



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOğUM, ÇOCUK SAğLIğI  
VE HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA  
MERKEZİ**

**ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI**

**FENİLKETONÜRİ TANISI İLE İZLENEN  
HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK,  
BİYOKİMYASAL VE MOLEKÜLER GENETİK  
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Fatma Nur KUZUCU**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA / 2022**





**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOğUM, ÇOCUK SAğLIğI  
VE HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA  
MERKEZİ**

**ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI**

**FENİLKETONÜRİ TANISI İLE İZLENEN  
HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK,  
BİYOKİMYASAL VE MOLEKÜLER GENETİK  
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Fatma Nur KUZUCU**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa KILIÇ**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA / 2022**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyiminden faydalandığım, tezimin her aşamasında sabırla ve ilgiyle yol gösteren, vaktini ayıran değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa Kılıç'a,

Hastalarımızın takibinde emeği geçen çocuk sağlığı ve hastalıkları ve çocuk nöroloji bilim dalına, tıbbi genetik bölümünden Dr. Abdullah Sezer'e, gelişimsel pediatri bölümünden Doç. Dr. Tuğba Çelen Yoldaş ve Dr. Fatma Neşe Onat'a, diyetisyenlerimizden Dyt. Melike Uyanık'a,

Tüm hastalarımız ve ailelerine,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm saygıdeğer öğretim üyelerimize,

Eğitimim boyunca sonsuz katkıda bulunan, yetişmemi sağlayan, her daim yanımda hissettiğim başasistanlarımız ve uzmanlarımıza,

Bu yola beraber çıktığım, asistanlığın zorlu dönemlerinden beraber geçtiğim sevgili eşkıdemlerim Dr. Rukiye Demir, Dr. Beyza Akalın Ertürk, Dr. Merve Çetin, Dr. Cansu Kuzu Tamkan, Dr. Ceren Güleriyüz, Dr. Burak Danacıoğlu, Dr. Sami Aydemir, Dr. Neimi Ahmadlı'ya,

4 yıl boyunca beraber çalıştığım, güzel anılar biriktirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve klinik personellerimize,

Bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan, hoşgörü ve desteğini eksik etmeyen sevgili annem Hülya Ekinci'ye ve kardeşim Ebru Kaderli'ye,

Hayatımın her alanında olduğu gibi asistanlık sürecim boyunca da desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Mehmet Kuzucu'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma Nur Kuzucu

Ankara, 2022

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                                                                           | i   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                                       | ii  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR.....                                                            | iv  |
| ŞEKİLLER.....                                                                           | vi  |
| TABLolar .....                                                                          | vii |
| ÖZET.....                                                                               | ix  |
| ABSTRACT.....                                                                           | xi  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                                                   | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                                 | 3   |
| 2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....                                                                 | 3   |
| 2.2 TARİHÇE.....                                                                        | 4   |
| 2.3. FENİLALANİN METABOLİZMASI .....                                                    | 4   |
| 2.4. FENİLALANİN HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ KLİNİK ÖZELLİKLER .....                          | 6   |
| 2.5 GENETİK.....                                                                        | 8   |
| 2.6 FENİLKETONÜRİDE TARAMA VE TANISAL TESTLER .....                                     | 9   |
| 2.7 FENİLKETONÜRİ SINIFLANDIRMASI .....                                                 | 12  |
| 2.8. MATERNAL FENİLKETONÜRİ SENDROMU.....                                               | 13  |
| 2.9. BH4 METABOLİZMA BOZUKLUKLARI.....                                                  | 15  |
| 2.10. FENİLKETONÜRİ TEDAVİSİ.....                                                       | 18  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                                                 | 23  |
| 4. BULGULAR.....                                                                        | 26  |
| 4.1. TAKVİM YAŞI, İLK SEMPTOM YAŞI, BAŞVURU YAŞI, TANI YAŞI,<br>YAŞADIKLARI ŞEHİR ..... | 27  |
| 4.1.1. Başvuru Yaşı ile Tanı Anında Fenilalanin Düzeylerinin Karşılaştırılması<br>..... | 28  |

