (%4,5)	11 (%12,5)	52 (%59,0)*	88 (%100)
Süt çocuğu (1 ay-2 yaş)	12 (%66,7)*	2 (%11,1)	0	1 (%5,5)	3 (%16,7)	18 (%100)
Çocuk (2-12 yaş)	1 (%50)	1 (%50)	0	0	0	2 (%100)
Adölesan (12-18 yaş)	0	0	0	0	0	0
Erişkin (>18 yaş)	0	0	0	0	0	0
TOPLAM	28 (%25,9)	9 (%8,3)	4 (%3,7)	12 (%10,1)	55 (%51,8)	108 (%100)

*Yenidoğan dönemi ve süt çocukluğu döneminde tanı alan hastaların fenotipleri arasındaki anlamlı farklılık ($p<0,05$).

Tablo 4. 8. Yenidoğan ve süt çocukluğu dönemindeki başvuruların fenotip açısından anlamlı farklılıkları.

	Hafif HFA-tedavisiz	Klasik FKÜ
Yenidoğan (0-30 gün)	52 (%52,9)* ($p=0,025$)	15 (%17,0)
Süt çocuğu (1 ay-2 yaş)	3 (%16,7)	12 (%66,7)* ($p<0,001$)

4.6. Ortalama Fenilalanin Düzeyleri

Çalışmamızda 108 hastanın izlem süresince çalışılan fenilalanin düzeylerinin ortalaması alındı. Elde edilen değerlere göre ortalama FA düzeyi <4 mg/dL olanlar iyi kontrol, 4-6 mg/dL arası olanlar riskli bölge, >6 mg/dL olanlar kötü kontrol grubu olarak belirlendi. Ortalama FA düzeyi <4 mg/dL (iyi kontrol) olan hasta sayısı 49

(%45,3) iken ortalama FA düzeyi 4-6 mg/dL arası (riskli grup) olan 29 (%26,8) hasta, ortalama FA düzeyi >6 mg/dL olan 30 (%27,7) hasta saptandı (Tablo 5.9). Bu 30 hastadan yenidoğan döneminde tanı alanlar ile süt çocukluğu döneminde tanı alanlar eşit sayıda idi (n=14, %46,6). Ayrıca çocukluk döneminde tanı alan iki hastada bu grupta idi. Ek olarak kötü kontrol grubunda olan bu 30 hastanın ortalama yaşları 15,6 yaş, en küçük 4 yaş, en büyük hasta 34 yaşında idi.

Tablo 4. 9. Ortalama FA düzeyine göre hasta grupları dağılımı.

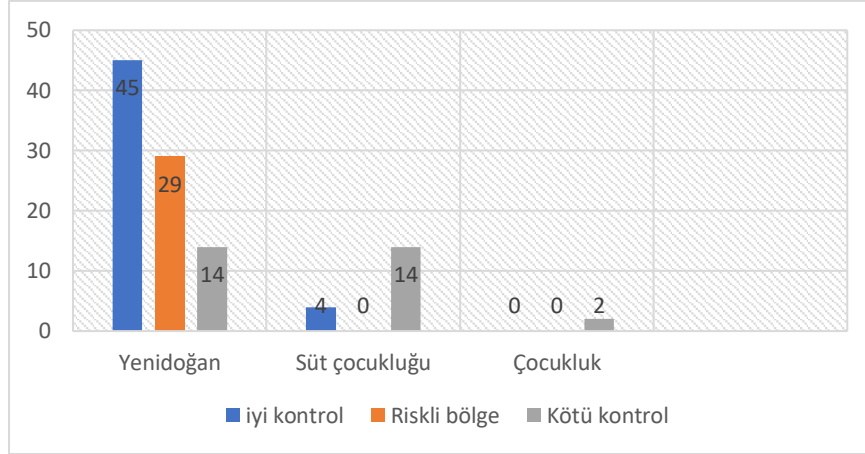
FENİLALANİN (mg/dL)	Sayı (yüzde)
İyi kontrol (FA<4 mg/dL)	49 (%45,3)
Riskli grup (FA 4-6 mg/dL)	29 (%26,8)
Kötü kontrol (FA >6 mg/dL)	30 (%27,7)
TOPLAM	108 (%100)

Ortalama FA düzeylerine göre oluşturulan gruplar ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,2). İyi kontrol ve riskli bölgedeki kız ve erkek hasta sayıları benzerdi (Tablo 4.10).

Tablo 4. 10. Ortalama FA düzeyi grupları arasında cinsiyet dağılımı.

		Ortalama fenilalanin düzeyi grupları			
		İyi kontrol	Riskli bölge	Kötü kontrol	Toplam
Cinsiyet	Kız	24 (%49,0)	15 (%51,7)	19 (%63,3)	58 (%53,7)
	Erkek	25 (%51,0)	14 (%48,3)	11 (%36,7)	50 (%46,3)
Toplam		49 (%100)	29 (%100)	30 (%100)	108 (%100)

Hastaların başvuru yaşları (tanı yaşları) ile ortalama FA düzeyi gruplarına bakıldığında en büyük grubu oluşturan yenidoğan döneminde başvuran hastaların yaklaşık yarısı (n=45, %51,2) iyi kontrolde, 29'u (%32,9) riskli bölgede, 14'ü (%15,9) kötü kontrolde saptandı. Süt çocukluğu grubundaki hastaların ise büyük bir kısmının kötü kontrolde olduğu görüldü (Grafik 4.5).



Grafik 4. 5. Hastaların başvuru yaşları ile ortalama fenilalanin düzeyi gruplarının karşılaştırılması.

4.7. İzlem süreleri

Hastaların takiplerinde izlem süreleri ortalama 5,8 yıl, en az üç ay, en fazla 21 yıldır. Yenidoğan döneminde başvurup iyi kontrol grubunda olan hastaların ortalama takip süresi 2.7 yıl, kötü kontrol grubunda olan hastaların ortalama takip süresi 9.5 yıldır. Süt çocuğu döneminde başvurup iyi kontrol grubunda olan hastaların ortalama takip süresi 5.1 yıl, kötü kontrol grubunda olan hastaların ortalama takip süresi ise 17 yıldır (Tablo 4.11). İzlem süresi arttıkça hastaların ortalama FA düzeylerine göre kötü kontrol grubunda daha fazla oranda yer aldıkları görüldü.

Tablo 4. 11. Hastaların başvuru yaşları ve fenilalanin düzeyi gruplarına göre izlem süreleri.

FA düzeyi	Başvuru Yaşı	Ortalama izlem süresi
İyi kontrol (<4mg/dL)	Yenidoğan	2.7
	Süt çocuğu	5.1
Riskli bölge (4-6 mg/dL)	Yenidoğan	5.2
	Süt çocuğu	0
Kötü kontrol (>6 mg/dL)	Yenidoğan	9.5
	Süt çocuğu	17

4.8. Tedavi

Hastalar tedaviye göre; diyet tedavisi alanlar, BH4 tedavisi alanlar ve tedavi almayanlar şeklinde gruplandırıldılar. Çalışmamızda LNAA tedavisi alan hasta yoktu. Fenilalaninden kısıtlı diyet alanlar 42 hasta (%38,9), BH4 tedavisi alanlar 17 (%15,7), serbest diyet alanlar ise 49 hasta (%45,4) olarak saptandı (Tablo 4.12).

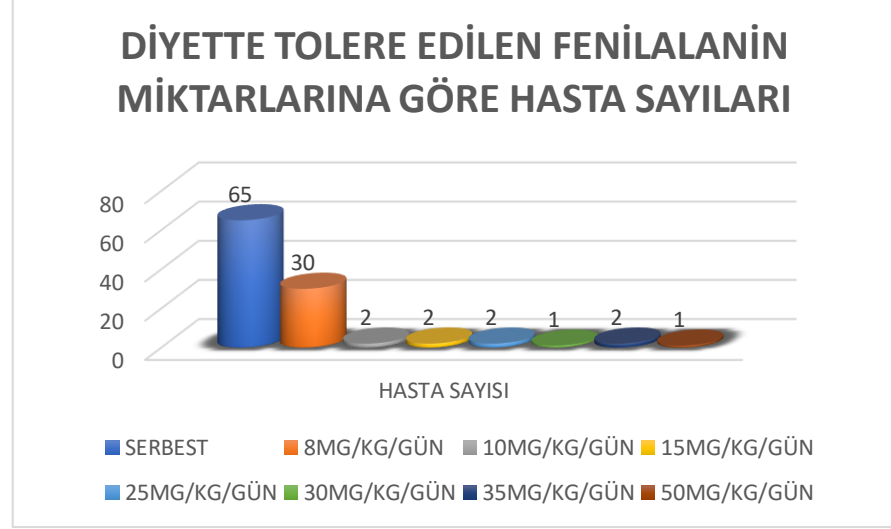
Tablo 4. 12. Tedavi gruplarına göre hasta dağılımı.

TEDAVİ	Hasta sayısı (yüzde)
Diyet	42 (%38,9)
BH4	17 (%15,7)
Almıyor	49 (%45,4)
Toplam	108 (%100)

Hastalar diyetle tolere edilen FA miktarlarına göre değerlendirildi. 30 hastanın (%27,8) diyetindeki FA miktarı 8mg/kg/gün idi (Tablo 4.13). Serbest diyet alan 65 hasta (%60,2) (bu hasta grubu tedaviye gerek duyulmayan ve BH4 tedavisi alan toplam hasta sayısını kapsar) saptandı.

Tablo 4. 13. Diyetle tolere edilen fenilalanin miktarına göre hasta dağılımı.

Diyetteki FA miktarı	Hasta sayısı (yüzde)
Serbest	65 (%60,2)
8 mg/kg/gün	30 (%27,8)
10 mg/kg/gün	2 (%1,9)
15 mg/kg/gün	2 (%1,9)
25 mg/kg/gün	2 (%1,9)
30 mg/kg/gün	1 (%0,9)
35 mg/kg/gün	2 (%1,9)
50 mg/kg/gün	1 (%0,9)
Toplam	108 (%100)



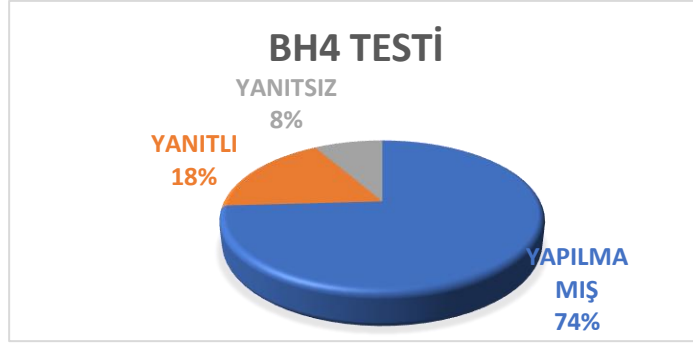
Grafik 4. 6. Hastaların diyetle tolere edilen fenilalanin miktarlarına göre dağılımı.

4.9. BH4 Testi ve Yanıtı

Çalışmamıza dahil edilen 108 hastanın 28'ine (%25,9) BH4 testi yapılmıştı, 19 hasta (%17,6) yanıtı, dokuz hasta (%8,3) yanıtı olarak saptandı (Tablo 4.14). Test yapılan hastaların yanıtılık oranı %66,66 idi. Yanıtı olan hastalardan 17'si BH4 tedavisi ile izlenmeye devam edilirken iki hastanın BH4 tedavisi kesildikten sonra kan FA düzeyleri 6 mg/dL'nin altında seyrettiğinden tedavisiz izleme geçildi.

Tablo 4. 14. BH4 testi yanıtına göre hasta dağılımı.

BH4 testi	Hasta sayısı (yüzde)
Yapılmamış	80 (%74,1)
Yanıtı	19 (%17,6)
Yanıtı	9 (%8,3)
TOPLAM	108 (%100)



Grafik 4. 7. BH4 testine yanıtına göre hastaların dağılımı.

4.9.1. Tedavi İle Ortalama Fenilalanin Düzeyinin Karşılaştırılması

Ortalama fenilalanin düzeyine göre oluşturulan iyi kontrol, riskli bölge ve kötü kontrol grupları ile tedavi tipleri karşılaştırıldı. Tedavi almayan hasta grubu, diyet ve BH4 tedavisi alanlara göre iyi kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla saptandı ($p < 0,001$). İyi kontrol grubundaki hastaların %77,6'sı ($n=38/49$) tedavi almıyordu, %12,2'ü ise BH4 tedavisi alıyordu, diyet tedavisi ile takip edilen hastalar ise anlamlı olarak en az hasta oranını (%8,2) oluşturuyordu ($p < 0,001$). Kötü kontrol grubunda saptanan hastaların ise anlamlı olarak en az BH4 tedavisi alan grubun oluşturduğu görüldü ($p < 0,001$). Diyet tedavisi alan hastaların ise yüksek oranda (%93,3) kötü kontrol grubunda olduğu saptandı (Tablo 4.15).

Tablo 4. 15. Hastaların tedavi tiplerine göre ortalama FA düzeyi gruplarının dağılımı.

TEDAVİ	Ortalama fenilalanin düzeyine göre gruplar			
	İyi kontrol	Riskli bölge	Kötü kontrol	Toplam
Almıyor	39 (%79,5)*	10 (%34,5)	0 (%0)	49 (%45,4)
Diyet	4 (%8,2)*	10 (%34,5)	28 (%93,3)*	42 (%38,9)
BH4	6 (%12,2)	9 (%31,0)	2 (%6,7)*	17 (%16,7)
Toplam	49 (%100)	29 (%100)	30 (%100)	108 (%100)

* Tedavi grupları ile ortalama fenilalanin düzeyi grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p < 0,05$).

4.9.2. Fenotip İle Tedavi Gruplarının Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil edilen 108 hastanın 49'i (%46,3) herhangi bir tedavi almıyorken, 42 hasta (%38,9) fenilalaninden kısıtlı diyet, 17 hasta (%15,7) ise BH4 tedavisi alıyordu.

Tedavi almayan hastaların anlamlı olarak yüksek oranda tedavi gerektirmeyen hafif HFA fenotipinde (47, %95,9) oldukları saptandı ($p<0,001$). Hafif, orta ve klasik FKÜ fenotiplerinde tedavi almayan hasta yoktu. Orta FKÜ hastalarının %88,9'unun ($n=8$), klasik FKÜ hastalarının %96,4'ünün ($n=27$) fenilalaninden kısıtlı diyet aldığı saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.16).

Hafif HFA-gri zon grubundaki hastaların diyet ve BH4 tedavisi yüzdeleri benzerdi. BH4 tedavisi alanlarda hafif, orta ve klasik FKÜ hasta oranı eşit ($n=1$, %0,9) olarak saptandı. BH4 tedavisi alanların yaklaşık yarısı ($n=8/17$, %47,0) tedavi gerektirmeyen hafif HFA grubunda idi (Tablo 4.16). Başvuru anındaki FA değerlerine göre tedavi gerektirmeyen hafif HFA grubunda olan hastalarda 10'una izlemde tamamlayıcı beslenmeye geçildikten sonra kan FA değerlerinde tekrarlayan ölçümlerde artış gözlenmesi üzerine bu hastalara BH4 tedavisi başlanmıştır. İki hastanın izleminde BH4 tedavisi kesilmiş, takiplerinde FA düzeylerinin 6 mg/dL'nin altında olduğu görülmesi üzerine tekrar başlanmamıştır. Bu durum süt çocukluğu döneminde, bebeğin diyet örüntüsünün yenidoğana göre proteinden daha zengin olmasına bağlanmıştır.

Klasik FKÜ hastalarının ise %96,4'ü ($n=27$) fenilalaninden kısıtlı diyet alırken bu gruptan bir (%3,6) hastanın BH4 tedavisi aldığı saptandı.

Tablo 4. 16. Hastaların fenotip grupları ile tedavi tiplerinin karşılaştırılması.

TEDAVİ	FENOTİP GRUPLARI					TOPLAM
	Hafif HFA- tedavi gerektirmeyen (FA 2-6 mg/dL)	Hafif HFA- gri zon (FA 6-10 mg/dL)	Hafif FKÜ (FA 10-15 mg/dL)	Orta FKÜ (FA 15-20 mg/dL)	Klasik FKÜ (FA>20 mg/dL)	
Almıyor	47 (%44,4)*	2 (%1,8)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	49 (%46,3)
Diyet	0 (%0)	4 (%3,7)	3 (%2,7)	8 (%7,4)	27 (%25)*	42 (%38,8)
BH4	8 (%7,4)	6 (%5,5)	1 (%0,9)	1 (%0,9)	1 (%0,9)	17 (%15,7)
TOPLAM	55 (%51,8)	12 (%10,2)	4 (%3,7)	9 (%8,4)	28 (%25,9)	108 (%100)

*Diyet tedavisi alanlar ve tedavi almayan hastalar ile fenotip gruplarının anlamlı farklılıkları ($p<0,05$).

4.9.3. Ortalama Fenilalanin Düzeyi Grupları İle Fenotip Gruplarının Karşılaştırılması

Hastaların fenotipleri ile tedaviye yanıt açısından ortalama fenilalanin düzeyi grupları karşılaştırıldı. İyi kontrol grubundaki hastaların fenotipleri anlamlı olarak tedavi gerektirmeyen hafif HFA grubunda saptandı ($p<0,001$). İyi kontrol grubundaki hastaların %85,8'i ($n=42/49$) tedavi gerektirmeyen hafif HFA fenotipinde idi. Buna karşın klasik FKÜ hastaları ile diğer fenotipler arasında anlamlı farklılık saptandı. Klasik FKÜ hastalarının %85,7'si ($n=24/28$) kötü kontrol grubunda idi ($p<0,001$) (Tablo 4.17). Hafif HFA-gri zondaki hastaların yarısından fazlasının (%63,6, $n=7/11$) riskli bölgede olduğu görüldü.

Tablo 4. 17. Hastaların ortalama FA düzeyi gruplarına göre fenotip tiplerinin dağılımı.