|                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.2. CİNSİYET, AKRABALIK İLİŞKİSİ DURUMU, AİLEDE BENZER HASTALIK OLMA DURUMU, BAŞVURU NEDENİ, HASTALIK TİPİ .....                                 | 30 |
| 4.3. GELİŞİM DURUMU, MATERNAL FKU, NÖBET VARLIĞI, EŞLİK EDEN HASTALIK DURUMU, ZİGOSİTE DURUMU, YENİDOĞAN TARAMASI FENİLALANİN DÜZEYİ DURUMU ..... | 34 |
| 4.4. VÜCUT AĞIRLIĞI, BOY, BAŞ ÇEVRESİ.....                                                                                                        | 36 |
| 4.5. KAN FENİLALANİN DÜZEYLERİ, TEDAVİ, DİYET, DİYET UYUMU                                                                                        | 37 |
| 4.6. GENOTİP .....                                                                                                                                | 40 |
| 5. TARTIŞMA .....                                                                                                                                 | 54 |
| 6. SONUÇ .....                                                                                                                                    | 67 |
| 7. KAYNAKÇA.....                                                                                                                                  | 71 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ .....                                                                                                                                 | 78 |
| 9. EKLER.....                                                                                                                                     | 80 |
| EK-1 Etik Kurul Onam Formu .....                                                                                                                  | 80 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|               |                                            |
|---------------|--------------------------------------------|
| <b>5-HIAA</b> | : 5- Hidroksiindol Asetik Asit             |
| <b>AGMO</b>   | : Alkilgliserol Mono-oksijenaz             |
| <b>BOS</b>    | : Beyin Omurilik Sıvısı                    |
| <b>BH4</b>    | : Tetrahidrobiopterin                      |
| <b>DHPR</b>   | : Dihidropterin Redüktaz                   |
| <b>EDTA</b>   | : Etilendiamin tetraasetik Asit            |
| <b>EEG</b>    | : Elektroensefalografi                     |
| <b>EGE</b>    | : Erken Gelişim Envanteri                  |
| <b>FDA</b>    | : ‘Food and Drug Administration’           |
| <b>FKU</b>    | : Fenilketonüri                            |
| <b>GFR</b>    | : Glomerüler Filtrasyon Hızı               |
| <b>GIDR</b>   | : Gelişim İzlem Değerlendirme Rehberi      |
| <b>GMP</b>    | : Glikomakropeptidler                      |
| <b>GTP</b>    | : Guanozin Trifosfat                       |
| <b>GTPCH</b>  | : Guanozin Trifosfat Siklohidrolaz-1       |
| <b>HPLC</b>   | : ‘High Performance Liquid Chromatography’ |
| <b>HVA</b>    | : Homovanilik Asit                         |
| <b>HFA</b>    | : Hiperfenilalaninemi                      |
| <b>IQ</b>     | : ‘Intelligence Quotient’                  |
| <b>LNNA</b>   | : ‘Large Neutral Amino Acids’              |
| <b>MLPA</b>   | : ‘Multiple Probe Ligan Assay’             |
| <b>MR</b>     | : Manyetik Rezonans                        |
| <b>NMDA</b>   | : N-metil-d-aspartat                       |
| <b>NOS</b>    | : Nitrik Oksit Sentetaz                    |
| <b>NPC</b>    | : Niemann Pick Tip C                       |

|              |                                                |
|--------------|------------------------------------------------|
| <b>PAH</b>   | : Fenilalanin Hidroksilaz                      |
| <b>PAL</b>   | : Fenilalanin Amonyum Liyaz                    |
| <b>PCD</b>   | : Pterin-4a-karbinolamin dehidrataz            |
| <b>PTPS</b>  | : 6-piruvoil-tetrahidrobiopterin Sentaz        |
| <b>SDS</b>   | : Standart Deviasyon Skorları                  |
| <b>SSS</b>   | : Santral Sinir Sistemi                        |
| <b>SR</b>    | : Sepiapterin Redüktaz                         |
| <b>TYR</b>   | : Tirozin                                      |
| <b>VKI</b>   | : Vücut Kitle İndeksi                          |
| <b>VUS</b>   | : ‘Variants Of Unknown/Uncertain Significance’ |
| <b>WGS</b>   | : ‘Whole Genome Sequencing’                    |
| <b>Qbh2</b>  | : Q-dihidrobiopterin                           |
| <b>mg/dl</b> | : miligram/desilitre                           |



## ŞEKİLLER

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1. Tetrahidrobiopterin (BH4) metabolizması.....                                                 | 5  |
| Şekil 2.2. Tetrahidrobiopterinin (BH4) kofaktör olarak görev aldığı reaksiyonlar .....                  | 6  |
| Şekil 2.3. Ulusal Yenidoğan Tarama Programında fenilalanin düzeyine göre hasta yönetim algoritması..... | 12 |
| Şekil 4.1. Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaşadıkları yerler .....                                   | 30 |
| Şekil 4.2. Hastalık tipleri.....                                                                        | 31 |



## TABLÖLAR

|                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 2.1. Guldberg ve arkadaşlarının FKU sınıflaması .....                                                                                  | 13 |
| Tablo 2.2. Camp ve arkadaşlarının FKU sınıflaması .....                                                                                      | 13 |
| Tablo 2.3. Blau ve arkadaşlarının FKU sınıflaması .....                                                                                      | 13 |
| Tablo 2.4. Fenilalanin hidroksilaz ve BH4 sentez ve rejenerasyonunda görevli enzimler ve onları kodlayan genler (52) .....                   | 16 |
| Tablo 2.5. Tetrahidrobiopterin metabolizma bozukluklarında tetkik sonuçlarının yorumlanması.....                                             | 17 |
| Tablo 2.6. Yaşa göre fenilalanin toleransı (1).....                                                                                          | 19 |
| Tablo 4.1. Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaşlarının standart sapma skoruna göre değerlendirilmesi.....                                   | 27 |
| Tablo 4.2. Çalışmaya dâhil edilen hastaların başvuru anındaki yaşlarına göre değerlendirilmesi.....                                          | 28 |
| Tablo 4.3. Çalışmaya dâhil edilen hastaların başvuru yaşı ve tanı anındaki kan fenilalanin düzeylerinin korelasyon tablosu.....              | 28 |
| Tablo 4.4. Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaşadıkları yerler .....                                                                        | 29 |
| Tablo 4.5. Çalışmaya dâhil edilen hastaların bazı tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı .....                                                  | 31 |
| Tablo 4.6. Çalışmaya dâhil edilen hastaların Guldberg ve arkadaşlarının sınıflamasına göre gruplandırılması .....                            | 33 |
| Tablo 4.7. Çalışmaya dâhil edilen hastaların Camp ve arkadaşlarının sınıflamasına göre gruplandırılması .....                                | 33 |
| Tablo 4.8. Çalışmaya dâhil edilen hastaların Nenad Blau ve arkadaşlarının sınıflamasına göre gruplandırılması .....                          | 34 |
| Tablo 4.9. Çalışmaya dâhil edilen hastaların bazı tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı .....                                                  | 35 |
| Tablo 4.10. Çalışmaya dâhil edilen hastaların büyüme parametrelerinin standart sapma skoruna göre değerlendirilmesi.....                     | 36 |
| Tablo 4.11. Çalışmaya dâhil edilen hastaların büyüme parametrelerinin standart sapma skoru ortalama değerlerinin gösterimi .....             | 37 |
| Tablo 4.12. Çalışmaya dâhil edilen hastaların kan fenilalanin düzeylerinin, tedavi durumlarının, diyetle uyumlarının değerlendirilmesi ..... | 38 |

|                                                                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 4.13. Çalışmaya dâhil edilen hastalardan hiperfenilalaninemi (HFA) olanların tedavi durumlarının değerlendirilmesi .....                                                  | 39 |
| Tablo 4.14. Diyete uyum durumu kötü olan hastaların fenotiplerinin değerlendirilmesi.....                                                                                       | 39 |
| Tablo 4.15. Çalışmaya dâhil edilen diyet tedavisi alan hastalarda kız ve erkek cinsiyette diyete uyumun karşılaştırılması .....                                                 | 40 |
| Tablo 4.16. Çalışmaya dâhil edilen hastaların moleküler genetik özellikleri .....                                                                                               | 40 |
| Tablo 4.17. Çalışmaya dâhil edilen hastalardan moleküler genetik analiz incelemesi yapılanların <i>PAH</i> geni allel frekansları .....                                         | 41 |
| Tablo 4.18. Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan <i>PAH</i> geninde varyant tespit edilemeyen hastaların allel frekansları.....                                         | 43 |
| Tablo 4.19. Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan HFA ile takipli olanların allel frekansı.....                                                                          | 43 |
| Tablo 4.20. Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan tedavi gerektirmeyen-HFA ile takipli olanların allel frekansı.....                                                     | 45 |
| Tablo 4.21. Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan tedavi gerektiren-HFA ile takipli olanların allel frekansı.....                                                        | 46 |
| Tablo 4.22. Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan klasik FKU, hafif FKU, DHPR eksikliği, PTPS eksikliği, maternal FKU sendromu ile takipli olanların allel frekansı..... | 47 |
| Tablo 4.23. Moleküler genetik analiz yapılan hastaların genotip analizleri .....                                                                                                | 48 |
| Tablo 4.24. Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan HFA ile takipli olanların genotip analizleri.....                                                                      | 49 |
| Tablo 4.25. Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan tedavi gerektirmeyen-HFA ile takipli olanların genotip analizleri .....                                                | 51 |
| Tablo 4.26. Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan tedavi gerektiren-HFA ile takipli olanların genotip analizleri .....                                                   | 52 |
| Tablo 4.27. Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan hafif FKU ile takipli olanların genotip analizleri.....                                                                | 52 |
| Tablo 4.28. Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan klasik FKU ile takipli olanların genotip analizleri.....                                                               | 53 |

## ÖZET

**Giriş ve amaç:** Fenilketonüri (FKU); fenilalanin hidroksilaz enzimini kodlayan *PAH* genindeki patojenik varyantlar sonucu ortaya çıkan, mental motor retardasyon, davranış bozuklukları ile seyreden otozomal resesif geçişli bir metabolik hastalıktır. Fenilalanin hidroksilaz enzimi; fenilalaninin tirozine dönüşümünden sorumludur. Enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak kanda fenilalanin metabolitlerinin birikimi olmakta ve hastalığın fenotipi; hiperfenilalaninemiden (HFA) klasik FKU'ya kadar değişkenlik göstermektedir.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamızda; HFA, FKU, maternal FKU sendromu, geçici HFA veya tetrahidrobiopterin (BH4) metabolizma bozukluğu ile kliniğimizde takipli 99 hastanın; demografik verileri, sınıflandırması, klinik özellikleri, kan fenilalanin düzeyleri, tedavileri, diyetle uyumları, moleküler genetik analizleri ve gelişim değerlendirmeleri retrospektif olarak incelendi. Anne-baba arasında akrabalık durumu, ailede benzer hastalık öyküsü, eşlik eden hastalıklar ve eşlik eden nöbet varlığı araştırıldı. Tanı anındaki kan fenilalanin düzeylerine bakılarak HFA, hafif FKU, orta FKU, klasik FKU olmak üzere sınıflandırıldı. Elde edilen varyantların popülasyon, hastalığa özgü ve 'in-silico' tahmin araçları veri tabanlarında patojenitesi araştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların çoğunun Ulusal Yenidoğan Tarama Programı ile erken dönemde klinik bulgular orta çıkmadan tanı aldıkları görüldü. Ortanca başvuru yaşı 20 gün ve ortanca tanı yaşı 26 gündü. Başvuru yaşları ile tanı anındaki kan fenilalanin düzeyleri karşılaştırıldığında pozitif korelasyon gösterdiği görüldü.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların %59,6'sı tedavisiz izlemdeydi. Diğer hastalarda tedavinin tama yakınını diyet tedavisi oluşturmaktaydı. Hastaların büyük çoğunluğunun diyetle uyumu iyi olup, uyumsuzların geç tanı alan hastalar olduğu görüldü. Klinik bulgular büyük çoğunlukla az sayıdaki geç tanı alan ve tedaviye uyumsuz hastalarda belirlendi.