	İyi kontrol (ort. FA<4 mg/dL)	Riskli bölge (ort. FA 4-6 mg/dL)	Kötü kontrol (ort. FA>6 mg/dL)	TOPLAM
Hafif HFA-tedavi gerektirmeyen	42 (%85,8)*	13 (%44,8)	0 (%0)*	55 (%50,9)
Hafif HFA-gri zon	3 (%6,1)	7 (%24,1)	2 (%6,7)	12(%11,2)
Hafif FKÜ	1 (%2,0)	1 (%3,4)	2 (%6,7)	4 (%3,7)
Orta FKÜ	1 (%2,0)	6 (%20,7)	2 (%6,7)	9 (%8,3)
Klasik FKÜ	2 (%4,1)*	2 (%6,9)	24 (%80)*	28 (%25,9)
TOPLAM	49 (%100)	29 (%100)	30 (%100)	108 (%100)

(* Hafif HFA ile klasik FKÜ fenotip grupları arasında ortalama fenilalanin düzeylerine göre karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmıştır p<0,05)

4.10. Genotip

Çalışmamızda 108 hastanın 94'ünün *PAH* gen analizi sonuçlarına ulaşıldı. 94 hastada %100 oran ile her iki allelde de mutasyon saptandı. Üç hastada üç farklı allel tespit edildi. Bu sonuçlarda homozigot mutasyon 24 (%25,5) hastada saptanırken 70 (%74,5) hasta da birleşik heterozigot mutasyon saptandı (Tablo 4.18). Hastaların sonuçlarında toplam 47 farklı allel saptandı. Bunların 32'si (%68,0) yanlış anlamlı (missense) mutasyon, yedisi (%14,8) kırpılma (splice varyant), beşi (%10,6) çerçeve kayması (frameshift), ikisi (%4,2) anlamsız (nonsense) mutasyon, biri (%2) eş anlamlı (synonymous) mutasyon olarak saptandı (Tablo 4.19).

Tablo 4. 18. Hastaların genotip tiplerinin dağılımı.

GENOTİPLER	Sayı (yüzde)
Birleşik heterozigot	70 (%74,5)
Homozigot	24 (%25,5)
- missense	- 20 (%21,2)
- splice varyant	- 4 (%4,2)
Toplam	94 (%100)

Tablo 4. 19. Saptanan mutasyonların allellerde dağılımı.

Mutasyon tipi	Sayı (yüzde)
Missense	32 (%68,1)
Splice Varyant	7 (%14,8)
Frameshift	5 (%10,6)
Nonsense	2 (%4,2)
Synonymus	1 (%2,1)
Toplam	47 (%100)

Mutasyonlar ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) varyant klasifikasyonu kullanılarak sınıflandırıldı. Tüm mutasyonların 40'ı (%85,1) patojenik, dördü (%8,5) olası patojenik, üçü (%6,4) klinik önemi bilinmeyen olarak tespit edildi (Tablo 4.20). Klinik önemi bilinmeyen üç mutasyon taşıyan bu hastaların kan FA değerleri >2 mg/dL seyrettiği için klinik olabileceği düşünüldü.

Tablo 4. 20. Mutasyonların klinik önemine göre sınıflandırılması ve dağılımı.

Mutasyonların klinik önemi	Sayı (yüzde)
Patojenik	40 (%85,1)
Olası patojenik	4 (%8,5)
Klinik önemi belirsiz	3 (%6,4)
Toplam	47 (%100)

Hastaların genotip ve fenotipleri karşılaştırıldığında homozigot missense mutasyonların tedavi gerektirmeyen HFA fenotipinde anlamlı olarak daha fazla oranda olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo 4.21). Buna karşın missense/kırılma genotipindeki hastalar anlamlı oranda klasik FKÜ fenotipinde daha fazlaydı ($p<0,001$). Kırılma/kırılma genotipindeki üç hasta da klasik FKÜ fenotipindeki grupta idi.

Tablo 4. 21. Hastaların fenotipleri ile genotip tipleri arasındaki ilişki.

	Tedavi gerektirmeyen hafif HFA	Hafif HFA-gri zon	Hafif FKÜ	Orta FKÜ	Klasik FKÜ	Toplam
Missense homozigot	42 (%73,7)*	4 (%7,0)	1 (%1,7)	3 (%5,3)	7 (%12,3)	57 (%100)
Missense/kırılma	8 (%22,3)	2 (%5,5)	1 (%2,8)	5 (%13,9)	20 (%55,5)*	36 (%100)
Kırılma homozigot	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%100)	3 (%100)

*Mutasyon tiplerinin anlamlı olarak fazla saptandığı fenotipler ($p<0,05$).

4.10.1. Genotip Tipleri İle Ortalama Fenilalanin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Ortalama fenilalanin düzeyine göre iyi kontrol ve kötü kontrol grubunda anlamlı farklılıklar bulundu. Homozigot missense mutasyona sahip hastalar anlamlı oranda iyi kontrol grubunda daha fazla iken ($p<0,001$), homozigot kırılma mutasyona sahip üç hasta kötü kontrol grubunda idi. Missense/kırılma mutasyon tipindeki hastaların ise %25'i kötü kontrolde iken, %30'u iyi kontrol grubunda, %45'i riskli bölgede olduğu görüldü (Tablo 4.22).

Tablo 4. 22. Hastaların mutasyon tiplerinin ortalama fenilalanin düzeyi gruplarına göre dağılımları.

Mutasyon tipleri	Ortalama FA düzeyine göre gruplar			
	İyi kontrol (FA <4 mg/dL)	Riskli bölge (FA 4-6 mg/dL)	Kötü kontrol (FA>6mg/dL)	Toplam
Homozigot missense	35* (%61,5)	12 (%21,0)	10 (%17,5)	57 (%100)
Homozigot kırılma	0 (%0)	0 (%0)	3 (%100)	3 (%100)
Missense/kırılma	6 (%30)	9 (%45)	5 (%25)	20 (%100)

*Homozigot missense mutasyon tipi iyi kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p<0,05$).

Hastalarımızda 47 farklı allel bulundu. Tüm mutasyonlar veri tabanında daha önceden tanımlanmış mutasyonlardı. Hastalarımızda en sık görülen mutasyonlar c.1208C>T (p.Ala403Val), c.898G>T (p.Ala300Ser), c.1066-11G>A (kırılma) sırasıyla %9,9, %9,4, %9,4 oranları ile tespit edildi (Tablo 4.23).

Tablo 4. 23. Hastalarda tespit edilen allellerin sıklığı.

Allel	Protein değişimi	Sayı (yüzde)
c.1208C>T	p.Ala403Val	19 (%9,9)
c.898G>T	p.Ala300Ser	18 (%9,4)
c.1066-11G>A	Kırılma	18 (%9,4)
c.1222C>T	p.Arg408Trp	15 (%7,8)
c.782G>A	p.Arg261Gln	14 (%7,3)
c.1139C>T	p.Thr380Met	10 (%5,2)
c.1169A>G	p.Glu390Gly	9 (%4,7)
c.842C>T	p.Pro281Leu	7 (%3,6)
c.638T>C	p.Leu213Pro	7 (%3,6)
c.728G>A	p.Arg243Gln	5 (%2,6)
c.688G>A	p.Val230Ile	5 (%2,6)
c.143T>C	p.Leu48Ser	4 (%2,0)
c.266dupC	p.Ala90CysfsTer12	4 (%2,0)
c.533A>G	p.Glu178Gly	4 (%2,0)
c.1114A>T	p.Thr372Ser	3 (%1,57)
c.529G>A	p.Val177Met	3 (%1,57)
c.1187A>G	p.Lys396Arg	3 (%1,57)
c.168+5G>C	Kırılma	3 (%1,57)
c.165T>G	p.Phe55Leu	2 (%1,04)
c. 47_48delCT	p.Ser16Terfs	2 (%1,04)
c.158G>A	p.Arg53His	2 (%1,04)
c.441+5G>T	Kırılma	2 (%1,04)
c.168+5G>A	Kırılma	2 (%1,04)
c.1157A>G	p.Tyr386Cys	2 (%1,04)
c.601C>T	p.His201Tyr	2 (%1,04)
c.331C>T	p.Arg111Ter	2 (%1,04)
c.941C>A	p.Pro314His	2 (%1,04)
c.916A>G	p.Ile306Val	2 (%1,04)
c.843-5T>C	Kırılma	2 (%1,04)

Tablo 4. 2. “Devam” Hastalarda tespit edilen allellerin sıklığı.

c.165delT	p.Phe55Lefs	1 (%0,52)
c.1010G>C	p.Gly337Ala	1 (%0,52)
c.838G>A	p.Glu280Lys	1 (%0,52)
c.631C>A	p.Pro211Thr	1 (%0,52)
c.551delA	p.Lys184ArgfsTer11	1 (%0,52)
c.1162G>A	p.Val388Met	1 (%0,52)
c.722G>A	p.Arg241His	1 (%0,52)
c.464G>A	p.Arg155His	1 (%0,52)
c.781C>T	p.Arg261Ter	1 (%0,52)
c.473G>A	p.Arg158Gln	1 (%0,52)
c.1089delG	p.Lys363AsnfsTer37	1 (%0,52)
c.1218A>G	p.Ile406Met	1 (%0,52)
c.706+4 A>T	Kırılma	1 (%0,52)
c.506G>A	p.Arg169His	1 (%0,52)
c.169-13T>G	Kırılma	1 (%0,52)
c.969G>A	p.Thr323=	1 (%0,52)
c.592_613del	p.Tyr198SerfsTer136	1 (%0,52)
c.842C>G	P.Pro281Arg	1 (%0,52)
TOPLAM		191 (%100)

Hastalarda en sık saptanan genotipler c.1208C>T/c.1208C>T, c.1066-11G>A/C.782G>A, c.266dupC/c.1169A>G genotipleri eşit üçer hastada (%3,19) saptandı (Tablo 4.24).

Tablo 4. 24. Hastalarımızda saptanan genotiplerin dağılımı.

Hastaların Genotip Dağılımları	
GENOTİP	SAYI (YÜZDE)
c.1208C>T/c.1208C>T	3 (%3,19)
c.1066-11G>A/c.782G>A	3 (%3,19)
c.266dupC/c.1169A>G	3 (%3,19)
c.1139C>T/c.1114A>T	2 (%2,12)
c.1139C>T/c.1139C>T	2 (%2,12)
c.1066-11G>A/c.898G>T	2 (%2,12)

Tablo 4. 3. “Devam” Hastalarımızda saptanan genotiplerin dağılımı.

c.898G>T/c.898G>T	2 (%2,12)
c.1208C>T/c.728G>A	2 (%2,12)
c.1169A>G/c.1169A>G	2 (%2,12)
c.1066-11G>A/c.1208 C>T	2 (%2,12)
c.638T>C/c.898G>T	2 (%2,12)
c.1066-11G>A/c.1066-11G>A	2 (%2,12)
c.1222C>T/c.1222C>T	2 (%2,12)
c.782G>A/c.168+5G>A	2 (%2,12)
c.1208C>T/c.638T>C	2 (%2,12)
c.842C>T/c.898G>T	2 (%2,12)
c.842C>T/c.1066-11G>A	2 (%2,12)
c.1222C>T/c.47_48delCT	2 (%2,12)
c.782G>A/c.782G>A	2 (%2,12)
c.1208C>T/c.782G>A	2 (%2,12)
c.1208C>T/c.165T>G	1 (%1,06)
c.266dupC/c.688G>A	1 (%1,06)
c.728G>A/c.1139C>T	1 (%1,06)
c.1139C>T/c.529G>A	1 (%1,06)
c.638T>C/c.1139C>T	1 (%1,06)
c.533A>G/c.533A>G	1 (%1,06)
c.1222C>T/c.1010G>C	1 (%1,06)
c.688G>A/c.688G>A	1 (%1,06)
c.838G>A/c.529G>A	1 (%1,06)
c.1187A>G/c.1187A>G	1 (%1,06)
c.1066-11G>A/c.158G>A	1 (%1,06)
c.1208T>C/c.1222C>T	1 (%1,06)
c.688G>A/c.1238 G>C	1 (%1,06)
c.1162G>A/c.898G>T	1 (%1,06)
c.1208T>C/c.601C>T	1 (%1,06)
c.688G>A/c.168+5G>A	1 (%1,06)
c.1208 C>T/c.898G>T	1 (%1,06)
c.1139C>T/c.533A>G	1 (%1,06)

Tablo 4. 4. “Devam” Hastalarımızda saptanan genotiplerin dağılımı.

c.1218A>G/c.601C>T	1 (%1,06)
c.1169A>G/c.441+5G>T	1 (%1,06)
c.1187A>G/c.916A>G	1 (%1,06)
c.1208C>T/c.158G>A	1 (%1,06)
c.842C>T/c.165T>G	1 (%1,06)
c.782G>A/c.533A>G	1 (%1,06)
c.1222C>T/c.706+4 A>T	1 (%1,06)
c.1222C>T/c.506G>A	1 (%1,06)
c.782G>A/c.898G>T	1 (%1,06)
c.638T>C/ c.898G>T/ c.941C>A	1 (%1,06)
c.898G>T/c.169-13T>G/c.969A>G	1 (%1,06)
c.464G>A/c.898G>T/c.1169A>G	1 (%1,06)
c.143T>C/c.916A>G	1 (%1,06)
c.941C>A/c.1222C>T	1 (%1,06)
c.631C>A/c.1066-11G>A	1 (%1,06)
c.1222C>T/c.898G>T	1 (%1,06)
c.1089delG/c.728G>A	1 (%1,06)
c.1066-11G>A/c.1114A>T	1 (%1,06)
c.1157A>G/c.1157A>G	1 (%1,06)
c.473G>A/c.143T>C	1 (%1,06)
c.1066-11G>A/c.722G>A	1 (%1,06)
c.1222C>T/c.441+5G>T	1 (%1,06)
c.638T>C /c.638T>C	1 (%1,06)
c.842C>T/c.165delT	1 (%1,06)
c.143T>C/c.728G>A	1 (%1,06)
c.143T>C/c.551delA	1 (%1,06)
c.331C>T/c.331C>T	1 (%1,06)
c.781C>T/c.782G>A	1 (%1,06)
c.168+5G>C/c.168+5G>C	1 (%1,06)
c.592_613del/c.1066-11G>A	1 (%1,06)
c.1222C>T/c.168+5G>C	1 (%1,06)
c.843-5T>C/c.843-5T>C	1 (%1,06)
c.842C>T/c.842C>T	1 (%1,06)
Toplam	94 (%100)

4.10.2. Genotip-Fenotip Karşılaştırması

Tedavi gerektirmeyen HFA grubundaki hastalarda en sık görülen genotip üç hastada (%5,7) c.1208C>T/c.1208C>T olarak saptandı. Bu missense mutasyonlar patojenik olarak tanımlanmıştır (Tablo 4.25).

Tablo 4. 25. Tedavi gerekmeyen hafif HFA grubundaki genotiplerin dağılımı.

HAFİF HFA-TEDAVİ GEREKTİRMEYEN (2-6 mg/dL)	
GENOTİP	SAYI (YÜZDE)
c.1208C>T/c.1208C>T	3 (%5,7)
c.1139C>T/c.1114A>T	2 (%3,8)
c.1139C>T/c.1139C>T	2 (%3,8)
c.1066-11G>A/c.898G>T	2 (%3,8)
c.898G>T/c.898G>T	2 (%3,8)
c.1208C>T/c.728G>A	2 (%3,8)
c.1169A>G/c.1169A>G	2 (%3,8)
c.1066-11G>A/c.1208 T>C	2 (%3,8)
c.638T>C/c.898G>T	2 (%3,8)
c.1222C>T/c.529G>A	1 (%1,9)
c.1139C>T/c.529G>A	1 (%1,9)
c.1208C>T/c.165T>G	1 (%1,9)
c.1208C>T/c.782G>A	1 (%1,9)
c.266dupC/c.688G>A	1 (%1,9)
c.728G>A/c.1139C>T	1 (%1,9)
c.782G>A/c.1208C>T	1 (%1,9)
c.1208C>T/c.638T>C	1 (%1,9)
c.638T>C/c.1139C>T	1 (%1,9)
c.533A>G/c.533A>G	1 (%1,9)
c.1222C>T/c.1010G>C	1 (%1,9)
c.688G>A/c.688G>A	1 (%1,9)
c.838G>A/c.529G>A	1 (%1,9)
c.1187A>G/c.1187A>G	1 (%1,9)
c.1066-11G>A/c.158G>A	1 (%1,9)
c.1208T>C/c.1222C>T	1 (%1,9)
c.842C>T/c.898G>T	1 (%1,9)

Tablo 4. 5. “Devam” Tedavi gerekmeyen hafif HFA grubundaki genotiplerin dağılımı.

c.842C>G/c.898G>T	1 (%1,9)
c.688G>A/c.1238 G>C	1 (%1,9)
c.1162G>A/c.898G>T	1 (%1,9)
c.1208T>C/c.601C>T	1 (%1,9)
c.688G>A/c.168+5G>A	1 (%1,9)
c.1208 T>C/c.898G>T	1 (%1,9)
c.1139C>T/c.533A>G	1 (%1,9)
c.266dupC/c.1169A>G	1 (%1,9)
c.1218A>G/c.601C>T	1 (%1,9)
c.1187A>G/c.916A>G	1 (%1,9)
c.1208C>T/c.158G>A	1 (%1,9)
c.842C>T/c.165T>G	1 (%1,9)
c.782G>A/c.533A>G	1 (%1,9)
c.1222C>T/c.706+4 A>T	1 (%1,9)
c.1222C>T/c.506G>A	1 (%1,9)
c.782G>A/c.898G>T	1 (%1,9)
TOPLAM	52 (%100)

Tedavi gerekmeyen HFA grubunda en çok saptanan allel %17,3 oranla 18 hastada c.1208C>T (missense-patojenik) olarak saptandı. İkinci olarak 13 hasta, %12,5 oran ile c.898G>T (missense-patojenik), üçüncü olarak 10 hastada %9,6 oran ile c.1139C>T (missense-patojenik) mutasyonları tespit edildi. En sık görülen mutasyonlardan c.1139C>T yalnızca bu grupta tespit edildi (Tablo 4.26).

Tablo 4. 26. Tedavi gerekmeyen HFA grubunda saptanan alleller.