Hastaların 50'sine yapılabilen *PAH* gen analizi sonuçlarına bakıldığında; 27'sinde (%54) birleşik heterozigot, 17'sinde (%32) homozigot ve 3'ünde tek allelde heterozigot varyant tespit edildi. Hastalarımızın *PAH* geninde 32 farklı allel ve 39 farklı genotip belirlendi. Saptanan varyantlar arasında en büyük grubu yanlış anlamlı varyantlar oluşturuyordu. *PAH* geninde varyant tespit edilemeyen üç hastanın ikisi BH4 metabolizma bozukluğu, biri ise geçici HFA tanısı aldı.

Hastalarımızda *PAH* geninde sık görülen varyantlar sırası ile çoktan aza doğru; c.898G>T (%15,4), c.1066-11G>A (%8,8) ve c.1208 C>T (%8,8) ve c.631C>A (%7,7) idi. En sık görülen genotip c.898G>T/c.898G>T (%6,1) ve c.898G>T/ c.1066-11G>A (%6,1) idi. HFA hastalarında en sık c.898G>T/c.898G>T (%8,3), c.898G>T/ c.1066-11G>A (%8,3), c.1208C>T/c.1208C>T (%5,6) ve c.631C>A/c.631C>A (%5,6) genotipleri, klasik FKU hastalarında ise en sık c.842C>T/c.842C>T (%33,3) genotipi saptandı. Hastalarımızda saptanan varyantların tamamı (*PTS* genindeki yeni varyant hariç) daha önce literatürde bildirilmişti.

**Sonuç:** Ulusal Yenidoğan Tarama Programı; erken tanı ve tedavi ile daha iyi prognoz ve yaşam kalitesine kavuşma imkânı sağlamıştır. Hastalarda genotip-fenotip ilişkisini ortaya koymak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Fenilketonüri, genotip fenotip ilişkisi, hiperfenilalaninemi, maternal fenilketonüri sendromu, tetrahidrobiopterin metabolizma bozukluğu

## ABSTRACT

**Introduction and aim:** Phenylketonuria (PKU); It is an autosomal recessive metabolic disease that occurs as a result of pathogenic variants in the PAH gene encoding the phenylalanine hydroxylase enzyme and progresses with mental motor retardation and behavioral disorders. Phenylalanine hydroxylase enzyme; It is responsible for the conversion of phenylalanine to tyrosine. Depending on the decrease in enzyme activity, there are accumulation of phenylalanine metabolites in the blood and the phenotype of the disease; shows variation from hyperphenylalaninemia (HFA) to classical PKU.

**Material and method:** In our study, there were 99 patients, followed in our clinic, with HFA, PKU, maternal PKU syndrome, transient HFA or tetrahydrobiopterin (BH4) metabolism disorders. Their demographic data, classification, clinical features, blood phenylalanine levels, treatments, dietary compliance, molecular genetic studies, developmental evaluations were retrospectively analyzed. Consanguinity between the parents, family history of similar diseases, comorbidities, and presence of concomitant seizures were investigated. Based on the blood phenylalanine levels at the time of diagnosis, it was classified as mild PKU, moderate PKU, and classical PKU. The pathogenicity of the variants obtained was investigated in database of population, disease-specific and in-silico predictive tool.

**Results:** It was observed that most of the patients were diagnosed with the Turkish National Neonatal Screening Program in the early period before clinical findings emerged. The median age at presentation was 20 days, and the median age at diagnosis was 26 days. When the age of presentation and the blood phenylalanine level at the time of diagnosis were compared, it was seen that there was a positive correlation.

59.6% of our patients included in the study were in follow-up without treatment. In other patients, almost all of the treatment consisted of diet therapy. The majority of patients had good dietary compliance; it was observed that non-compliant

patients were late diagnosed patients. Clinical findings were more evident in a small number of patients with late diagnosis and non-adherence to treatment.

When the results of the *PAH* gene analysis, conducted with 50 of the patients, were examined; compound heterozygous variants were detected in 27 (54%), homozygous variants in 17 (32%) and heterozygous variants in a single allele in 3 of them. 32 different alleles and 39 different genotypes were detected in *PAH* gene. Among the variants detected, the largest group consisted of missense variants. Two of the three patients in whom no variant could be detected in the one allele of the *PAH* gene were diagnosed with BH4 metabolism disorder and one was diagnosed with transient HFA.

Mutations frequently seen in the *PAH* gene in our patients, from most to least respectively; c.898G>T (15.4%), c.1066-11G>A (8.8%), c.1208C>T (8.8%) and c.631C>A (7.7%). The most common genotypes were c.898G>T/c.898G>T (6.1%) and c.898G>T/c.1066-11G>A (6.1%). The most common genotypes were c.898C>T/c.898C>T (8.3%), c.898G>T/c.1066-11G>A (8.3%), c.1208C>T/c.1208C>T (5.6%) and c.631C>A/c.631C>A (5.6%) in HFA patients while the most common genotype was c.842C>T/c.842C>T (33.3%) in classical PKU patients. All of the variants identified in the patients were previously reported in the literature in patients with phenylalanine metabolism (Except for the new variant in the *PTS* gene).

**Conclusion:** With early diagnosis and treatment, the Turkish National Neonatal Screening Program has provided the opportunity to achieve a better prognosis and quality of life. Larger studies are needed to reveal the genotype-phenotype relationship in patients.

**Keywords:** Phenylketonuria, genotype-phenotype correlation, hyperphenylalaninemia, maternal phenylketonuria syndrome, tetrahydrobiopterin metabolism disorder

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fenilalanin insan vücudu için esansiyel grubunda bulunan aromatik yapıda bir aminoasittir. Vücutta karaciğerde fenilalanin hidroksilaz enzimi (PAH) tarafından metabolize edilir. PAH enziminin fonksiyon görebilmesi için kofaktör tetrahidrobiopterine (BH<sub>4</sub>), BH<sub>4</sub>'ün sentez ve yenileme enzimlerine, demir ve oksijene ihtiyaç vardır. PAH enziminin aktivitesinin ana düzenleyicisi fenilalanin konsantrasyonunun kendisidir.

Fenilketonüri (FKU); PAH enziminin kısmi ya da tam eksikliğine sebep olan PAH genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanan, otozomal resesif geçişli kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda daha yüksek oranda görülür. Enzim eksikliğinin derecesine bağlı olarak klinik hiperfenilalaninemiden (HFA) klasik FKU'ya kadar değişkendir. Tedavi edilmeyen hastalarda erken çocukluk döneminde belirgin bir bulgu olmasa da ilerleyen aylarda en sık entelektüel yetersizlik, mikrosefali, açık saç ve cilt rengi, hiperaktivite ve davranış bozuklukları ortaya çıkar. FKU hastalarının erken tanınıp tedavi edilmesinin öneminin anlaşılması ile yenidoğan tarama testleri geliştirilmiştir. Bu sayede önlenebilir bir entelektüel yetersizlik nedeni haline geldi.

HFA, PAH enzimindeki kısmi eksikliğe bağlı olarak kan fenilalanin düzeyinin 2 mg/dl'nin üzerinde olmasıdır. HFA'nın %2'lik nadir kısmı ise PAH enziminin kofaktörü olan BH<sub>4</sub>'ün sentez ve rejenerasyon defektlerinden kaynaklanır. BH<sub>4</sub>; PAH enziminin yanında dopamin sentezinden sorumlu tirozin hidroksilaz ve serotonin sentezinden sorumlu triptofan hidroksilaz enzimlerinin de kofaktörüdür. Bu nedenle BH<sub>4</sub> eksikliğinde hiperfenilalaninemisinin yanında nörotransmitter eksikliğine bağlı klinik bulgular da ortaya çıkar ve bu hastalığın prognozu daha kötüdür.

Günümüzde, tarama programları sayesinde hastalar erken dönemde tespit edilerek takibe alınmaktadır. HFA'lı hastalarda kan fenilalanin düzeyi 6 mg/dl'nin üzerinde olanlara, BH<sub>4</sub> metabolizma bozukluklarına ve FKU hastalarına tedavi başlanmaktadır. En etkili tedavi diyetle fenilalaninin kısıtlanmasıdır. BH<sub>4</sub> eksikliğinde ve BH<sub>4</sub>'e duyarlı HFA'larda diyet tedavisine ek sentetik BH<sub>4</sub> preperatları tedavide kullanılır. Büyük nötral aminoasitler (LNNA),



glikomakropeptdiler (GMP) ve fenilalanin amonyum liyaz enzimi (PAL) diğerk alternatift tedavi seęeneklerindendir.

FKU hastaları kan fenilalanin düzeyleri ile tanı aldıktan sonra, tedavinin şekillenmesi ve hastalığın prognozu hakkında fikir sahibi olunması için moleküler genetik incelemeler yapılmalıdır. Genotip-fenotip ilişkisi net olarak ortaya konulamasa da bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Çalışmamızda kliniğimizde HFA, FKU, maternal FKU sendromu, BH4 metabolizma bozukluğu veya geçici HFA tanısı ile izlenen toplam 99 hastanın demografik ve klinik özelliklerinin, sınıflandırmasının, tedavilerinin, diyetle uyumlarının ve moleküler genetik analiz sonuçlarının incelenmesi, genotip-fenotip ilişkisinin ortaya konulması hedeflendi.

## 2. GENEL BİLGİLER

Fenilketonüri (FKU) aromatik bir aminoasit olan fenilalaninin metabolizmasındaki bozukluklardan kaynaklanan genetik geçişli bir metabolik hastalıktır. Fenilalanin hidrosilaz (PAH) enzimini kodlayan *PAH* genindeki patojenik varyantlar enzim aktivitesinde azalmaya neden olarak hastalık kliniğine yol açar (1).

PAH enziminin fonksiyon kaybı kanda fenilalanin düzeyinin artmasına, santral sinir sisteminde (SSS) toksik konsantrasyona ulaşmasına, kanda ve idrarda fenilalanin metabolitleri olan fenilasetat ve fenillaktatın birikmesine neden olur. Tirozin konsantrasyonu genellikle normal olmakla birlikte bazı hastalarda düşük olabilir. Enzim eksikliğinin derecesi ile orantılı olarak fenotip değişkendir. Klasik FKU, PAH aktivitesinin neredeyse tama yakın veya tamamen eksikliğinin bir sonucudur (2). Hastalarda tedavi olmamaları durumunda ilerleyici nörokognitif bozukluklar ortaya çıkar. En sık tedavi edilebilir genetik entelektüel yetersizlik nedenidir (1).