HAFİF HFA-TEDAVİ GEREKTİRMEYEN (2-6 mg/dL)	
ALLEL	SAYI (YÜZDE)
c.1208C>T	18 (%17,3)
c.898G>T	13 (%12,5)
c.1139C>T*	10 (%9,6)
c.1169A>G	5 (%4,8)
c.1222C>T	5 (%4,8)
c.688G>A*	5 (%4,8)
c.1066-11G>A	5 (%4,8)
c.638T>C	4 (%3,8)
c.533A>G*	4 (%3,8)
c.782G>A	4 (%3,8)
c.728G>A	3 (%2,8)
c.529G>A*	3 (%2,8)
c.1187A>G*	3 (%2,8)
c.165T>G*	2 (%1,9)
c.1114A>T	2 (%1,9)
c.266dupC	2 (%1,9)
c.158G>A*	2 (%1,9)
c.842C>T*	2 (%1,9)
c.601C>T*	2 (%1,9)
c.1010G>C*	1 (%0,9)
c.838G>A*	1 (%0,9)
c.842C>G*	1 (%0,9)
c.1238 G>C	1 (%0,9)
c.1162G>A*	1 (%0,9)
c.168+5G>A	1 (%0,9)
c.1218A>G*	1 (%0,9)
c.916A>G	1 (%0,9)
c.706+4 A>T*	1 (%0,9)
c.506G>A*	1 (%0,9)
TOPLAM	104 (%100)

*; sadece bu grupta görülen alleller.

Hafif HFA-gri zon grubundaki hastalarda 10 farklı genotip eşit olarak birer hastada görüldü. Sadece bu grupta üç hasta da üç farklı allel aynı anda tespit edildi (Tablo 4.27).

Tablo 4. 27. Hafif HFA-gri zon grubundaki hastaların genotip dağılımı.

HAFİF HFA-GRİ ZON (6-10 mg/dL)	
GENOTİP	SAYI (YÜZDE)
c.638T>C/c.898G>T/cc.941C>A	1 (%9,09)
c.1208C>T/c.638T>C	1 (%9,09)
c.898G>T/c.169-13T>G/c.969A>G	1 (%9,09)
c.464G>A/c.898G>T/c.1169A>G	1 (%9,09)
c.143T>C/c.916A>G	1 (%9,09)
c.941C>A/c.1222C>T	1 (%9,09)
c.266dupC/c.1169A>G	1 (%9,09)
c.631C>A/c.1066-11G>A	1 (%9,09)
c.1222C>T/c.898G>T	1 (%9,09)
c.842C>T/c.1066-11G>A	1 (%9,09)
c.1169A>G/c.441+5G>T	1 (%9,09)
TOPLAM	11 (%100)

* koyu punto ile yazılan alleller sadece bu grupta bir hastada üçü birden tespit edilen allellerdir.

Hafif HFA-gri zon grubundaki hastalarda en sık olarak %16,0 oranla C.898G>T (p.Ala300Ser) alleli tespit edildi (Tablo 4.28).

Tablo 4. 28. Hafif HFA gri zon hasta grubunun allel dağılımı.

HAFİF HFA-GRİ ZON (6-10 mg/dL)-ALLELLER	
ALLEL	SAYI (YÜZDE)
C.898G>T	4 (%16,0)
c.1169A>G	3 (%12,0)
C.638T>C	2 (%8,0)
c.941C>A*	2 (%8,0)
c.1066-11G>A	2 (%8,0)
c.1222C>T	2 (%8,0)
c.1208C>T	1 (%4,0)
c.441+5G>T*	1 (%4,0)
c.169-13T>G*	1 (%4,0)
c.969A>G*	1 (%4,0)
c.464G>A*	1 (%4,0)
c.916A>G	1 (%4,0)
c.266dupC	1 (%4,0)
c.631C>A*	1 (%4,0)
c.842C>T	1 (%4,0)
c.143T>C	1 (%4,0)
TOPLAM	25 (%100)

*; sadece bu grupta görülen alleller.

Hafif FKÜ hastalarında dört farklı genotip eşit oranda, birer hastada saptandı (Tablo 4.29).

Tablo 4. 29. Hafif FKÜ grubundaki hastaların genotip dağılımı.

HAFİF FKÜ (10-15 mg/dL)	
GENOTİP	SAYI (YÜZDE)
c.1222C>T/c.47_48delCT	1 (%25,0)
c.782G>A/c.782G>A	1 (%25,0)
c.1089_1089delG/c.728G>A	1 (%25,0)
c.1066-11G>A/c.1114A>T	1 (%25,0)
TOPLAM	4 (%100)

Hafif FKÜ hastalarında en sık görülen allel iki hastada (%25) c.782G>A (missense-patojenik) olarak saptandı. c.1089_1089delG alleli yalnızca bu grupta saptandı (Tablo 4.30).

Tablo 4. 30. Hafif FKÜ grubundaki hastaların allel dağılımları.

HAFİF FKÜ (10-15 mg/dL)-ALLELLER	
ALLEL	SAYI (YÜZDE)
c.782G>A	2 (%25,0)
c.1222C>T	1 (%12,5)
c.47_48delCT	1 (%12,5)
c.1089_1089delG*	1 (%12,5)
c.728G>A	1 (%12,5)
c.1066-11G>A	1 (%12,5)
c.1114A>T	1 (%12,5)
TOPLAM	8 (%100)

*; sadece bu grupta görülen alleller.

Orta FKÜ grubundaki iki (%22,2) hastada c.1066-11G>A/C.782G>A genotipi saptandı. Diğer genotiplerin tümü 1'er hastada eşit oranda saptandı (Tablo 4.31).

Tablo 4. 31. Orta FKÜ grubu hastaların genotip dağılımı.

ORTA FKÜ (15-20 mg/dL)	
GENOTİP	SAYI (YÜZDE)
c.1066-11G>A/C.782G>A	2 (%22,2)
c.266dupC/c.1169A>G	1 (%11,1)
c.782G>A/c.782G>A	1 (%11,1)
c.1157A>G/c.1157A>G	1 (%11,1)
c.473G>A/c.143T>C	1 (%11,1)
c.782G>A/c.168+5G>A	1 (%11,1)
c.1066-11G>A/c.722G>A	1 (%11,1)
c.1222C>T/c.441+5G>T	1 (%11,1)
TOPLAM	9 (%100)

Orta FKÜ hastalarında en sık görülen allel %27,7 oranla beş hastada c.782G>A olarak saptandı. İkinci olarak %16,6 oranla üç hasta da c.1066-11G>A, üçüncü sırada %11,1 oranla iki hastada c.1157A>G mutasyonu tespit edildi. En sık görülen mutasyonlardan üçüncü sırada olan c.1157A>G alleli yalnızca bu grupta tespit edildi (Tablo 4.32).

Tablo 4. 32. Orta FKÜ hasta grubunun allel dağılımı.

ORTA FKÜ (15-20 mg/dL)-ALLELLER	
ALLEL	SAYI (YÜZDE)
c.782G>A	5 (%27,7)
c.1066-11G>A	3 (%16,6)
c.1157A>G*	2 (%11,1)
c.266dupC	1 (%5,5)
c.1169A>G	1 (%5,5)
c.473G>A*	1 (%5,5)
c.143T>C	1 (%5,5)
c.722G>A*	1 (%5,5)
c.1222C>T	1 (%5,5)
c.168+5G>A	1 (%5,5)
c.441+5G>T	1 (%5,5)
TOPLAM	18 (%100)

*; sadece bu grupta görülen alleller.

Klasik FKÜ hastalarında c.1066-11G>A/c.1066-11G>A genotipi ve c.1222C>T/c.1222C>T genotipi eşit sayıda iki hastada (%10,5) saptandı. Diğer saptanan genotipler eşit oranda birer kişide saptandı (Tablo 4.33).

Tablo 4. 33. Klasik FKÜ genotip dağılımı.

KLASİK FKÜ (>20 mg/dL)	
GENOTİP	SAYI (YÜZDE)
c.1066-11G>A/c.1066-11G>A	2 (%10,5)
c.1222C>T/c.1222C>T	2 (%10,5)
c.638T>C /c.638T>C	1 (%5,2)
c.842C>T/c.165delT	1 (%5,2)
c.143T>C/c.728G>A	1 (%5,2)
c.782G>A/c.1066-11G>A	1 (%5,2)
c.143T>C/c.551delA	1 (%5,2)
c.782G>A/c.168+5G>A	1 (%5,2)

Tablo 4. 6. “Devam” Klasik FKÜ genotip dağılımı.

c.331C>T/c.331C>T	1 (%5,2)
c.1222C>T/c.47_48delCT	1 (%5,2)
c.781C>T/c.782G>A	1 (%5,2)
c.168+5G>C/c.168+5G>C	1 (%5,2)
c.1066-11G>A/c.842C>T	1 (%5,2)
c.592_613del/c.1066-11G>A	1 (%5,2)
c.1222C>T/c.168+5G>C	1 (%5,2)
c.843-5T>C/c.843-5T>C	1 (%5,2)
c.842C>T/c.842C>T	1 (%5,2)
TOPLAM	19 (%100)

Klasik FKÜ’de en çok saptanan allel c.1066-11G>A, yedi hastada (%18,4) saptandı. İkinci olarak altı hastada (%15,7) c.1222C>T, üçüncü olarak dört hastada (%10,5) c.842C>T alleli saptandı (Tablo 4.34).

Tablo 4. 34. Klasik FKÜ allel dağılımı.

KLASİK FKÜ (>20 mg/dL)-ALLELLER	
ALLEL	SAYI (YÜZDE)
c.1066-11G>A	7 (%18,4)
c.1222C>T	6 (%15,7)
c.842C>T	4 (%10,5)
c.782G>A	3 (%7,8)
c.168+5G>C	3 (%7,8)
c.638T>C	2 (%5,2)
c.143T>C/	2 (%5,2)
c.843-5T>C*	2 (%5,2)
c.331C>T*	2 (%5,2)
c.165delT*	1 (%2,6)
c.728G>A	1 (%2,6)
c.551delA*	1 (%2,6)
c.168+5G>A	1 (%2,6)
c.47_48delCT	1 (%2,6)
c.781C>T*	1 (%2,6)
c.592_613del*	1 (%2,6)
TOPLAM	38 (%100)

*; Sadece bu grupta görülen alleller.

Tedavi gerektirmeyen hafif HFA ile klasik FKÜ fenotipleri alleller için karşılaştırıldığında tedavi gerektirmeyen hafif HFA fenotipindeki en sık görülen c.1208C>T, c.898G>T, c.1139C>T allelleri klasik FKÜ fenotipinde hiç saptanmadı. Bununla birlikte klasik FKÜ 'de en sık görülen allel olan c.1066-11G>A alleli anlamlı olarak daha fazla tespit edildi ($p=0,01$). Klasik FKÜ grubunda görülen diğer bir sık görülen allel olan c.1222C>T allelinde ise tedavi gerektirmeyen hafif HFA'ya göre anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.35).

Tablo 4. 35. Klasik FKÜ ile tedavi gerektirmeyen HFA fenotiplerinde allelleri karşılaştırılması.

	Tedavi gerektirmeyen hafif HFA	Klasik FKÜ
c.1066-11G>A	5 (%4,7)	7 (%18,4)*
c.1222C>T	5 (%4,7)	6 (%15,7)
c.1208C>T	18 (%16,9)	0
c.898G>T	13 (%12,2)	0
c.1139C>T	10 (%9,4)	0

*anlamlı olarak klasik FKÜ grubunda daha fazla tespit edilen allel ($p<0,05$).

4.10.3. Genotip ve Allellerin Ortalama Fenilalanin Düzeylerine Göre Dağılımları

Ortalama FA düzeylerine göre üç gruba ayrılan hastalarda görülen allel ve genotipler değerlendirildi.

Ortalama FA düzeyi 4 mg/dL'nin altında olan iyi kontrollü hastalarda en sık saptanan genotip üç hastada (%6,6) c.1208T>C / c.1208T>C olarak saptandı. c.266dupC/ c.1169A>G, c.898G>T/ c.898G>T, c.898G>T/ c.898G>T, c.1066-11G>A/ c.1208C>T, c.1139C>T/ c.1139C>T genotiplerinin her biri iki hastada (%4,4 oranda) eşit olarak saptandı (Tablo 4.36).

Tablo 4. 36. İyi kontrol grubu hastalardaki genotip dağılımları.

İYİ KONTROL (ORT. FA<4 mg/dL)	
GENOTİP	SAYI (YÜZDE)
c.1208T>C/c.1208T>C	3 (%6,6)
c.266dupC/c.1169A>G	2 (%4,4)
c.898G>T/c.898G>T	2 (%4,4)
c.1066-11G>A/c.1208C>T	2 (%4,4)
c.1139C>T/c.1139C>T	2 (%4,4)
c.782G>A/c.898G>T	1 (%2,2)
c.1222C>T/c.506G>A	1 (%2,2)
c.1139C>T/c.1114A>T	1 (%2,2)
c.842C>T/c.165T>G	1 (%2,2)
c.1208C>T/c.158G>A	1 (%2,2)
c.1187A>G/c.916A>G	1 (%2,2)
c.143T>C/c.916A>G	1 (%2,2)
c.1218A>G/c.601C>T	1 (%2,2)
c.1157A>G/c.1157A>G	1 (%2,2)
c.1169A>G/c.1169A>G	1 (%2,2)
c.1139C>T/c.533A>G	1 (%2,2)
c.1208C>T/c.898G>T	1 (%2,2)
c.1208C>T/c.601C>T	1 (%2,2)
c.688G>A/c.1238 G>C	1 (%2,2)
c.782G>A/c.1066-11G>A	1 (%2,2)
c.1208T>C/c.1222C>T	1 (%2,2)
c.1066-11G>A/c.158G>A	1 (%2,2)
c.898G>T/c.1066-11G>A	1 (%2,2)
c.1208T>C/c.728G>A	1 (%2,2)
c.1187A>G/c.1187A>G	1 (%2,2)
c.838G>A/c.529G>A	1 (%2,2)
c.688G>A/c.688G>A	1 (%2,2)
c.1222C>T/c.1010G>C	1 (%2,2)
c.533A>G/c.533A>G	1 (%2,2)
c.1222C>T/c.47_48delCT	1 (%2,2)
c.638T>C/c.1139C>T	1 (%2,2)
c.1208T>C/c.638T>C	1 (%2,2)
c.728G>A/c.1139C>T	1 (%2,2)

Tablo 4. 7. “Devam” İyi kontrol grubu hastalardaki genotip dağılımları.

c.1066-11G>A/c.898G>T	1 (%2,2)
c.266dupC/c.688G>A	1 (%2,2)
c.1208T>C/c.165T>G	1 (%2,2)
c.1139C>T/c.529G>A	1 (%2,2)
c.1222C>T/c.529G>A	1 (%2,2)
c.1139C>T/c.1114A>T	1 (%2,2)
TOPLAM	45 (%100)

İyi kontrol grubundaki hastaların 15’inde %17,6 oran ile en sık saptanan mutasyon c.1208T>C, ikinci sırada 10 hastada (%11,7 oranda) c.1139C>T mutasyonu, üçüncü sırada sekiz hastada (%9,4 oranda) c.898G>T mutasyonu tespit edildi (Tablo 4.37).

Tablo 4. 37. İyi kontrol grubundaki allellerin dağılımı.

İYİ KONTROL- ORT. FA<4 mg/dL	
ALLELLER	SAYI (YÜZDE)
c.1208T>C	15 (%17,6)
c.1139C>T	10 (%11,7)
c.898G>T	8 (%9,4)
c.1066-11G>A	6 (%7,0)
c.1222C>T	5 (%5,8)
c.1169A>G	4 (%4,7)
c.688G>A	4 (%4,7)
c.266dupC	3 (%3,5)
c.1187A>G	3 (%3,5)
c.782G>A	2 (%2,3)
c.1114A>T	2 (%2,3)
c.165T>G	2 (%2,3)
c.158G>A	2 (%2,3)
c.916A>G	2 (%2,3)
c.728G>A	2 (%2,3)
c.601C>T	2 (%2,3)
c.1157A>G	2 (%2,3)

Tablo 4. 38. “Devam” İyi kontrol grubundaki allellerin dağılımı.

c.638T>C	2 (%2,3)
c.506G>A	1 (%1,1)
c.842C>T	1 (%1,1)
c.143T>C	1 (%1,1)
c.1218A>G	1 (%1,1)
c.533A>G	1 (%1,1)
c.601C>T	1 (%1,1)
c.1238 G>C	1 (%1,1)
c.47_48delCT	1 (%1,1)
TOPLAM	85 (%100)

Ortalama FA düzeyi 4-6 mg/dL aralığında seyreden hastaların ikisinde (%8,0 oranda) c.1208C>T/c.782G>A genotipi saptandı. Diğer saptanan genotipler eşit oranda (%4,0) saptandı (Tablo 4.38).

Tablo 4. 39. Riskli bölgedeki hastalarda saptanan genotiplerin dağılımı.

RİSKLİ BÖLGE (ORT. FA 4-6 mg/dL)	
GENOTİP	SAYI (YÜZDE)
c.1208C>T/c.782G>A	2 (%8,0)
c.1222C>T/c.898G>T	1 (%4,0)
c.1208C>T/c.728G>A	1 (%4,0)
c.631C>A/c.1066-11G>A	1 (%4,0)
c.842C>T/c.898G>T	1 (%4,0)
c.842C>G/c.898G>T	1 (%4,0)
c.1222C>T/c.441+5G>T	1 (%4,0)
c.1162G>A/c.898G>T	1 (%4,0)
c.1169A>G/c.1169A>G	1 (%4,0)
c.688G>A/c.168+5G>A	1 (%4,0)
c.1066-11G>A/c.722G>A	1 (%4,0)
c.638T>C/C.898G>T	1 (%4,0)
c.782G>A/c.168+5G>A	1 (%4,0)
c.1066-11G>A/C.782G>A	1 (%4,0)

Tablo 4. 40. “Devam” Riskli bölgedeki hastalarda saptanan genotiplerin dağılımı.

c.782G>A/c.782G>A	1 (%4,0)
c.266dupC/c.1169A>G	1 (%4,0)
c.1169A>G/c.441+5G>T	1 (%4,0)
c.782G>A/c.533A>G	1 (%4,0)
c.1222C>T/c.706+4 A>T	1 (%4,0)
c.464G>A/c.898G>T/c.1169A>G	1 (%4,0)
c.898G>T/c.169-13T>G	1 (%4,0)
c.1208C>T/C.638T>C	1 (%4,0)
c.1066-11G>A/c.1114A>T	1 (%4,0)
c.638T>C/C.898G>T/c.941C>A	1 (%4,0)
TOPLAM	25 (%100)

Riskli bölgede gruplu hastalarda en sık c.898G>T mutasyonu sekiz kişide (%15,2), ikinci olarak c.782G>A mutasyonu yedi kişide (%13,4), üçüncü olarak ise beş hastada %9,6 oran ile c.1169A>G mutasyonu saptandı (Tablo 4.39).