HFA; kanda fenilalanin düzeyinin 2 mg/dl'nin üzerine çıkmasıdır. Kanda fenilalanin yüksekliğine sebep olan, ancak genetik olmayan nedenler de ilk aşamada ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bunlardan bazıları; prematüriteye bağlı geçici HFA, karaciğer hastalıkları, galaktozemi, maternal FKU sendromu ve renal hastalıklardır.

Erken tanı ve tedavi etkilenen hastaların sağlıklı bir şekilde yetişkinliğe ulaşmalarını sağlamaktadır (3).

### 2.1. EPİDEMİYOLOJİ

FKU ve HFA sıklığı dünyada oldukça farklılık göstermektedir. Otozomal resesif geçişli olduğundan, akraba evliliği oranlarının yüksek olduğu ülkelerde hastalık prevalansı yüksektir (4). ABD'de kabaca 1:10.000 canlı doğum insidansı vardır. İtalya'da 1/2700 ve İrlanda'da 1/4500 oranla daha sıktır ancak Tayland (1/212.535) ve Japonya'da (1/120.000) nadirdir (5-6). Türkiye'de sıklığı 1/4500'dir (7).

## 2.2 TARİHÇE

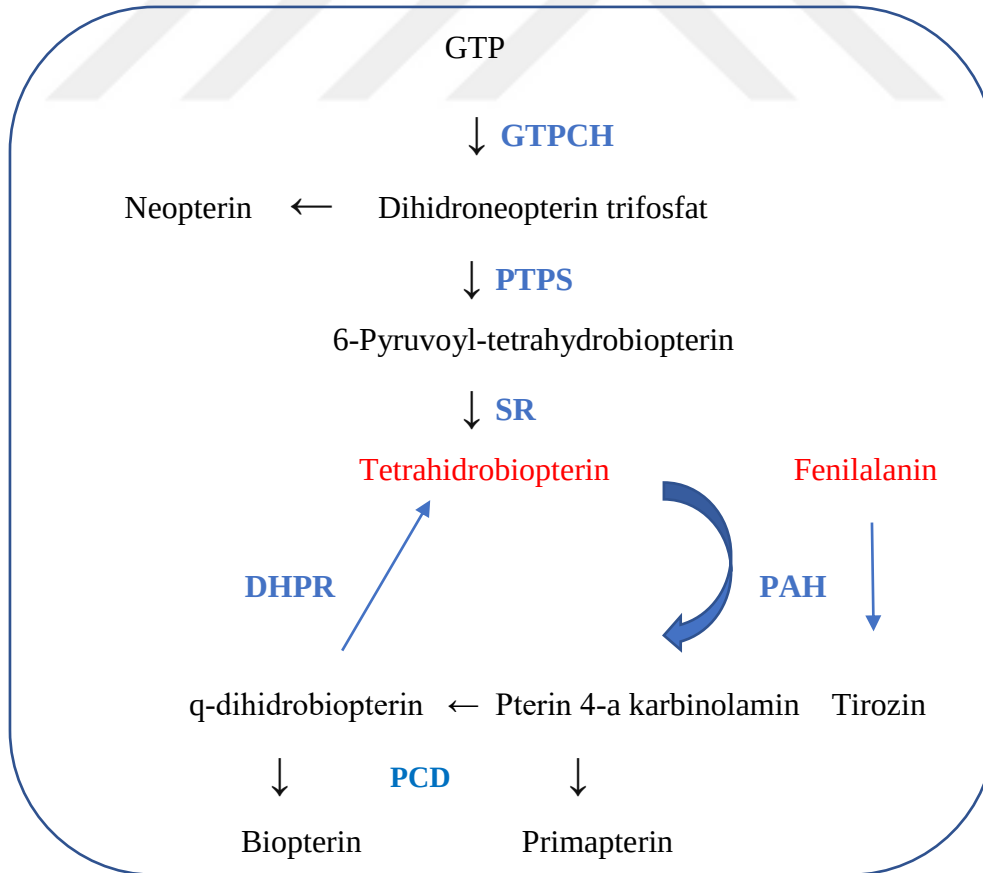
FKU'nun tarihçesi incelendiğinde, ilk kez 1930'larda Asbjörn Fölling entelektüel yetersizlik olan iki kardeş ve ardından benzer şikâyeti olan sekiz hastanın idrarında tuhaf bir küf kokusu fark etti. İdrarda keton varlığını tespit etmek için ferrik klorür kullandı ve idrar koyu yeşil renge boyandı. Sonrasında Asbjörn Fölling bu yeşil renge sebep olan fenilpirüvik asiti tespit etti. Aynı zamanda bu çocuklarda egzama, açık ten rengi, spastik yürüyüş gibi başka ortak özelliklerin de olduğunu fark etti. Bu hastalığı “Oligophrenia phenylpyrouvica” olarak adlandırdı (7). Entelektüel yetersizlik ve davranış bozukluklarının altında yatan neden olarak kandaki yüksek fenilalanin düzeylerini tanımladı (2). 1935'te Lionel Penrose tarafından bu hastalığa FKU ismi verildi (8). 1947'de George Jervis fenilalaniniden tirozin dönüşümündeki kusuru tespit etti (9). 1950'lerde Horst Bickel FKU'yu tedavi etmek için fenilalaniniden kısıtlı diyeti uygulamaya koydu (3). Diyet tedavisini ilk kez uyguladığı hastada entelektüel yetersizlik, davranış bozukluğu ve spastisite gibi klasik FKU bulguları vardı. Diyet tedavisi sonrası dramatik fayda görmesi üzerine bunun iyileşmenin temel anahtarı olduğu anlaşıldı. Bu hastalığa sahip çocuklar 1960'lı yıllara kadar ileri derecede fiziksel ve zihinsel engelli hale geldiler. 1960'larda Robert Guthrie HFA için kitle taramasına uygun bir tanı testi olan Guthrie testini buldu. Böylece erken tespit ve modern tedavi yönetimlerinin temel adımları atıldı. 1980'li yıllarda Alan Lindsy ve arkadaşları tarafından PAH geninin kromozom üzerindeki yeri ve gen haritası çıkarıldı (10). Günümüzde dünya çapında birçok ülke yenidoğan tarama programları ile erken tespit ve tedavi sağlamaktadır. Ülkemizde de 1993 yılından itibaren FKU yenidoğan tarama programları ile taranarak hastalar erken dönemde tespit edilmektedir (11). 2006 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı tarafından “Ulusal Yenidoğan Tarama Programı” ülkemizin her ilini kapsayacak şekilde yaygınlaştırılmıştır.