Tablo 4. 41. Riskli bölgedeki hastalarda saptanan allellerin dağılımı.

RİSKLİ BÖLGE-ORT. FA 4-6 mg/dL- ALLELLER	
ALLELLER	SAYI (YÜZDE)
c.898G>T	8 (%15,3)
c.782G>A	7 (%13,4)
c.1169A>G	5 (%9,6)
c.1208C>T	4 (%7,6)
c.1066-11G>A	4 (%7,6)
c.1222C>T	3 (%5,7)
C.638T>C	3 (%5,7)
c.441+5G>T	2 (%3,8)
c.168+5G>A	2 (%3,8)
c.728G>A	1 (%1,9)
c.631C>A	1 (%1,9)
c.842C>T	1 (%1,9)
c.842C>G	1 (%1,9)

Tablo 4. 42. “Devam” Riskli bölgedeki hastalarda saptanan allellerin dağılımı.

c.1162G>A	1 (%1,9)
c.688G>A	1 (%1,9)
c.722G>A	1 (%1,9)
c.266dupC	1 (%1,9)
c.533A>G	1 (%1,9)
c.706+4 A>T	1 (%1,9)
c.464G>A	1 (%1,9)
c.169-13T>G	1 (%1,9)
c.1114A>T	1 (%1,9)
c.941C>A	1 (%1,9)
TOPLAM	52 (%100)

Ortalama FA düzeyi 6 mg/dL'nin üzerinde olan kötü kontrollü hastalarda c.1066-11G>A/c.1066-11G>A ve c.1222C>T/ c.1222C>T genotip eşit oranda (%8,3 oranları ile) iki kişide saptandı (Tablo 4.40).

Tablo 4. 43. Kötü kontrollü hastalarda genotip dağılımı.

KÖTÜ KONTROL (ORT. FA >6 mg/dL)	
GENOTİP	SAYI (YÜZDE)
c.1066-11G>A/c.1066-11G>A	2 (%8,3)
c.1222C>T/c.1222C>T	2 (%8,3)
c.842C>T/c.842C>T	1 (%4,1)
c.843-5T>C/c.843-5T>C	1 (%4,1)
c.1222C>T/c.168+5G>C	1 (%4,1)
c.592_613del/c.1066-11G>A	1 (%4,1)
c.1066-11G>A/c.842C>T	1 (%4,1)
c.168+5G>C/c.168+5G>C	1 (%4,1)
c.941C>A/c.1222C>T	1 (%4,1)
c.1089_1089delG/c.728G>A	1 (%4,1)
c.473G>A/c.143T>C	1 (%4,1)
c.781C>T/c.782G>A	1 (%4,1)
c.782G>A/c.782G>A	1 (%4,1)

Tablo 4. 44. “Devam” Kötü kontrollü hastalarda genotip dağılımı.

c.1222C>T/c.47_48delCT	1 (%4,1)
c.331C>T/c.331C>T	1 (%4,1)
c.782G>A/ c.168+5G>A	1 (%4,1)
c.143T>C/ c.551delA	1 (%4,1)
c.842C>T/c.1066-11G>A	1 (%4,1)
c.143T>C/c.728G>A	1 (%4,1)
c.782G>A/c.1066-11G>A	1 (%4,1)
c.842C>T/c.165delT	1 (%4,1)
c.638T>C/c.638T>C	1 (%4,1)
TOPLAM	24 (%100)

Kötü kontrol grubundaki hastalarda en sık saptanan allel %19,5 oran ile sekiz kişide c.1066-11G>A mutasyonu, ikinci sırada yedi kişide (%17) c.1222C>T, üçüncü sırada beş kişide (%12,1 oran ile) c.842C>T mutasyonu saptandı (Tablo 4.41).

Tablo 4. 45. Kötü kontrol grubundaki hastalarda allel dağılımı.

KÖTÜ KONTROL-ORT. FA >6 mg/dL-ALLELLER	
ALLEL	SAYI (YÜZDE)
c.1066-11G>A	8 (%17,3)
c.1222C>T	7 (%15,2)
c.842C>T	5 (%10,8)
c.782G>A	5 (%10,8)
c.143T>C	3 (%6,5)
c.168+5G>C	3 (%6,5)
c.843-5T>C	2 (%4,3)
c.638T>C	2 (%4,3)
c.331C>T	2 (%4,3)
c.592_613del	1 (%2,1)

Tablo 4. 46. “Devam” Kötü kontrol grubundaki hastalarda allel dağılımı.

c.941C>A	1 (%2,1)
c.1089delG	1 (%2,1)
c.728G>A	1 (%2,1)
c.473G>A	1 (%2,1)
c.781C>T	1 (%2,1)
c.47_48delCT	1 (%2,1)
c.551delA	1 (%2,1)
c.165delT	1 (%2,1)
TOPLAM	46 (%100)

Ortalama fenilalanin düzeyine göre iyi kontrol ve kötü kontrol grubundaki hastalar karşılaştırıldığında c.782G>A ve c.842C>T allelleri kötü kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazla oranda görüldü ($p<0,05$). İyi kontrol grubunda nispeten sık saptanan allellerden c.1139C>T, c.1208C>T, c.898G>T, c.1169A>G allelleri ise kötü kontrol grubunda hiç saptanmadı (Tablo 4.42).

Tablo 4. 47. Ortalama FA düzeyi gruplarındaki allellerin karşılaştırılması.

	İyi kontrol (ortalama FA<4 mg/dL)	Kötü kontrol (ortalama FA >6 mg/dL)
c.782G>A	2 (%2,3)	5 (%12,1)*
c.842C>T	1 (%1,1)	5 (%12,1)*
c.1139C>T	10 (11,7)	0 (%0)
c.1208C>T	15 (%17,6)	0 (%0)
c.898G>T	8 (%9,4)	0 (%0)
c.1169A>G	4 (%4,7)	0 (%0)

*kötü kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazla saptanan alleller ($p<0,05$).

4.10.4. Genotip İle Tedavi Gruplarının Karşılaştırılması

Serbest diyet ile beslenen hastalarda en sık olarak üç kişide (%6,5) c.1208C>T/c.1208C>T genotipi saptandı. Diğer genotipler benzer oranlarda saptandı (Tablo 4.43).

Tablo 4. 48. Serbest diyet alan hastalarda genotip dağılımı.

SERBEST DİYET ALAN HASTALAR	
GENOTİP	SAYI (YÜZDE)
c.1208C>T/c.1208C>T	3 (%6,5)
c.1139C>T/c.1139C>T	2 (%4,3)
c.1208C>T/c.782G>A	2 (%4,3)
c.1208C>T/c.638T>C	2 (%4,3)
c.1066-11G>A/c.898G>T	2 (%4,3)
c.1208C>T/c.728G>A	2 (%4,3)
c.1139C>T/c.1114A>T	2 (%4,3)
c.1066-11G>A/c.1208 T>C	2 (%4,3)
c.898G>T/c.898G>T	2 (%4,3)
c.1139C>T/c.529G>A	1 (%2,1)
c.1208C>T/c.165T>G	1 (%2,1)
c.1222C>T/c.898G>T	1 (%2,1)
c.266dupC/c.688G>A	1 (%2,1)
c.728G>A/c.1139C>T	1 (%2,1)
c.638T>C/c.1139C>T	1 (%2,1)
c.533A>G/c.533A>G	1 (%2,1)
c.1222C>T/c.1010G>C	1 (%2,1)
c.688G>A/c.688G>A	1 (%2,1)
c.838G>A/c.529G>A	1 (%2,1)
c.1187A>G/c.1187A>G	1 (%2,1)
c.1066-11G>A/c.158G>A	1 (%2,1)
c.842C>T/c.898G>T	1 (%2,1)
c.842C>G/c.898G>T	1 (%2,1)
c.688G>A/c.1238 G>C	1 (%2,1)
c.1162G>A/c.898G>T	1 (%2,1)
c.1208C>T/c.601C>T	1 (%2,1)

Tablo 4. 49. “Devam” Serbest diyet alan hastalarda genotip dağılımı.

c.688G>A/c.168+5G>A	1 (%2,1)
c.1208 T>C/c.898G>T	1 (%2,1)
c.638T>C/c.898G>T	1 (%2,1)
c.1139C>T/c.533A>G	1 (%2,1)
c.1169A>G/c.1169A>G	1 (%2,1)
c.1218A>G/c.601C>T	1 (%2,1)
c.1187A>G/c.916A>G	1 (%2,1)
c.1208C>T/c.158G>A	1 (%2,1)
c.842C>T/c.158G>A	1 (%2,1)
c.1222C>T/c.506G>A	1 (%2,1)
TOPLAM	46 (%100)

Tedavi almayan serbest diyet alan hastalarda en sık görülen allel c.1208C>T 15 hastada (%17,0), ikinci sırada c.898G>T 12 hastada (%13,6), üçüncü olarak c.1139C>T 10 hastada (%11,3) tespit edildi (Tablo 4.44).

Tablo 4. 50. Serbest diyet alan hastalarda allel dağılımı.

SERBEST BESLENEN HASTALAR-ALLELLER	
ALLEL	SAYI (YÜZDE)
c.1208C>T	15 (%17,0)
c.898G>T	12 (%13,6)
c.1139C>T	10 (%11,3)
c.1066-11G>A	5 (%5,6)
c.688G>A	5 (%5,6)
c.638T>C	4 (%4,5)
c.728G>A	3 (%3,4)
c.1187A>G	3 (%3,4)
c.1222C>T	3 (%3,4)
c.533A>G	3 (%3,4)
c.158G>A	3 (%3,4)
c.782G>A	2 (%2,2)
c.1114A>T	2 (%2,2)
c.529G>A	2 (%2,2)

Tablo 4. 51. “Devam” Serbest diyet alan hastalarda allel dağılımı.

c.842C>T	2 (%2,2)
c.601C>T	2 (%2,2)
c.1169A>G	2 (%2,2)
c.165T>G	1 (%1,1)
c.1010G>C	1 (%1,1)
c.838G>A	1 (%1,1)
c.842C>G	1 (%1,1)
c.1238 G>C	1 (%1,1)
c.1162G>A	1 (%1,1)
c.168+5G>A	1 (%1,1)
c.1218A>G	1 (%1,1)
c.916A>G	1 (%1,1)
c.506G>A	1 (%1,1)
TOPLAM	88 (%100)

Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi alan hastalarda en sık görülen genotip üç hastada %9,6 oranla c.782G>A/c.1066-11G>A olduğu saptandı. Diğer genotipler benzer oranlarda görüldü (Tablo 4.45).

Tablo 4. 52. Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi alan hastalarda genotip dağılımı.

DİYET ALAN HASTALAR	
GENOTİP	SAYI (YÜZDE)
c.782G>A/c.1066-11G>A	3 (%9,6)
c.842C>T/c.1066-11G>A	2 (%6,4)
c.782G>A/c.168+5G>A	2 (%6,4)
c.782G>A/c.782G>A	2 (%6,4)
c.1222C>T/c.1222C>T	2 (%6,4)
c.1066-11G>A/c.1066-11G>A	2 (%6,4)
c.638T>C/c.638T>C	1 (%3,2)
c.842C>T/c.165delT	1 (%3,2)
c.143T>C/c.728G>A	1 (%3,2)
c.1222C>T/c.47_48delCT	1 (%3,2)
c.1222C>T/c.441+5G>T	1 (%3,2)
c.331C>T/c.331C>T	1 (%3,2)

Tablo 4. 45. “Devam” Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi alan hastalarda genotip dağılımı.

c.1066-11G>A/c.722G>A	1 (%3,2)
c.1222C>T/c.47_48delCT	1 (%3,2)
c.781C>T/c.782G>A	1 (%3,2)
c.473G>A/c.143T>C	1 (%3,2)
c.1157A>G/c.1157A>G	1 (%3,2)
c.1089_1089delG/c.728G>A	1 (%3,2)
c.464G>A/c.898G>T/ c.1169A>G	1 (%3,2)
c.168+5G>C/c.168+5G>C	1 (%3,2)
c.592_613del/c.1066-11G>A	1 (%3,2)
c.1222C>T/c.168+5G>C	1 (%3,2)
c.898G>T/c.169-13T>G/ c.969A>G	1 (%3,2)
c.843-5T>C/c.843-5T>C	1 (%3,2)
TOPLAM	31 (%100)

Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi alan hastalarda en sık görülen allel 11 hastada (%17,1) saptanan c.1066-11G>A alleli idi. İkinci olarak 10 hastada (%15,6) hastada c.782G>A alleli, üçüncü sırada sekiz hastada (%12,5) c.1222C>T alleli idi (Tablo 4.46).

Tablo 4. 53. Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi alan hastalarda allel dağılımı.

DİYET ALAN HASTALAR-ALLELLER	
ALLEL	SAYI (YÜZDE)
c.1066-11G>A	11 (%17,1)
c.782G>A	10 (%15,6)
c.1222C>T	8 (%12,5)
c.842C>T	3 (%4,6)
c.168+5G>C	3 (%4,6)
c.168+5G>A	2 (%3,1)
c.638T>C	2 (%3,1)
c.143T>C	2 (%3,1)
c.728G>A	2 (%3,1)
c.47_48delCT	2 (%3,1)
c.331C>T	2 (%3,1)
c.1157A>G	2 (%3,1)

Tablo 4. 54. “Devam” Fenilalanininden kısıtlı diyet tedavisi alan hastalarda allel dağılımı.

c.898G>T	2 (%3,1)
c.843-5T>C	2 (%3,1)
c.165delT	1 (%1,5)
c.441+5G>T	1 (%1,5)
c.722G>A	1 (%1,5)
c.781C>T	1 (%1,5)
c.473G>A	1 (%1,5)
c.1089_1089delG	1 (%1,5)
c.464G>A	1 (%1,5)
c.1169A>G	1 (%1,5)
c.592_613del	1 (%1,5)
c.169-13T>G	1 (%1,5)
c.969A>G	1 (%1,5)
TOPLAM	64 (%100)

BH4 tedavisi alan hastalarda en sık görülen genotip c.266dupC/c.1169A>G genotipi üç hastada (%18,7) saptandı. Diğer tüm genotipler eşit oranda birer hastada saptandı (Tablo 4.47).

Tablo 4. 55. BH4 tedavisi alan hastalarda genotip dağılımı.

BH4 TEDAVİSİ HASTALAR	
GENOTİP	SAYI (YÜZDE)
c.266dupC/c.1169A>G	3 (%18,7)
c.1222C>T/c.529G>A	1 (%6,2)
c.631C>A/c.1066-11G>A	1 (%6,2)
c.1208T>C/c.1222C>T	1 (%6,2)
c.143T>C/c.551delA	1 (%6,2)
c.1169A>G/c.1169A>G	1 (%6,2)
c.941C>A/c.1222C>T	1 (%6,2)
c.143T>C/c.916A>G	1 (%6,2)
c.1169A>G/c.441+5G>T	1 (%6,2)
c.782G>A/c.533A>G	1 (%6,2)
c.1222C>T/c.706+4 A>T	1 (%6,2)
c.1066-11G>A/c.1114A>T	1 (%6,2)
c.638T>C/c.898G>T	1 (%6,2)
c.782G>A/c.898G>T	1 (%6,2)
TOPLAM	16 (%100)

BH4 tedavisi alan hastalarda en sık c.1169A>G alleli %18,7 oranla altı hastada tespit edildi. İkinci sırada c.1222C>T alleli dört hastada (%12,5), üçüncü sırada c.266dupC alleli üç hastada (%9,3) saptandı (Tablo 4.48).

Tablo 4. 56. BH4 tedavisi alan hastalarda allel dağılımı.

BH4 TEDAVİSİ ALANLAR-ALLELLER	
ALLEL	SAYI (YÜZDE)
c.1169A>G	6 (%18,7)
c.1222C>T	4 (%12,5)
c.266dupC	3 (%9,3)
c.1066-11G>A	2 (%6,2)
c.143T>C	2 (%6,2)
c.782G>A	2 (%6,2)
c.898G>T	2 (%6,2)
c.529G>A	1 (%3,1)
c.631C>A	1 (%3,1)

Tablo 4. 8. “Devam” BH4 tedavisi alan hastalarda allel dağılımı.

c.1208T>C	1 (%3,1)
c.551delA	1 (%3,1)
c.941C>A	1 (%3,1)
c.916A>G	1 (%3,1)
c.441+5G>T	1 (%3,1)
c.533A>G	1 (%3,1)
c.706+4 A>T	1 (%3,1)
c.1114A>T	1 (%3,1)
c.638T>C	1 (%3,1)
TOPLAM	32 (%100)

BH4 yükleme testine yanıtı ve yanıtı olmayan alleller hesaplandı. BH4 testine yanıtı grupta en sık görülen allel c.1169A>G (n=8, %21,6) olarak tespit edilirken, yanıtı olmayan grupta en sık c.782G>A (n=5, %27,7) alleli tespit edildi (Tablo 5.49).

Tablo 4. 57. BH4 testine yanıtı olup en sık saptanan alleller.

BH4 testine yanıtı alleller	Sayı (yüzde)
c.1169A>G	8 (%21,6)
c.1066-11G>A	3 (%8,1)
c.1222C>T	3 (%8,1)
c.266dupC	3 (%8,1)

c.1222 C>T alleli her iki grupta da benzer oranlarda olduğu görüldü (Tablo 4.50).

Tablo 4. 58. BH4 testine yanıtı olmayan en sık saptanan alleller.

BH4 testine yanıtı olmayan alleller	Sayı (yüzde)
c.782G>A	5 (%27,7)
c.47_48delCTinsAA	2 (%11,1)
c.1222C>T	2 (%11,1)
c.331C>T	2 (%11,1)

Diyet tedavisi alan ve BH4 tedavisi alan hastalar karşılaştırıldığında c.1169A>G alleli BH4 tedavisi alan grupta anlamlı olarak diyet grubundaki hastalara

göre daha fazla saptandı. Bununla birlikte c.1066-11G>A alleli diyet tedavisi alan grupta daha sık gibi gözükse de BH4 tedavisi alan gruba göre anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Her iki grupta ayrı ayrı sık görülen alleller için iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4.51).

Tablo 4. 59.Diyet tedavisi alanlar ile BH4 tedavisi alanlar arasında allellerin karşılaştırılması.

	Diyet tedavisi alanlar	BH4 tedavisi alanlar
c.1169A>G	1 (% 1,5)	6 (%18,7)*
c.1222C>T	8 (% 12,5)	4 (% 12,5)
c.1066-11G>A	11 (% 17,1)	2 (%6,2)
c.782G>A	10 (% 15,6)	2 (%6,2)

*BH4 tedavisi ve diyet tedavisi alan gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan allel (p<0,05).

5. TARTIŞMA

Doğumsal metabolik hastalıklar akraba evliliğinin nispeten sık görüldüğü ülkemizde önemli bir hastalık grubunu oluşturur. Geri dönüşü olmayan zeka geriliğinin en önemli sebeplerinden biri olan FKÜ hastalığı ülkemizde yaygın görülen, otozomal resesif geçişli, doğumsal metabolik hastalıklardandır. Sağlık bakanlığı tarafından başlatılan ulusal tarama programı ile hafif klinikler dahi saptanabilmektedir. Bu sayede izlem sürecinde gelişebilecek bir çok semptom ve bulgu öngörülebilme ve büyük ölçüde önlenmektedir.

Fenilketonüri hastalarında saptanan genetik analizlerin verileri günümüzde birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalar ile İnsan Gen Mutasyonu veri tabanında (HGMD) veriler artmakta, yeni mutasyonlar eklenmektedir. *PAH* genotipi, FKÜ'nün fenotipini belirleyen ana faktördür. Bununla birlikte günümüzde otozomal resesif hastalıklar için tek gen-tek hastalık kavramı görüşü değişmektedir. Aynı genotipe sahip hastalar farklı fenotipe sahip olabilir. Hücre içi proteinlerin rol aldığı yollar arası karmaşık ilişkiler ve pek çok epigenetik faktörler nedeni ile otozomal resesif kalıtılan metabolik hastalıklarda genotip fenotip ilişkisinin doğrusal bir ilişki şeklinde kurulması mümkün olmayabilir. Bunun yanında saptanan genetik mutasyonlar ile elde edilen demografik veriler ile fenotip korelasyonunun kurulabilmesi, bu sayede hastaların tanı, tedavi ve izlem sürecinde öngörülerin artarak hastaların yönetiminde en doğru protokolün oluşturulması ve güncellenmesinde yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızda *PAH* gen analizi ile HFA ve FKÜ tanıları doğrulanmış hastalarımızın genotipleri, demografik verileri, tanı kan FA düzeyleri, izlemindeki ortalama kan fenilalanin düzeyleri, tedavileri ve tedaviye yanıtları ortalama kan fenilalanin düzeyleri ile birlikte retrospektif olarak değerlendirilerek genotip-fenotip ilişkisinin kurulması ve özellikle bölgemizdeki genetik profilin belirlenerek ülkemiz için FKÜ veri tabanı oluşturulmasına katkı sağlanabilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda tüm hastalarda birleşik heterozigot ya da homozigot daha önceden tanımlanmış mutasyonlar saptandı. Kalan 14 hastanın genetik verileri henüz sonuçlanmadığından sadece demografik verileri değerlendirildi. Yenidoğan taramaları ile hastanemize yönlendirilen *PAH* gen analizinde mutasyon saptanmayan, izleminde DHPR eksikliği saptanan bir hasta çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalarımızın %53,7'si kız, %46,3'ü erkek olarak saptandı, kız hastaların oranının daha yüksek olduğu görüldü (Bkz. Tablo 4.1).

Çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın büyük çoğunluğunun (%81,5) yenidoğan döneminde başvurduğu ve tanı aldığı, %16,7'sinin süt çocuğu döneminde, sadece iki (%1,9) hastanın ise çocukluk döneminde başvurup tanı aldığı görüldü (Bkz. Tablo 4.2). Adölesan ve erişkin dönemde tanı alan hastamız yoktu. Görüldüğü üzere hastaların neredeyse tamamı yenidoğan ya da süt çocukluğu döneminde tanı almıştır. Bununla birlikte 108 hastanın 94'ü topuk kanı taraması ile yönlendirilen hastalardı. Hastaların başvuru anı yaşlarının ortanca değeri 15 gün olarak saptandı. En erken 6. gün, en geç 5 yaşında başvurduğu görüldü. Bu sonuçlar ülkemizde Hacettepe Üniversitesi öncülüğünde başlatılan ve 2006 yılında Sağlık Bakanlığı'na devredilen yenidoğan tarama programının oldukça etkin uygulandığını, bu sayede fenilketonüri ya da hiperfenilalaninemi hastalarının tamamına yakınının gecikmeden, kolaylıkla tespit edilebildiğini göstermektedir. Ülkemizde topuk kanı taraması yapılan yenidoğan sayısının 2002 yılında yaklaşık 800 bin civarında iken 2010 yılında 2 milyona yakın olduğu gösterilmiştir (69). Hastaların çocukluk dönemine kalmadan tanı almış olması zeka geriliğinden nöbete kadar bir çok önemli ve geri dönüşümsüz sorunların engellenmesini sağlamaktadır.

Bulduğumuz ilde takip edilen ve çevre illerden başvurup takibe alınan hastaların olması ile çalışmamızda bölgemizin verilerinin de ortaya konulması amaçlandı. Hastalar kayıtlı oldukları illere göre değerlendirildiğinde 108 hastanın neredeyse yarısı [%45,4 (n=49)] Eskişehir ilinden başvurmuştu. İkinci sırada 20 hasta ile (%18,5) Kütahya'dan, üçüncü sırada ise 16 hasta (%14,8) ile Afyonkarahisar'dan başvuru olduğu görüldü (Bkz. Tablo 4.5).

Hastaların akrabalık ve aile öyküleri incelendiğinde 108 hastadan 77'sinde (%71,3) ebeveynler arasında akrabalık yokken, %28,7'sinde ebeveynler arasında akrabalık mevcut olup bunların %61,2'sinde 1. dereceden akrabalık olduğu tespit edildi (Bkz. Tablo 4.3). Bununla birlikte çalışmamızdaki 108 hastadan 86'sında (%79,6) aile öyküsü yokken, 22 (%20,4) hastada aile öyküsü saptandı. 1995 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde yenidoğanlarda Guthrie taraması ile hiperfenilalaninemi saptanan hastaların değerlendirildiği çalışmada, hastalarının ebeveynleri arasında akraba evliliği oranları %45,7 olarak rapor edilmiş, bunların

%30,9'u 1. derece akraba evliliklerini oluşturmuştur (39). Bununla birlikte 2010 yılında yapılan başka bir çalışma da 588 HFA hastası analiz edilmiş, %46 oranında akraba evliliği saptanmış, %29'u 1. derece akraba evliliği olduğu bildirilmiştir (70). 2012 yılında Çukurova bölgesinde yapılan bir tez çalışmasında FKÜ hastalarının ebeveynleri arasında akrabalık %56 oranında saptanmış, bu hastaların da %48'inde ebeveynleri arasında 2. derece akrabalık olduğu görülmüştür (71). 1988 yılında yapılan bir çalışmada Eskişehir'deki akraba evliliği sıklığı %16,8 olarak rapor edilmiştir (72). Buna göre çalışmamızda Eskişehir ilinde akraba evliliği sıklığının nispeten arttığı ancak ülke geneline göre kıyaslandığında halen daha düşük oranda olduğu görülmüştür. Hastalarımızın da neredeyse yarısının Eskişehir ili içerisinde başvurmuş olması çalışmamızdaki akraba evliliği sıklığının daha düşük oranda saptanmasının nedeni olabileceğini düşündürmüştür. Akraba evliliği sıklığının şehirlere/sosyoekonomik düzeye göre değişken olması göz önünde bulundurulması gerekir. Bununla birlikte diğer çalışmalar ile benzer şekilde çalışmamızda da akraba evliliği saptanan hastaların yarısından fazlasının (%61,3, n=19/31) 1. derece akraba olması kalıtsal metabolik hastalıkların hemen hemen tümünde olduğu gibi fenilketonüride de 1. derece akrabalığın önemli bir risk faktörü olduğunu bir kez daha göstermektedir.

Hastaların fenotiplerinin belirlenmesinde Camp ve arkadaşlarının önerdiği şekilde başvuru anındaki kan FA düzeyleri kriter olarak alınmıştır (37). Çalışmamızda fenotip olarak en büyük grubu %51,8 oran ile tedavi gerektirmeyen HFA grubunun oluşturduğu, bunu %25,9 oran ile klasik FKÜ'nün izlediği görülmüştür. Hastaların %10,1'i hafif HFA-gri zon grubunda, %8,3'ü orta FKÜ ve %3,7'si hafif FKÜ grubunda saptanmıştır. Hastalarımızın yarısından fazlasını oluşturan tedavi gerektirmeyen HFA grubunun yenidoğan döneminde başvuru oranının %60,2 olduğu görüldü. Hafif HFA-gri zon ve tedavi gerektirmeyen HFA fenotipindeki hastaların %71,5'i yenidoğan döneminde tanı almıştı. Hastalarımızın %87'sinin ulusal yenidoğan tarama programı ile tanı almıştır. Tarama testlerinin yaygınlaşması ve ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesi ile birlikte daha düşük düzeyde kan FA yüksekliği olan hastalar da topuk kanı taraması ile tespit edilebilmektedir. Bunun sonucunda ülkemizde yalnızca klasik FKÜ değil hafif fenotiplerin görülme sıklığının da yüksek bir orana sahip olmaya başlamıştır. 2019 yılında USA'da

yapılan 517 hastanın dahil edildiği, 367'sinin *PAH* gen analizinin yapıldığı bir çalışmada klasik FKÜ % 43, orta FKÜ %22, hafif FKÜ %7, hafif HFA-gri bölge %4 ve tedavi gerektirmeyen hafif HFA %23 oranlarında saptanmıştır (73). Ülkemizden yapılan bir tez çalışmasında fenotip olarak en büyük grubu %36.8 ile tedavi gerektirmeyen HFA grubunun oluşturduğu, bunu %30.1 ile klasik FKÜ'nun izlediği daha sonra %14.2 ile HFA-gri bölge grubu, %11.5 ile hafif FKÜ ve %7.2 ile orta derecede FKÜ tiplerinin izlediği bildirilmiştir (9). İsviçre'den yapılan bir çalışmada benzer şekilde hafif fenotiplerin sıklığının giderek arttığı görülmüştür (74). Çin'de 2005 yılında yapılan bir çalışmada aralarında akrabalık olmayan 175 hastanın 152'si (%86,8) klasik FKÜ olarak raporlanmış (75). Buna karşın yine Çin'de 2018 yılında klasik FKÜ %50,8 oran ile raporlanmış fakat akrabalık belirtilmemiştir (76). Bu çalışmalara kıyasla ülkemizde klasik FKÜ fenotipini oran olarak daha azdır ve hafif fenotipler hastaların daha büyük bir kısmını oluşturur. Çalışmamızda akraba evliliği oranlarının nispeten daha düşük olması sonucu klasik FKÜ'e sebep olan homozigot mutasyonların daha az, hafif kliniğe sebep olan birleşik heterozigot mutasyonların daha fazla saptanmasına neden olmuştur. Ayrıca ulusal yenidoğan tarama programının ülke çapında yaygınlaşmasıyla birlikte hafif fenotiplerin neredeyse tamamına yakınının tarama sayesinde takibe girmesi bu durumu açıklamaktadır. Ayrıca günümüzde gelişen teknoloji ile birlikte hafif fenotiplerle sonuçlanan mutasyonların ileri moleküler analizler ile tespit edilebilirliği artmıştır.

Çalışmamızda adölesan ve yetişkin dönemde tanı alan hasta olmaması, çocukluk döneminde ise iki hastaya tanı konulması nedeni ile sadece yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde başvuran hastaların fenotipleri karşılaştırıldı. Yenidoğanlarda tedavi gerektirmeyen HFA fenotipinin anlamlı olarak yüksek oranda saptandığı görüldü. Buna karşın süt çocukluğu dönemindeki başvurularda ise anlamlı olarak klasik FKÜ fenotipinin yüksek oranda saptandığı görüldü. Yenidoğan taraması çeşitli sebeplerle geç yapılan/yapılamayan ya da ailelerin metabolizma merkezlerine geç başvurusu, olgularda beklenildiği gibi fenilalanin düzeyinin daha da yükseldiği sırada tanı almasına sebep olmuş olabilir.

Hastaların başvuru anı yaşlarına baktığımızda ise ortanca değer 15 gündü. En erken 6. gün, en geç 5 yaşında başvurulduğu görülmüştü. Ulusal tarama programından, örnek alımından sonra pozitif vakaların hastanemize ulaşma süresi

ortalama 18,2 gündü (minimum 6 gün, maksimum 60 gün). Özellikle son yıllardaki başvuru yaşları dikkate alındığında bu durum tarama testlerinin ülke çapında yaygınlaşmasıyla birlikte testlerin erken sonuçlanması ve hastaların da daha erken yönlendirilmeleri sonucu olabilir.

Fakat bununla birlikte ülkemizde 2017 yılında yapılan bir araştırmada ailelerin %34'ünün topuk kanı taraması hakkında hiç bilgisi olmadığı, %54,7'sinin topuk kanı taraması ile hangi hastalıkların tarandığını bilmediği, %62'sinin ise topuk kanı ile Fenilketonüri hastalığının tarandığını bilmediği raporlanmıştır (77). Bu sonuçlara göre uygun yöntemle topuk kanı örneğinin alımı ve ebeveynlerin yenidoğana yapılan tarama testleri konusunda yeterince bilgilendirerek bilinçlendirilmesi tanıda gecikmelerin önlenmesi açısından vurgulanmalıdır. Bu konuda sağlık ekibi içerisinde ebe ve hemşireler bu bilgilendirmeyi yapması gereken ilk akla gelen meslek gruplarıdır. Ebe ve hemşireler hem doğum öncesi hem de doğum sonrası dönemde anneye gerekli bilgilendirmeleri yapmak konusunda daha çok bilinçlendirilmelidir.

Erken tanı, tedaviye erken başlanması ve bebeklik döneminde fenilalanin düzeyinin yakından ve dikkatli izlenmesi konusunda genel bir fikir birliği olmasına rağmen hedef fenilalanin düzeyi hakkında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Avrupa ülkelerinde hastaların takibindeki hedef kan fenilalanin düzeyleri arasında tutarsızlık olduğu, bir çok farklı ülkenin farklı yaş gruplarındaki hedef kan fenilalanin düzeyinin farklı sınırlarda olduğu görülmüştür (Tablo 5.1) (16). En son 2017 yılında yayınlanan Avrupa fenilketonüri kılavuzuna göre hedef FA seviyeleri 12 yaşına kadar 120-360 $\mu\text{mol/L}$, 12 yaşından sonra 120-600 $\mu\text{mol/L}$ olmalıdır (78).

Tablo 5. 1. Yaş grubuna göre farklı ülkelerde fenilketonüri tedavisi için önerilen hedef kan fenilalanin konsantrasyonları ($\mu\text{mol/L}$).

	<2 yaş	2-6 yaş	7-9 yaş	10-12 yaş	13-15 yaş	>16 yaş
Avusturalya	100-350	100-350	100-350	100-450	100-450	100-450
Danimarka	120-300	120-400	120-600	120-700	120-900	120-900
Japonya	120-240	120-360	180-360	180-480	180-600	180-900
Hollanda	120-360	120-360	120-360	120-360	120-600	120-600
Almanya	40-240	40-240	40-240	40-900	40-900	40-1200
Fransa	120-300	120-300	120-300	120-600	120-900	120-1200
USA	120-360	120-360	120-360	120-360	120-600	120-900

Çalışmamızda hastaların ortalama fenilalanin düzeylerini hesaplayarak <4 mg/dL (<240 $\mu\text{mol/L}$)'nin altında iyi kontrol grubu, 4-6 mg/dL (240-360 $\mu\text{mol/L}$) arasını riskli bölge, >6 mg/dL (>360 $\mu\text{mol/L}$) üzerini kötü kontrol grubu olarak sınıflandırdı. Takip ettiğimiz hastalarımızın yaklaşık yarısının (%45,3) iyi kontrollü, %27,7'si kötü kontrollü olduğu yani hastaların yaklaşık dörtte üçünün iyi kontrol ve riskli bölgede olduğu görüldü (Bkz. Tablo 4.10). 1994-2000 yılları arasında yapılan İngiltere'den üç merkez ve Avusturalya'dan bir merkezin katıldığı bir çalışmaya dahil edilen dört yaşından küçük çocukların %30'unun kan fenilalanin düzeylerinin istenilenin üzerinde olduğu saptanmış, bununla birlikte 15-19 yaş arasında bu oranın %80'e ulaştığı saptanmıştır (79). Walter ve arkadaşlarının yaptığı İngiliz-Avustralya ortak çalışmasında 10 yaşından sonra vakaların %50-80'inde kan FA düzeylerinin istenilen aralıktan yüksek olduğu (>6 mg/dl) saptanmıştır (79). Ülkemizde yakın zamanda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden yapılan bir tez çalışmasında hastaların %30'unda çalışmamızla benzer şekilde ortanca FA düzeyi 6mg/dl üzerinde saptanmıştır (9). Çalışmamızda bu oranın çok daha düşük olması, hastalığın kontrolü ve yönetiminin ülkemizde çok daha iyi durumda olduğunu göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda kan beyin bariyerinde büyük nötral aminoasitlerin taşınması açısından 200 $\mu\text{mol/L}$ 'lik kan fenilalanin düzeyinde taşıyıcı proteinin doyumluğa ulaştığı gösterilmiştir (80). Huijbregts ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı bir çalışmada ise 1 aylıktan itibaren tedavi alan 7-14 yaş arası hastaların

fenilalanin düzeyi 360 $\mu\text{mol/L}$ 'ün üzerinde olan hasta grubu ile 360 $\mu\text{mol/L}$ 'ün altında olan kontrol grubu ile karşılaştırmasında anlamlı düzeyde nörobilişsel etkilenmenin olduğunu göstermiştir (81).