## 2.3. FENİLALANİN METABOLİZMASI

İnsan vücudunda proteinlerin yapıtaşı olan 20 çeşit aminoasit bulunmaktadır. Fenilalaninin de dâhil olduğu 9 tanesi hücre içinde sentezlenemez ve esansiyeldir. Esansiyel aminoasitlerin organizmadaki reaksiyonların devam etmesi için diyetle alınmaları gerekmektedir. Fenilalanin vücutta karaciğerde PAH enzimi tarafından metabolize edilir.

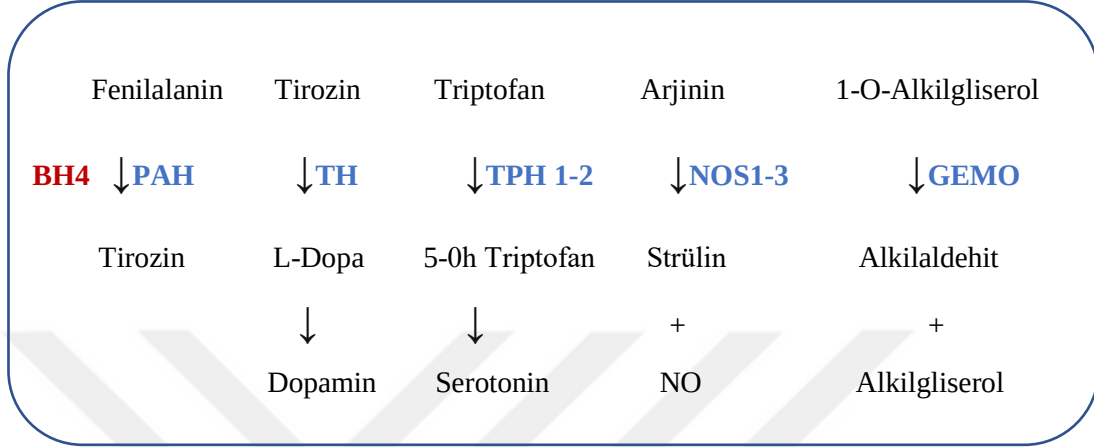
Fenilalaninin metabolizmasından sorumlu tam fonksiyon gösteren PAH sistemi; PAH enzimi, kofaktör BH4 ve iki yenileyici enzim olan pterin-4a-karbinolamin dehidrataz (PCD), dihidropterin redüktazdan (DHPR) oluşur. Reaksiyon için oksijen ve demir gereklidir. PAH enzimi sitozolik bir proteindir ve aktif formu tetramerik yapıdadır. Bu mekanizma diyetle alınan fenilalaninin katabolizmasının %75'inden sorumludur. Kalan %25'lik kısım protein sentezinde kullanılır (12). Fenilalaninin geri dönüşümsüz katabolizmasındaki ilk adım, PAH enzimi tarafından tirozine hidroksilasyonudur. Bu basamağın ana düzenleyicisi fenilalanin konsantrasyonudur.

Kofaktör BH4 guanozin trifosattan (GTP) üç adımda oluşur. Bu basamaklarda guanozin trifosfat siklohidrolaz-1 (GTPCH), 6-piruvoyl-tetrahidrobiopterin sentaz (PTPS) ve sepiapterin redüktaz (SR) enzimleri görevlidir. Hidroksilasyon reaksiyonu sırasında BH4, inaktif pterin-4a-karbinolamine dönüştürülür. DHPR ve PCD enzimleri, q-dihidrobiopterin (qBH2) aracılığıyla BH4'ü yeniden üretir. (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. Tetrahidrobiopterin (BH4) metabolizması

BH4 ayrıca tirozin hidroksilaz, triptofan hidroksilaz, alkilgliserol monooksijenaz (AGMO) ve nitrik oksit sentaz için de zorunlu bir kofaktördür ve bu nedenle dopamin, katekolaminler, melanin ve serotonin üretimi için gereklidir (Şekil 2.2) (13).