Hastaların tedavi çeşitleri (serbest diyet, BH4 tedavisi, fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi) ile ortalama fenilalanin düzeyini karşılaştırdığımızda beklenildiği gibi serbest diyet alan hasta grubunun çok büyük bir kısmı (%79,5) iyi kontrol grubunda iken geri kalanı riskli bölgedeydi, hiçbiri kötü kontrol grubunda saptanmadı. Bunun yanında fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi alan hastaların anlamlı olarak kötü kontrol grubunda (%66,7, n=28/42) daha fazla olduğunu saptandı. Kötü kontrol grubunda anlamlı olarak en az bulunan grup BH4 tedavisi alan hasta grubu idi. BH4 tedavisi alan hasta grubunun yaklaşık yarısı (%52,9) riskli bölge grubunda, %35,2'si, iyi kontrol grubunda saptandı (Bkz. Tablo 4.15). Çalışmamızda ek olarak kötü kontrol grubunda olan 30 hastanın ortalama yaşları 15,6 yaş, en küçük 4 yaş, en büyük hasta 34 yaşında saptanmıştı. Yani adölesan dönemde hastaların fenilalanin düzeylerinin kontrollerinin iyi olmadığı görülmüştü. Sonuç olarak izlem süresi arttıkça hastaların daha fazla kötü kontrol grubunda yer aldığını saptadık. Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi FKÜ'de de diyetle yani tedaviye uyum konusunda zorluklar yaşanmaktadır. ABD'de yapılan bir araştırmaya göre dokuz yaşına kadar çocuklarda kan fenilalanin düzeyinin %25 oranında hedef aralığının üzerinde olduğu, 10-14 yaş grubunda bu oranın %50'ye kadar, 15-19 yaş grubunda ise %75'e kadar yükseldiği gösterilmiştir. Bununla birlikte ergenlik döneminde diyetle uyumsuz devam eden hastaların yetişkinlik döneminde tedaviye uyum gösterdikleri bildirilmiştir (59). Diyet kontrolü ile ortalama fenilalanin düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada; ortalama fenilalanin düzeylerinin hastaların %29'unda 500 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde, %2'sinde 1000 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olduğu yani hastaların toplam %31'inin fenilalanin düzeyi ortalaması 500 $\mu\text{mol/L}$ 'nin (>8,3mg/dL) üzerinde olduğu görülmüştür (82). Çalışmamızda da 6 mg/dL'nin üzerindeki kötü kontrollü hastaların çok büyük bir çoğunluğunun diyet tedavisi alan hastalardan oluşması ve ortalama yaşlarının adölesan dönemde saptanması benzer bir sonuç olarak karşımıza çıkmıştır. Hastaların tamamlamayı beslenmeye geçiş ve adölesan dönemlerinde fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisine uyumlarındaki zorlukların, ciddi bir sorun teşkil ettiği uzun süreden beri

bilinmektedir. Bu konuda hastaların, ailelerinin ve takip edildiği merkezlerin çok daha dikkatli olması gerektiği vurgulanmalıdır.

Çalışmamızda BH4 testi yapılan 27 hastadan yanıtı olan 19 hastanın çok büyük çoğunluğu (%84,2) hafif fenotiplerden, yanıtı olmayan sekiz hastayı ise benzer oranlarda klasik FKÜ, orta ve hafif FKÜ grupları oluşturuyordu (Bkz. Tablo 5.16). Test uygulanan hastalardan 10'u tanı anındaki FA düzeylerine göre tedavi gerektirmeyen hafif HFA fenotipinde saptanmış olmasına rağmen izlemlerinde özellikle tamamlayıcı beslenmeye geçiş dönemlerinde kan fenilalanin düzeylerinin tekrarlayan testlerde 6 mg/dL'nin üzerinde seyrettiği, yani gri zon fenotipine kaydığı görüldüğü için BH4 yükleme testi yapılarak yanıtı olanlara BH4 tedavisi başlandı. Bu 10 hastanın ikisinin test sonrası başlanan BH4 tedavisi, izlemde kesildikten sonra fenilalanin düzeyleri 6 mg/dL'nin altında seyrettiğinden tedavisiz izlemine devam edildi. Serbest diyet ile takip edilen hastaların izlemlerinde kan FA değerleri yükselme eğilimi saptanırsa, FA'den kısıtlı diyetle geçilmeden önce BH4 yanıtı özellikle akla gelmelidir. Sonuç olarak çalışmamıza dahil edilen hafif fenotipe sahip hastalar BH4 testine daha fazla yanıtı veren, orta ve klasik FKÜ fenotipindeki hastaların yanıtı oranlarının daha fazla olduğu görüldü. BH4 tedavisine direnç geliştiren hastamız yoktu. 2007 yılında yayınlanan, Türkiye'nin de içinde yer aldığı sekiz merkezli, bir hafta-yedi yaş aralığında 557 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 2000-2006 yılları arasındaki FKÜ hastalarına BH4 testi yapılmış, sonuçlarına bakıldığında hafif HFA fenotipinde yanıt %79-83 arasında iken hafif FKÜ fenotipinde %49-60, klasik FKÜ fenotipinde ise %7-10 aralığında olduğu saptanmıştır (83). Türkiye'den yapılan 20 hastanın değerlendirmeye alındığı bir başka çalışmada %60 oranında BH4 yanıtı olduğu, çalışmadaki tüm hafif HFA ve hafif FKÜ hastalarının %55'inin BH4 yanıtı olduğu, orta FKÜ olan yedi hastanın ikisinin kısmi yanıtı olduğu tespit edilmiştir (84). 2000 yılında yapılan bir başka çalışmada bir gün-17 yaş aralığındaki 38 hastadan hafif HFA ve hafif FKÜ fenotipinde olan 31 hastanın %87'sinde BH4 yanıtı alınmışken, klasik FKÜ fenotipinde olan yedi hastanın hiç birinde BH4 yanıtı alınmadığı saptanmıştır (55). Çalışmamızdaki BH4 yükleme testi sonuçlarının literatür ile benzer sonuçlar gösterdiğini, klasik ve orta FKÜ fenotipini saptadığımız hastalarda BH4 yanıtının yeterli olmadığı gördük. BH4 yanıtı 10 hastamız dikkate alındığında tedavi

gerektirmeyen hafif HFA hastaları anne sütüne oranla protein içeriğinin daha zenginleştiği tamamlayıcı beslenmeye geçiş dönemlerinde daha yakından takip edilmelidir. Diyet tedavisi ile kontrolün zor olduğu da göz önünde bulundurulursa bu fenotipteki hastaların yönetimlerinin kolay olmayacağı ve dikkatli izlenmesi gerektiği bir kez daha vurgulanmalıdır.

Hastaların ortalama fenilalanin düzeylerine ile fenotip gruplarını değerlendirildiğinde kötü kontrol grubunda, klasik FKÜ hasta grubunun anlamlı olarak yüksek oranda (%80, n=24/28) olduğunu gördük. Beklenildiği gibi tedavi gerektirmeyen hafif HFA grubunun çoğunluğu (%76,3) iyi kontrol grubunda, %23,6'sı ise riskli bölgede idi. Hafif HFA-gri zon grubundaki hastaların yaklaşık %58,3'ü riskli bölgede, geri kalanı benzer oranlarda iyi kontrol ve kötü kontrol gruplarında idi (Bkz. Tablo 4.17). Bu duruma daha önce de bahsettiğimiz diyet tedavisinin zorlukları ve BH4 tedavisine yanıtın hafif fenotiplerde fazla olup şiddetli fenotiplerde çok düşük oranlarda olmasının yol açtığını düşünmekteyiz.

Genotip-Fenotip Değerlendirmesi

Çalışmamızda genetik mutasyonu tespit edilen 94 hastada 47 farklı allel 71 farklı genotip saptandı. Tüm mutasyonlar veri tabanında daha önceden tanımlanmış mutasyonlardı. Bu mutasyonların büyük bir kısmını (%74,5) birleşik heterozigot mutasyonlar oluşturuyordu (Bkz. Tablo 4.18). Hastaların üçünde diğerlerinden farklı olarak üç farklı allel saptandı. Hastalarımızda en sık görülen mutasyonlar c.1208C>T (p.Ala403Val), c.898G>T (p.Ala300Ser), c.1066-11G>A (kırılma) sırasıyla %9,9, %9,4, %9,4 oranları ile tespit edildi (Bkz. Tablo 5.23). En sık görülen genotipler ise eşit oranda (n=3, %3,19) c.1208C>T/c.1208C>T, c.1066-11G>A/C.782G>A, c.266dupC/c.1169A>G genotipleri idi (Bkz. Tablo 4.24).

Çalışmamızda mutasyonlar ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) varyant klasifikasyonu kullanılarak sınıflandırıldı. Mutasyonların büyük bir bölümünü missense (yanlış anlamlı) mutasyonlar (%68) oluşturuyordu. Anlamsız (nonsense) mutasyon %4,2, çerçeve kayması (frameshift) %10,6, kırılma (splice varyant) %14,8, eş anlamlı (synonymous) mutasyon %2 oranda saptandı (Bkz. Tablo 5.19). Bueno ve arkadaşlarının İspanya'da 147 FKÜ tanılı hastada

yaptığı çalışmada missense mutasyon oranı %69.2 olarak bildirilmiştir (85). Bu oranların literatür ile hemen hemen benzer olduğunu gördük (86-88). Tüm mutasyonların 40'ı (%85,1) patojenik, dördü (%8,5) olası patojenik, üçü (%6,4) klinik önemi bilinmeyen olarak tespit edildi, literatür ile benzer oranlarda olduğu görüldü (89). Klinik önemi bilinmeyen [(c.706+4A>T(kırılma), c.843-5T>C(kırılma), c.969A>G(p.Thr323=)] üç mutasyondan c.969A>G (p.Thr323=) mutasyonuna sahip olan hasta ek olarak bir patojenik, bir de olası patojenik sınıflamasındaki mutasyonlara da sahipti ve hafif HFA-gri zon fenotipinde idi. c.706+4A>T (kırılma) mutasyonuna sahip hasta bir başka patojenik mutasyon ile birleşik heterozigot genotipi oluşturmuştu. Bu hasta tedavi gerektirmeyen hafif HFA fenotipinde iken izlemde tamamlayıcı gıdaya geçiş döneminde fenilalanin düzeyleri artması üzerine BH4 yükleme testine yanıtı olduğu için BH4 tedavisi ile izlenen hastalardan idi. İlginç olarak homozigot c.843-5T>C (kırılma), mutasyonu sahip ve klinik önemi belirsiz olarak saptanan hasta ise klasik FKÜ fenotipinde olup ortalama fenilalanin düzeyi 18 mg/dL olarak kötü kontrol grubunda idi. Bu hastanın ilköğretim dönemine kadar iyi ya da riskli kontrol grubunda seyrettiği, takibinde ise yüksek risk grubunda olduğu görüldü. Nöromotor gelişimi yaşlıları ile uyumlu ancak okul başarısı orta düzeyde idi.

Klinik önemi belirsiz (VUS) olarak saptanan bu varyantlar [(c.706+4A>T (kırılma), c.843-5T>C (kırılma), c.969A>G (p.Thr323=)] nadir varyantlar olması, daha önce çok sayıda hastada bildirilmemiş olması, ileri düzeyde fonksiyonel (in vitro enzim vs.) çalışmalar yapılmamış olması nedeni ile güncel klasifikasyon kriterlerinde VUS olarak sınıflandırıldığını düşünebiliriz. Bu tip çalışmaların tamamlanması, hasta veri tabanlarında benzer varyanta sahip hastaların bildirimlerinin artması ile bu sınıflamalarda patojenite lehine değişkenlik gösterebilecektir.

Hastaların üçünde diğerlerinden farklı olarak üç farklı allel saptandı. Bunlar; c.464G>A/c.898G>T/c.1169A>G, c.638T>C/c.898G>T/ c.941C>A, c.898G>T/c.169-13T>G/c.969A>G genotipleri idi ve üçüde hafif HFA-gri zon fenotipinde idiler.

Hastaların mutasyon profillerine baktığımızda homozigot yanlış anlamlı mutasyonların tedavi gerektirmeyen HFA fenotipinde anlamlı olarak daha fazla

oranda (n=42/57, %73.7), yanlış anlamlı/kırılma genotipindeki hastaların anlamlı oranda (n=20/36, %55.5) klasik FKÜ fenotipinde, kırılma/kırılma genotipindeki üç (%100) hastanın da klasik FKÜ fenotipindeki grupta olduğunu gördük (Bkz. Tablo 4.21). İran'da 2018 yılında %18'i Türk kökenli hastalarında katıldığı 635 hastanın değerlendirildiği bir kohort çalışmasında da benzer şekilde yanlış anlamlı mutasyonların anlamlı oranda kırılma ve anlamsız mutasyonlara göre düşük kan fenilalanin düzeyleri ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (89). Ülkemizden yapılan başka bir çalışmada ise tedavi gerektirmeyen serbest diyet alan ve gri bölge fenotipinde olan hafif HFA vakalarının tamamına yakınında yanlış anlamlı mutasyonlar bulunmaktaydı (sırasıyla %98.4 ve %94.6) (9). Bu bulgulara göre missense mutasyonların kliniği hafif, kırılma mutasyonlarının kliniği şiddetlendirdiği tahmin edilebilir. Ek olarak homozigot yanlış anlamlı mutasyona sahip hastalar anlamlı olarak iyi kontrol grubunda daha fazla saptanması, bununla birlikte tedavi almayan gruptaki hastaların diyet tedavisi alanlara bakarak homozigot yanlış anlamlı mutasyona sahip olma oranlarının da anlamlı olarak daha fazla olması destekleyici sonuçlardır.

Çalışmamızda en sık görülen mutasyonlar benzer oranlarda c.1208C>T (p.Ala403Val) (%9,9), c.898G>T (p.Ala300Ser) (%9,4), c.1066-11G>A (kırılma) (%9,4) olarak saptanmıştı. Fenotiplere göre değerlendirdiğimizde ise tedavi gerektirmeyen hafif HFA'de en sık (%16,9) görülen c.1208C>T(p.Ala403Val) ve c.898G>T (p.Ala300Ser) mutasyonları klasik FKÜ, orta ve hafif FKÜ gruplarında hiç saptanmadı (Bkz. Tablo 4.25). Bununla birlikte üçüncü sıklıkla c.1139C>T (p.Thr380Met) mutasyonu sadece bu grupta (tedavi gerektirmeyen hafif HFA) saptandı. Aynı zamanda c.1208C>T(p.Ala403Val) mutasyonu iyi kontrol grubunda en sık görülen mutasyondur (Bkz. Tablo 5.37) ve kötü kontrol grubunda saptanmadı. Benzer şekilde c.1139C>T (p.Thr380Met) ve c.898G>T (p.Ala300Ser) mutasyonları da iyi kontrol grubunun diğer en sık görülen mutasyonlarıydı (Bkz. Tablo 4.37) ve kötü kontrol grubunda saptanmadı. Tüm bunlara bakarak c.1139C>T (p.Thr380Met) allelinin tedavi gerektirmeyen hafif HFA grubuna özgül olduğu, c.1208C>T (p.Ala403Val) ve c.898G>T (p.Ala300Ser) mutasyonlarına sahip hastaların çok yüksek ihtimal ile hafif fenotipte olacağı, bu üç allelin saptandığı hastaların izleminde fenilalanin düzeylerinin beklenildiği gibi düşük düzeylerde

seyredebileceği rahatlıkla öngörülebilir. Destekleyici bulgu olarak genotiplere baktığımızda ise tedavi gerektirmeyen hafif HFA grubunda en sık görülen c.1208C>T/c.1208C>T ve c.1139C>T/c.1139C>T genotipindeki hastaların tamamının iyi kontrol grubunda oldukları görüldü (Bkz. Tablo 4.25). Yine tedavi gerektirmeyen hafif HFA fenotip grubundaki c.898G>T (p.Ala300Ser) /c.898G>T (p.Ala300Ser) genotipine sahip iki hasta da iyi kontrollü grupta idi. Bununla birlikte klasik FKÜ'de en sık görülen c.1066-11G>A (kırılma) alleli tedavi gerektirmeyen hafif HFA fenotipine göre anlamlı olarak yüksek oranda görüldü. Fakat ikinci sıradaki c.1222C>T (p.Arg408Trp) alleli klasik FKÜ grubunda daha fazla gibi gözükse de istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Bkz. Tablo 4.35). Buna karşın bu alleller kötü kontrol grubunda da en sık görülen allellerdi. Genotip olarak değerlendirildiğinde klasik FKÜ'deki ilk iki sıradaki genotiplerden c.1066-11G>A/c.1066-11G>A ve c.1222C>T/c.1222C>T genotipleri sadece bu grupta saptanmakla birlikte aynı zamanda kötü kontrol grubunda ilk iki sıradaki genotiplerdi. Klasik FKÜ fenotipinde nispeten sık saptanan diğer allellerden c.842C>T (p.Pro281Leu) ve c.782G>A (p.Arg261Gln) allelleri ise, diğer fenotiplerde saptanmış olmakla birlikte bu alleller kötü kontrol ve riskli bölge grubunda, iyi kontrol grubuna göre daha fazla saptandı. Yine bu bulgulara bakarak bu iki allelin fenotipe özgü olmasa da izlemde kötü kontrolde seyredebileceği söylenebilir. c.1222C>T(p.Arg408Trp) mutasyonu allel bazında değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmamasına rağmen bu allelin ve homozigot genotipinin kötü kontrolde seyretme ihtimalinin daha yüksek ve hasta yönetiminin zor olabileceği, hastaların izleminde daha dikkatli olunması gerektiği söylenebilir. Bu durum c.1066-11G>A (kırılma) alleli için ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğundan daha net bir sonuçtur. Yapılan araştırmalara baktığımızda hastaların 438'ü Alman ve 75'i Türk olan bir çalışmada, Türk hasta popülasyonunda en sık saptanan mutasyon c.1066-11G>A (kırılma) (%25,3) olarak tespit edilmiş ve klasik fenotipe neden olduğu raporlanmış. Yine c.842C>T (p.Pro281Leu) mutasyonu sık görülenlerden biri olup klasik fenotipe sebep olduğu tespit edilmiş (90). Hafif fenotipe sebep olanların arasında ise c.1208C>T (p.Ala403Val) mutasyonu diğerlerine göre daha sık saptanmış. İtalya'da yapılan başka bir çalışmada en sık saptanan allel %18,3 oran ile c.1208C>T (p.Ala403Val) saptanmakla birlikte bu allele sahip olan tüm hastalar

hafif fenotipte tespit edilmiş. Aynı çalışmada c.782G>A (p.Arg261Gln) alleli görülen hastalar orta FKÜ fenotipinde, c.1066-11G>A (kırılma) alleli görülen hastalar ise çalışmamız ile benzer şekilde kötü kontrol fenotipinde saptanmış (91). Tüm bu bulgular çalışmamızdaki sonuçlar ile benzer nitelikte olup öngörülerimizi desteklemektedir. Bu verilere bakarak hastaların saptanan genotiplerine göre fenotip korelasyonu kurulabileceği ve kan fenilalanin izlemi hakkında daha net öngörülerin elde edilebileceği düşünülmüştür.

Literatüre baktığımızda bu konuda ülkemizde yakın zamanda (2018) yapılmış çalışmada 422 FKÜ hastasının 373'ünün mutasyon analizi yapılmış ve tedavi gerektirmeyen hafif HFA fenotipinde c.898G>T (p.Ala300Ser) ve c.1208C>T (p.Ala403Val) allelleri en sık saptanan alleller, bununla birlikte c.1208C>T(p.Ala403Val)/c.1208C>T (p.Ala403Val) genotipinde bu gruba özgül olduğu raporlanmıştır. Bu çalışmada klasik FKÜ fenotipinde c.1066-11G>A(kırılma), c.842C>T, c.782G>A allelleri bizim çalışmamızda da saptandığı gibi en sık saptanan alleller olarak raporlanmıştır (9). Türkiye'de bu konuda yapılmış fazla çalışma bulunmamakla birlikte bizim çalışmamızda bu çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Avrupa'da çok merkezli yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızda da olduğu gibi c.1222C>T (p.Arg408Trp) ve c.1066-11G>A (kırılma) allelleri en sık saptanan mutasyonlardan olduğu raporlanmış, c.1066-11G>A (kırılma) mutasyonun bu ülkelerde bulunan Türk kökenli hasta popülasyonunda tespit edildiği bildirilmiştir (92). Fakat bu çalışmada fenotipler arası bir değerlendirme belirtilmediğinden yorum yapılamamıştır. İran'da 2013 yılında yayınlanan bir çalışmada c.782G>A (p.Arg261Gln) mutasyonu %8,97 oranı ile en sık görülen mutasyondur. Bizim çalışmamızda c.782G>A (p.Arg261Gln) mutasyonu benzer şekilde %7,3 hastada tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki sonuçtan farklı olarak klasik, orta ve hafif FKÜ gruplarının hepsinde saptandığı görülmüştür. Buna karşın c.1066-11G>A (kırılma) en sık saptanan dördüncü mutasyon olarak saptanmış (çalışmamızda en sık üçüncü mutasyon) bizim sonuçlarımıza benzer olarak klasik ve orta FKÜ fenotip gruplarında saptanmıştır (93).

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin 2013 yılında katıldığı bir çalışmada 588 hiperfenilalaninemi hastası çalışmaya dahil edilmiş, 462 hastada BH4 yükleme

testi yapılmış. En sık görülen genotipler ile BH4 yanıtları değerlendirilmiş. Buna göre birinci sıradaki c.1066-11G>A/ c.1066-11G>A genotipi çalışmamızı destekler şekilde klasik FKÜ hastalarında görülmüş ve BH4 yükleme testine yanıtı olarak raporlanmıştır. Yine bu çalışmada ikinci ve üçüncü sırada saptanan c.842C>T/c.842C>T ve c.782G>A/c.782G>A homozigot genotipleri klasik FKÜ fenotiplerinde saptanmış ve BH4 testine yanıtı olarak raporlanmıştır (94). Çalışmamızda bu genotipler klasik FKÜ hasta grubunda homozigot olarak sık saptanmamış olsa bile allel bazında değerlendirildiğinde daha sık görüldüğünü saptamıştık. Bizim çalışmamızdaki BH4 yanıtı gruba baktığımızda ise %27,7 oran ile en sık c.782G>A (p.Arg261Gln) mutasyonu olduğunu, daha sonra eşit oranlarda (%11,1) c.1222C>T (p.Arg408Trp), c.47_48delCTinsAA ve c.331C>T mutasyonları olduğunu saptadık (Bkz. Tablo 4.50). c.47_48delCTinsAA ve c.331C>T mutasyonları çalışmamızda saptadığımız iki anlamsız mutasyondur. Yapılan çalışmalarda c.782G>A (p.Arg261Gln) allelinin homozigot genotiplerinde BH4 yanıtının neredeyse hiç olmadığı, fakat farklı alleller ile birleşik heterozigot oluşturduğu genotiplerde farklı yanıtlarının olduğu gösterilmiştir (84). Bizim çalışmamızda da c.782G>A/c.782G>A genotipine sahip iki hasta tespit edildi ve ikisi de BH4 yanıtı olduğu görüldü. Bununla beraber BH4 yanıtı grupta en sık görülen allel olmasına rağmen c.782G>A/c.533A>G ve c.782G>A/c.898G>T birleşik heterozigot genotiplere sahip iki hastanın BH4 tedavisi alan grupta olduğu saptandı. Burada ilgi çekici olan c.898G>T (p.Ala300Ser) allelinin tedavi gerektirmeyen HFA grubunun en sık 2. alleli, c.533A>G allelinin ise yine bu gruba özgül olup nispeten sık görülen allellerinden (yaklaşık %4) olması idi. Çalışmamızdaki BH4 yanıtı grupta en sık saptanan allel ise c.1169A>G (p.Glu390Gly) (%21,6), daha sonra sırasıyla eşit oranlarda c.1222C>T (p.Arg408Trp), c.1066-11G>A (kırılma) ve c.266dupC (p.Ala90CysfsTer12) allelleri tespit edilmişti (Bkz. Tablo 5.49). Yani BH4 testine en az yanıtı olduğunu gördüğümüz klasik FKÜ grubunda en sık görülen mutasyonlardan olan c.1066-11G>A (kırılma) mutasyonu ilginç şekilde BH4 testine yanıtı grupta en sık 3. mutasyondur. Yine ilginç olarak c.1222C>T (p.Arg408Trp) mutasyonu hem BH4 testine yanıtı grubun hemde BH4 testine yanıtı grubun 3. sık mutasyonuydu ve sırası ile %8,1 (n=3) ve %11,1 (n=2) oranlarında olduğu görüldü. Yine yukarıda bahsedilen çalışmada c.1222C>T

(p.Arg408Trp) mutasyonu homozigot genotip olarak hastaların %2,5'ünü oluşturmuş, bizim çalışmamızdaki gibi klasik FKÜ fenotipinde saptanmış ve BH4 yanıtı olmadığı raporlanmıştır (94). Fenotiplere göre BH4 testine yanıtlılık sonuçları açısından çalışmamız literatür ile uyumludur. Fakat BH4 yanıtının allel ya da genotiplere göre değerlendirilmesinde daha fazla örneklem gruplarının olduğu çalışmalar ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ülkemiz için önemli ve yaygın bir hastalık olan fenilketonüri hastalarının demografik verileri, fenotip ve genotip özellikleri karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar genel olarak literatür ile uyumlu olup bu hastaların prognozları için güçlü öngörüler oluşturulmasında ve izlem protokolü oluşturulmasında katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmada Osmangazi Üniversitesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalında hiperfenilalaninemi ve fenilketonüri tanıları ile takipli olan 108 hasta, *PAH* gen mutasyonu tanımlanmış 94 hastanın dosyaları tarandı.
2. Çalışmaya dahil edilen 108 hastanın 58'i (%53,7) kız, 50'si (%46,3) erkek olarak saptandı.
3. Başvuru yaşlarına göre tanı yaşları belirlenen hastaların 88'i (%81,4) yenidoğan, 18'si (%16,7) süt çocuğu, ikisi (%1,9) çocukluk döneminde başvurduğu, adolesan ve erişkin döneminde tanı alan hastanın olmadığı görüldü.
4. Yenidoğan döneminde başvuran hastaların tümü tarama programından gönderilen vakaları oluşturuyordu. Süt çocukluğu döneminde başvuran 18 hastanın altısı yenidoğan tarama programından yönlendirilen hastalardı. Geri kalan 14 hasta ise klinik bulgular gösterdiği için ileri tetkikler sonucu geç tanı almış hastalardı.
5. 108 hastanın 77'sinde (%71,3) akrabalık yokken, 19'unda (%17,6) 1. derece, beşinde (%4,6) 2. derece, altısında (%5,6) 3. derece, birinde (%0,9) uzaktan akrabalık olduğu saptandı. Aynı zamanda 108 hastadan 86'sında (%79,6) aile öyküsü saptanmadı, 22 (%20,4) hastada ise aile öyküsü saptandı. Akriba evliliği sıklığının ülkemiz oranlarına göre çok düşük oranda olduğu görüldü.
6. Takip edilen hastaların %45,4 (n=49) oranı ile yaklaşık yarısı Eskişehir içinden başvurduğu görüldü. İkinci sırada 20 hasta ile (%18,5) Kütahya'dan, üçüncü sırada ise 16 hasta (%14,8) ile Afyonkarahisar'dan başvuru olduğu görüldü. Diğer illerden başvuru sayısı kısıtlı idi.
7. Hastaların büyük bir kısmını hafif fenotipler oluşturuyordu. Hafif HFA-tedavi gerektirmeyen hasta grubunda 56 hasta (%51,8), hafif HF-gri zon hasta grubunda 11 hasta (%10,1), hafif FKÜ grubunda dört hasta (%3,7), orta FKÜ grubunda dokuz hasta (%8,3) ve klasik FKÜ grubunda 28 hasta (%25,9) saptandı. Bu durumu akriba evliliği sıklığının düşük olması ile ciddi fenotiplerin nispeten daha az görülmesi ve tarama programları ile ciddi semptom vermeyen hafif fenotiplerin dahi yüksek oranda saptanarak izleme girebilmeleri ile açıklabileceğini düşündürdü. Hafif fenotiplerin sıklığının daha da artabileceği öngörüldü.

8. Tedavi gerektirmeyen HFA grubundaki hastalarımızın yenidoğan döneminde başvuru oranı %60,2 olarak saptandı. Hafif HFA-gri zon ve tedavi gerektirmeyen HFA fenotipindeki hastaların %71,5'i yenidoğan döneminde tanı almıştı. Süt çocukluğu dönemindeki başvurulara ise anlamlı olarak klasik FKÜ fenotipinin yüksek oranda saptandığı görüldü. Yenidoğan taramasında çeşitli sebeplerle yanlış negatiflik ya da ailelerin geç başvurusu, olgularda beklenen gibi fenilalanin düzeyinin daha da yükseldiği sırada tanı almalarına sebep olabileceği düşünüldü. Topuk kanı örneğinin alım yöntemleri ve ailelerin topuk kanı taraması hakkında bilinçlendirilmesi gerekliliği vurgulandı.
9. İzlemde hastaların %45,3'ü iyi kontrolde, %27,7'si kötü kontrolde olduğu yani hastaların yaklaşık dörtte üçünün iyi kontrol ve riskli bölgede olduğu, yaklaşık dörtte birinin ise kötü kontrolde olduğu görüldü. Diğer toplumlara kıyasla fenilalanin düzeyi kontrolünün daha iyi durumda olduğu saptandı.
10. Kötü kontrol grubunda olan 30 hastanın ortalama yaşları 15,6 yaş, en küçük dört yaş, en büyük hasta 34 yaşında saptandı. Adölesan dönemde diyet tedavisine uyumun zorluğu bir kez daha gösterildi.
11. BH4 testi yapılan 27 hastadan 19 hasta (%17,6) yanıtı, dokuz hasta (%8,3) yanıtı olarak saptandı. Hastalardan 10'u tanı anındaki FA düzeylerine göre tedavi gerektirmeyen hafif HFA fenotipinde saptanmış olmasına rağmen izlemlerinde özellikle tamamlayıcı beslenmeye geçiş dönemlerinde kan fenilalanin düzeylerinin tekrarlayan testlerde 6 mg/dL'nin üzerinde seyrettiği, yani gri zon fenotipine kaydığı görüldüğü için BH4 yükleme testi yapılarak yanıtı olanlara BH4 tedavisi başlandı. Yanıtı hastaların büyük kısmı hafif fenotiplerde iken çok az bir kısmı klasik ve orta FKÜ hastaları idi. Hafif fenotiplerin BH4 testine daha yüksek oranda yanıtı olduğu tespit edildi.
12. Diyet tedavisi alan hastaların yarısından fazlasının anlamlı oranda kötü kontrol grubunda olduğu, BH4 tedavisi alan hastaların ise anlamlı olarak kötü kontrol grubunun en az hasta popülasyonunu oluşturduğu saptandı. Diyet tedavisinde uyumun gözden geçirilmesi, BH4 tedavisine ise ağırlık verilmesi gerektiği düşünüldü. Bununla birlikte hafif fenotiplere göre klasik ve orta FKÜ hastalarının yönetimlerinde düşünülen çok daha titiz olunması gerektiği görüldü.

13. Yenidoğan taramaları ile hastanemize yönlendirilen fakat *PAH* gen analizinde mutasyon saptanmayan, takibinde DHPR eksikliği tanısı konulan bir hasta saptandı ve çalışmaya dahil edilmedi. Bu hasta BH4 tedavisinin yanında seratonin, dopamin ve folinik asit tedavileri de alıyordu.
14. Yanlış anlamlı mutasyonların hafif fenotiplerde büyük çoğunluğu oluşturduğu, homozigot kırılma mutasyonlarının üçünün de klasik FKÜ grubunda olduğu görüldü. Yanlış anlamlı mutasyonların kliniği hafiflettiği, kırılma mutasyonlarının ise ağır kliniğe yol açabileceği düşünüldü.
15. Çalışmamızda üç adet klinik önemi belirsiz mutasyon (c.706+4A>T, c.843-5T>C, c.969A>G) saptandı. Bunlardan c.706+4A>T mutasyonuna sahip olan hasta c.1222C>T (p.Arg408Trp) mutasyonu ile birleşik heterozigot genotip oluşturmuştu. Bu hasta tanı anı FA düzeyine göre tedavi gerektirmeyen HFA grubunda iken izlemde FA düzeyleri arttığından BH4 testi yapılarak BH4 tedavisi başlanan hastalardandı. c.969A>G (kırılma) mutasyonuna sahip olan hasta patojenik ve olası patojenik olan iki farklı allele daha sahipti ve üç farklı allel saptanan üç hastadan biriydi. c.843-5T>C (kırılma) mutasyonuna sahip olan hasta homozigot genotipteydi ve klinik önemi belirsiz sınıflamasında homozigot mutasyona sahip olup da klasik FKÜ fenotipinde idi.
16. Çalışmamızda en sık görülen mutasyonlar yaklaşık aynı oranlarda c.1208C>T (p.Ala403Val) (%9.9), c.898G>T (p.Ala300Ser) (%9.4), c.1066-11G>A (kırılma) (%9.4) olarak saptandı.
17. c.1139C>T (p.Thr380Met) allelinin tedavi gerektirmeyen hafif HFA grubuna özgül olduğu, bu allel ile birlikte c.1208C>T (p.Ala403Val) ve c.898G>T (p.Ala300Ser) allellerinde bu gruba özgül olmasa da yüksek ihtimalle izlemde düşük kan fenilalanin düzeyleri ile seyredeceği öngörüldü. Bunlarla beraber beklenildiği gibi c.1208C>T (p.Ala403Val)/c.1208C>T (p.Ala403Val), c.1139C>T/c.1139C>T, c.898G>T (p.Ala300Ser)/c.898G>T (p.Ala300Ser) genotipine sahip hastalar ise iyi kontrol grubunun en sık genotipleri idi.
18. c.1066-11G>A (kırılma) alleli klasik FKÜ fenotipinde anlamlı oranda daha fazla saptandı ve kötü kontrol grubunda en sık saptanan allel olduğu görüldü. c.1222C>T (p.Arg408Trp) alleli klasik FKÜ ve kötü kontrol grubunun her ikisinde ikinci en sık alleli idi. c.1066-11G>A/c.1066-11G>A ve c.1222C>T

(p.Arg408Trp)/c.1222C>T (p.Arg408Trp) genotipleri ise sadece klasik FKÜ grubunda saptanmakla birlikte aynı zamanda kötü kontrol grubunda ilk iki sıradaki genotiplerdi. Bu iki mutasyona sahip hastaların kliniğinin ciddi seyredebileceği söylenebilir.

19. c.1066-11G>A(kırılma) mutasyonu ile birleşik heterozigot fenotip oluşturan c.1208C>T (p.Ala403Val) ve c.898G>T (p.Ala300Ser) mutasyonlarının kliniği hafiflettiği görüldü.
20. Üç hastada üç farklı allel saptandı ve bu hastaların üçü de hafif HFA-gri zon grubunda idi. Bu genotipler sırasıyla c.638T>C/c.898G>T/c.941C>A, c.898G>T/c.169-13T>G/c.969A>G ve c.464G>A/c.898G>T/ c.1169A>G idi. Literatürde üç allel saptanan genotipe rastlanmadı.
21. Çalışmamızda BH4 testine yanıtı olmayan gruptan en sık görülen allel c.782G>A (p.Arg261Gln) olarak tespit edildi. c.782G>A/c.782G>A genotipine sahip iki hasta da BH4 yanıtı olmayan grupta iken c.898G>T (p.Ala300Ser) ve c.533A>G (p.Glu178Gly) allelleri ile birleşik heterozigot genotipler oluşturduğunda BH4 yanıtı olmayan grupta yer aldığı görüldü. Çalışmamızda tespit edilen iki anlamsız mutasyon olan c.47_48delCTinsAA (p.Ser16Terfs) ve c.331C>T (p.Arg111Ter) mutasyonları ise BH4 yanıtı olmayan grupta ikinci ve üçüncü en sık mutasyonlar olduğu görüldü.
22. BH4 testine yanıtı olmayan grupta en sık saptanan allel c.1169A>G (%21,6), ikinci-üçüncü ve dördüncü sıralarda eşit oranlarda c.1222 C>T (p.Arg408Trp), c.1066-11G>A(kırılma) ve c.266dupC olarak tespit edildi. Yani BH4 testine en az yanıtı olmadığını gördüğümüz klasik FKÜ grubunda en sık görülen mutasyon olan c.1066-11G>A (kırılma) mutasyonu ilginç şekilde BH4 testine yanıtı olmayan grupta en sık 3. mutasyondur.

KAYNAKLAR

1. Mocanu C., Bocec A., Gradinaru V., Anton D. A Biochemical Method for Tyrosine Determination in Phenylketonuria Using a Colorimetric Enzymatic Approach. 71 (9), 2020, 285-294.
2. Koppes EA, Redel BK, Johnson MA, Skvorak KJ, Ghaloul-Gonzalez L, Yates ME, et al. A porcine model of phenylketonuria generated by CRISPR/Cas9 genome editing. JCI Insight. 2020;5(20).
3. Carducci C, Amayreh W, Ababneh H, Mahasneh A, Al Rababah B, Al Qaqa K, et al. Molecular genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin deficiency in Jordan. JIMD reports. 2020;55(1):59-67.
4. Tresbach RH, Sperb-Ludwig F, Ligabue-Braun R, Tonon T, de Oliveira Cardoso MT, Heredia RS, et al. Phenylketonuria Diagnosis by Massive Parallel Sequencing and Genotype-Phenotype Association in Brazilian Patients. Genes. 2021;12(1):20.
5. Lowe TB, DeLuca J, Arnold G. Neurocognitive, neuropsychiatric, and neurological outcomes associated with phenylalanine hydroxylase deficiency: Assessment considerations for nurse practitioners. Journal for Specialists in Pediatric Nursing. 2020:e12312.
6. Lilleväli H. Hyperphenylalaninaemias and neurophysiological disorders associated with the condition 2020.
7. Aktaç Ş, Öğren G, Fereli S, Karğın D, Hayrunisa İ. Fenilketonürlü Çocukların Beslenme Durum ve Davranışları Üzerine Annelerin Besleme Davranışlarının Etkisi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.1-7.
8. Romani C, Manti F, Nardecchia F, Valentini F, Fallarino N, Carducci C, et al. Cognitive Outcomes and Relationships with Phenylalanine in Phenylketonuria: A Comparison between Italian and English Adult Samples. Nutrients. 2020;12(10):3033.
9. Akal C. Fenilketonüri Hastalarında Genotip-Fenotip İlişkisi. [Uzmanlık Tezi]: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi;2019.

10. Taslimifar M, Buoso S, Verrey F, Kurtcuoglu V. Propagation of plasma L-phenylalanine concentration fluctuations to the neurovascular unit in phenylketonuria: An in silico study. *Frontiers in physiology*. 2019;10:360.
11. Coşkun T. Amino asit metabolizması ve bozuklukları. Ankara, Alp ofset ve matbaacılık. 2003.
12. Anikster Y, Haack TB, Vilboux T, Pode-Shakked B, Thöny B, Shen N, et al. Biallelic mutations in DNAJC12 cause hyperphenylalaninemia, dystonia, and intellectual disability. *The American Journal of Human Genetics*. 2017;100(2):257-66.
13. Schuck PF, Malgarin F, Cararo JH, Cardoso F, Streck EL, Ferreira GC. Phenylketonuria pathophysiology: on the role of metabolic alterations. *Aging and disease*. 2015;6(5):390.
14. Moueminoglou N. Fenilketonürlü Hastalarda Büyümenin Değerlendirilmesi. 2013.
15. Akgönüllü S. L-FenilalaninIn Tanınmasına Yönelik Afinite Kartuşlarının Hazırlanması: Fen Bilimleri Enstitüsü; 2013.
16. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *The Lancet*. 2010;376(9750):1417-27.
17. Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2008;29(1):31.
18. Ho G, Christodoulou J. Phenylketonuria: translating research into novel therapies. *Translational pediatrics*. 2014;3(2):49.
19. Martin L. Phenylketonuria: Genes in phenylketonuria, diagnosis, and treatments. 2020.
20. Blau N. Genetics of phenylketonuria: then and now. *Human mutation*. 2016;37(6):508-15.
21. Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, François B, Michiels L, 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. *The American Journal of Human Genetics*. 1998;63(1):71-9.
22. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*. 2014;16(2):188.
 23. Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in medicine*. 2011;13(8):697-707.
 24. Stojanović-Jovanović B, Jovanović S. Understanding of the phenylketonuria problem through history. *Timočki medicinski glasnik*. 2018;43(3):146-52.
 25. Bickel H. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* ii. 1953;812.
 26. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963;32(3):338-43.
 27. Paul DB. The History of Newborn Phenylketonuria Screening in the U.S. 2014 [Available from: <https://biotech.law.lsu.edu/research/fed/tfgt/appendix5.html>].
 28. Lidsky AS, Law ML, Morse HG, Kao F-T, Rabin M, Ruddle FH, et al. Regional mapping of the phenylalanine hydroxylase gene and the phenylketonuria locus in the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1985;82(18):6221-5.
 29. Tezel B, Dilli D, Bolat H, Şahman H, Özbaş S, Acıcan D, et al. The development and organization of newborn screening programs in Turkey. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2014;28(1):63-9.
 30. De Groot M, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud D, Van Spronsen F. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010;99:S86-S9.
 31. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Boesch C, Bremer HJ. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *The Journal of clinical investigation*. 1999;103(8):1169-78.

32. Moyle J, Fox A, Arthur M, Bynevelt M, Burnett J. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychology review*. 2007;17(2):91-101.
33. Jans JJ, van Hasselt PM, van den Hurk DT, Vaz FM, Visser G, Verhoeven-Duif NM. Supplementation with a powdered blend of PUFAs normalizes DHA and AA levels in patients with PKU. *Molecular genetics and metabolism*. 2013;109(2):121-4.
34. Gramer G, Haege G, Langhans C-D, Schuhmann V, Burgard P, Hoffmann GF. Long-chain polyunsaturated fatty acid status in children, adolescents and adults with phenylketonuria. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2016;109:52-7.
35. Giovannini M, Verduci E, Radaelli G, Lammardo A, Minghetti D, Cagnoli G, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids profile in plasma phospholipids of hyperphenylalaninemic children on unrestricted diet. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*. 2011;84(1-2):39-42.
36. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Molecular genetics and metabolism*. 2014;112(2):87-122.
37. Ferreira F, Azevedo L, Neiva R, Sousa C, Fonseca H, Marcão A, et al. Phenylketonuria in Portugal: Genotype–phenotype correlations using molecular, biochemical, and haplotypic analyses. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2021:e1559.
38. Tezel B, Dilli D, Bolat H, Sahman H, Ozbaş S, Acıcan D, et al. The development and organization of newborn screening programs in Turkey. *J Clin Lab Anal*. 2014 Jan;28(1):63-9.
39. Özalp I, Coşkun T, Tokatli A, Tokol S, Özgüç M, Köksal G, et al. Neonatal PKU screening in Turkey: 7 years experience in a developing country. *Screening*. 1995;4(3):139-47.
40. Kilpatrick NM, Awang H, Wilcken B, Christodonoulou J. The implications of Phenylketonuria on oral health. *Pediatric dentistry*. 1999;21(7):433-8.

41. Sumaily KM, Mujamammi AH. Phenylketonuria: A new look at an old topic, advances in laboratory diagnosis, and therapeutic strategies. *International journal of health sciences*. 2017;11(5):63.
42. Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2009;33(3):414-21.
43. Karadeniz Y. Fenilketonürlü çocukların ebeveynlerinin duygu durumları ve gelecekle ilgili beklentileri. [Uzmanlık tezi]. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2015.
44. Yannicelli S, Medeiros D. Elevated plasma phenylalanine concentrations may adversely affect bone status of phenylketonuric mice. *Journal of inherited metabolic disease*. 2002;25(5):347-61.
45. Leuzzi V, Rinalduzzi S, Chiarotti F, Garzia P, Trasimeni G, Accornero N. Subclinical visual impairment in phenylketonuria. A neurophysiological study (VEP-P) with clinical, biochemical, and neuroradiological (MRI) correlations. *Journal of inherited metabolic disease*. 1998;21(4):351-64.
46. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Molecular genetics and metabolism*. 2011;104:S2-S9.
47. Ovalı F. Yenidoğan Taramaları. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*. 11(4):193-9.
48. Muntau AC, du Moulin M, Feillet F. Diagnostic and therapeutic recommendations for the treatment of hyperphenylalaninemia in patients 0–4 years of age. *Orphanet journal of rare diseases*. 2018;13(1):173.
49. Campistol JP. Early diagnosis of phenylketonuria. *Physiopathology of the neuronal damage and therapeutic options*. *Medicina*. 2019;79:2-5.
50. Scriver CR, Sly WS, Valle D editor. The hyperphenylalaninemias. Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Sly WS, Valle D editor. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1667.

51. Van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(9):743-56.
52. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Molecular genetics and metabolism*. 2007;92(1-2):63-70.
53. Ülker İ, Şanlıer N. Fenilketonüride Beslenme ve Yeni Tedavi Yaklaşımları. *Güncel Pediatri*. 2018;16(2):187.
54. Channon S, Goodman G, Zlotowitz S, Mockler C, Lee PJ. Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. *Archives of Disease in Childhood*. 2007;92(3):213-8.
55. Muntau AC, Röschinger W, Habich M, Demmelmair H, Hoffmann B, Sommerhoff CP, et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(26):2122-32.
56. Büyükkurt Ö., Durak A., Erbaş M. Fenilketonüri Hastaları İçin Fenilalanin İçeriği Azaltılmış Bir Un Geliştirilmesi. *Gıda*. 2018;43(5):812-25.
57. Harding CO, Gibson K. Therapeutic liver repopulation for phenylketonuria. *Journal of inherited metabolic disease*. 2010;33(6):681-7.
58. Panel NioHCD. National institutes of health consensus development conference statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics*. 2001;108(4):972-82.
59. Van Calcar SC, Ney DM. Food products made with glycomacropeptide, a low-phenylalanine whey protein, provide a new alternative to amino acid-based medical foods for nutrition management of phenylketonuria. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2012;112(8):1201-10.
60. Levy HL, Guldberg P, Güttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, et al. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatric research*. 2001;49(5):636-42.

61. Wang L, Ye F, Zou H, Wang K, Chen Z, Hui Q, et al. The first study of successful pregnancies in Chinese patients with Phenylketonuria. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020;20:1-8.
62. Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95(2):374-82.
63. Opladen T, Lopez-Laso E, Cortes-Saladelafont E, Pearson TS, Sivri HS, Yildiz Y, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiencies. *Orphanet journal of rare diseases*. 2020;15:1-30.
64. Kim HK, Han J. Tetrahydrobiopterin in energy metabolism and metabolic diseases. *Pharmacological research*. 2020:104827.
65. Surtees R, Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. *European journal of pediatrics*. 2000;159(2):S109-S13.
66. Thöny B, Auerbach G, Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. *Biochemical Journal*. 2000;347(1):1-16.
67. Thöny B, Blau N. Mutations in the BH₄-metabolizing genes GTP cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-dehydratase, and dihydropteridine reductase. *Human mutation*. 2006;27(9):870-8.
68. Chaiyasap P, Ittiwut C, Srichomthong C, Sangsin A, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Massive parallel sequencing as a new diagnostic approach for phenylketonuria and tetrahydrobiopterin deficiency in Thailand. *BMC medical genetics*. 2017;18(1):1-6.
69. Küçükkasap T. Türkiye'de Fenilketonüri Hastalığında Tanı, Tedavi, İzlem ve Uygulamaların Saptanması. [Doktora Tezi]: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2013.
70. Dobrowolski SF, Heintz C, Miller T, Ellingson C, Ellingson C, Ozer I, et al. Molecular genetics and impact of residual in vitro phenylalanine hydroxylase

- activity on tetrahydrobiopterin responsiveness in Turkish PKU population. *Mol Genet Metab.* 2011;102(2):116-21.
71. Kara A. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi pediatrik metabolizma hastalıkları ve beslenme polikliniğinde tanı alan veya takibe giren kalıtsal metabolik hastalığı olan hastaların tanılarının, klinik ve laboratuvar bulgularının analizi ile takip sonuçlarının değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Adana, Çukurova Üniversitesi. 2012.
72. Başaran N, Şayli B, Başaran A, Solak M, Artan S, Stevenson J. Consanguineous marriages in the Turkish population. *Clinical genetics.* 1988;34(5):339-41.
73. Rajabi F, Rohr F, Wessel A, Martell L, Dobrowolski SF, Guldberg P, et al. Phenylalanine hydroxylase genotype-phenotype associations in the United States: A single center study. *Molecular genetics and metabolism.* 2019;128(4):415-21.
74. Ohlsson A, Bruhn H, Nordenström A, Zetterström RH, Wedell A, von Döbeln U. The spectrum of PAH mutations and increase of milder forms of phenylketonuria in Sweden during 1965–2014. *JIMD Reports, Volume 34: Springer; 2016. p. 19-26.*
75. Song F, Qu Y-j, Zhang T, Jin Y-w, Wang H, Zheng X-y. Phenylketonuria mutations in northern China. *Molecular genetics and metabolism.* 2005;86:107-18.
76. Li N, He C, Li J, Tao J, Liu Z, Zhang C, et al. Analysis of the genotype-phenotype correlation in patients with phenylketonuria in mainland China. *Scientific reports.* 2018;8(1):1-7.
77. Arıkan D, Sağlık S, Bekar P. Yenidoğan Bebek Sahibi Ailelerin Guthrie Tanılama Testi Hakkında Bilgi Düzeyinin Belirlenmesi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi.* 2017;26(3):89-95.
78. Van Wegberg A, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch A, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases.* 2017;12(1):1-56.

79. Walter J, White F, Hall S, MacDonald A, Rylance G, Boneh A, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *The Lancet*. 2002;360(9326):55-7.
80. Pardridge WM. Blood-brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. *Neurochemical research*. 1998;23(5):635-44.
81. Huijbregts S, De Sonnevile L, Licht R, Van Spronsen F, Verkerk P, Sergeant J. Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia*. 2002;40(1):7-15.
82. Crone M, Van Spronsen F, Oudshoorn K, Bekhof J, Van Rijn G, Verkerk P. Behavioural factors related to metabolic control in patients with phenylketonuria. *Journal of inherited metabolic disease*. 2005;28(5):627-37.
83. Fiege B, Blau N. Assessment of tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in phenylketonuria. *The Journal of pediatrics*. 2007;150(6):627-30.
84. Yıldırım Ş, Tokatlı A, Yılmaz E, Coşkun T. Assessment of tetrahydrobiopterin responsiveness in Turkish hyperphenylalaninemic patients. *The Turkish journal of pediatrics*. 2007;49(1):001-6.
85. Bueno MA, Gonzalez-Lamuno D, Delgado-Pecellín C, Aldamiz-Echevarria L, Perez B, Desviat LR, et al. Molecular epidemiology and genotype–phenotype correlation in phenylketonuria patients from South Spain. *Journal of human genetics*. 2013;58(5):279-84.
86. Bercovich D, Elimelech A, Zlotogora J, Korem S, Yardeni T, Gal N, et al. Genotype–phenotype correlations analysis of mutations in the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene. *Journal of human genetics*. 2008;53(5):407-18.
87. Daniele A, Scala I, Cardillo G, Pennino C, Ungaro C, Sibilio M, et al. Functional and structural characterization of novel mutations and genotype–phenotype correlation in 51 phenylalanine hydroxylase deficient families from Southern Italy. *The FEBS journal*. 2009;276(7):2048-59.

88. Hamzehloei T, Hosseini S, Vakili R, Mojarad M. Mutation spectrum of the PAH gene in the PKU patients from Khorasan Razavi province of Iran. *Gene*. 2012;506(1):230-2.
89. Shirzadeh T, Saeidian AH, Bagherian H, Salehpour S, Setoodeh A, Alaei MR, et al. Molecular genetics of a cohort of 635 cases of phenylketonuria in a consanguineous population. *Journal of inherited metabolic disease*. 2018;41(6):1159-67.
90. Aulehla-Scholz C, Heilbronner H. Mutational spectrum in German patients with phenylalanine hydroxylase deficiency. *Human mutation*. 2003;21(4):399-400.
91. Trunzo R, Santacroce R, D'Andrea G, Longo V, De Girolamo G, Dimatteo C, et al. Mutation analysis in hyperphenylalaninemia patients from South Italy. *Clinical biochemistry*. 2013;46(18):1896-8.
92. Zschocke J. Phenylketonuria mutations in Europe. *Human mutation*. 2003;21(4):345-56.
93. Murad H, Dabboul A, Moassas F, Alasmar D, Al-Achkar W. Mutation spectrum of phenylketonuria in Syrian population: genotype–phenotype correlation. *Gene*. 2013;528(2):241-7.
94. Dobrowolski SF, Heintz C, Miller T, Ellingson C, Ellingson C, Özer I, et al. Molecular genetics and impact of residual in vitro phenylalanine hydroxylase activity on tetrahydrobiopterin responsiveness in Turkish PKU population. *Molecular genetics and metabolism*. 2011;102(2):116-21.