**Şekil 2.2.** Tetrahidrobiopterinin (BH4) kofaktör olarak görev aldığı reaksiyonlar

(TH: tirozin hidroksilaz, TPH 1-2: triptofan hidroksilaz, NO: nitrik oksit, NOS 1-3: nitrik oksit sentetaz, GEMO: gliseril-ether-monooksijenaz)

BH4'ün üretim veya geri dönüşümündeki kusurlar, HFA'ya ve ayrıca tirozin, L-dopa, dopamin, melanin, katekolaminler ve 5-hidroksitriptofan eksikliğine ve bunlara bağlı klinik bulgulara neden olabilir. Tirozine hidroksilasyon engellendiğinde, fenilalanin fenilpiruvik aside transaminasyona uğrayabilir ve daha da indirgenebilir ve dekarboksillenebilir.

#### 2.4. FENİLALANİN HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİ KLİNİK ÖZELLİKLER

FKU otozomal resesif geçişli bir aminoasit metabolizma bozukluğudur. Akraba evliliği oranının fazla olduğu bölgelerde daha sık görülmekle birlikte ülkemizde her 100 kişiden 4'ünün taşıyıcı olduğu bilindiğinden anne-baba arasında akrabalık ilişkisi olmasa dahi ortaya çıkabilir (14). Hastalığın doğal seyrinde doğum sonrası belirgin bir fiziksel karakteristik bulgusu yoktur. Yaşamın ilk günlerinde sağlıklı bebeklerden ayırt edilemezler. Yenidoğan tarama programları ile erken tanı konulması ile FKU'nun açık klinik belirtileri nadirdir. Esansiyel bir aminoasit olan fenilalaninin beslenme ile alımı sonrası etkilenme başlar. Bu hastalarda klinisyenlerin dikkatini ilk olarak idrarda küf kokusu çekmiştir.

Klinik fenotip, PAH eksiliğinin derecesini yansıtan kan fenilalanin düzeyleri ile orantılıdır. Tedavisiz kalmış hastalar yaklaşık 6. aydan sonra ortaya çıkan süt çocuğu ve çocukluk döneminde ilerleyici seyreden nörolojik bozukluklar yaşar. Şiddetli entelektüel yetersizlik, nöbet, ataksi, motor defisit, davranışsal problemler ve otizm bunlara örnektir. Yaş ilerledikçe tekrarlayan hareketler, kendine zarar verme, dürtüsellik ve psikoz görülebilir. Bilişsel bozulma fenilalanin maruziyetinin artmasıyla miyelinizasyon sırasında kötüleşir. Beyin maturasyonunun tamamlanması sonrasında stabilize olur. Almanya’da yapılan bir çalışmaya göre psikiyatrik rahatsızlıklar topluma kıyasla 2 kat daha fazla görülmektedir. Özellikle de kadın hastalarda daha fazladır. Bunlardan bazıları; depresyon, anksiyete, agorafobi ve öz benlik saygısında azalmadır (15).

Hayat boyu diyet tedavisi uygulansa dahi belli derecede nörolojik defisit zamanla ortaya çıkmaktadır. Erken dönemde tedavi alan hastalar yaşamlarını bağımsız sürdürebilir ancak sağlıklı bireylere göre IQ’da (‘intelligence quotient’) puan kaybı görülmektedir (16).

Entelektüel yetersizliğin patogenezi büyük ölçüde bilinmemektedir. Ancak bu durumdan sorumlu olduğu düşünülen mekanizmalar vardır. Bunlardan bazıları; fenilalanin ve nörotransmitter sentezinden sorumlu diğer nötral aminoasitler SSS’ye aynı taşıyıcı protein tarafından taşınır. Fenilalaninin konsantrasyonu arttıkça diğer nötral aminoasitlerin SSS’ye taşınması engellenir. Bu durumda protein ve nörotransmitter sentezi için esansiyel diğer aminoasitlerin seviyesinin azalmasıyla dolaylı yoldan dopamin ve serotonin miktarı azalır (17). Dopamin eksikliğine bağlı parkinsonizm, uyku hali, distoni, hipersalivasyon veya gözlerde kayma görülebilir. Serotonin eksikliğine bağlı depresyon, ısı regülasyonunda bozulma ve insomnia görülebilir. Fenilalanin konsantrasyonunun artması veya diğer büyük nötral aminoasitlerin miktarının azalması miyelinizasyonun bozulmasına neden olabilir (18). Fenilalaninin kendisi de SSS’ye oksidatif stres yolu ile hasar verebilir (19). Fenilalaninin metabolitleri olan fenilasetat ve fenilpiruvat normal beyin gelişimi için gerekli çoklu doymamış yağ asitlerinin sentezinde kofaktör olan alfa-tokoferolkino sentezini inhibe eder (1). Hafıza oluşumu ve öğrenmenin düzenlenmesinde rol alan

N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerini yüksek fenilalanin seviyelerinin inhibe ettiği düşünülmektedir (20).

Hastalar aynı metabolik fenotipe hatta aynı genotipe sahip olsalar bile, farklı düzeylerde bilişsel bozukluk görülebilir. Klasik FKU'lu ve kan fenilalanin seviyesi yüksek olan yetişkinlerin bazıları serbest diyetten etkilenmezken, bazılarında ciddi bilişsel bozukluğa neden olabilir. Bu durum kan-beyin bariyerinden fenilalanin taşınmasındaki farklılıkların sonucunda kanda ve SSS'deki fenilalanin konsantrasyonlarının değişken olması ile açıklanabilir (21).

FKU'lu hastaların artan kan fenilalanin düzeyleri sonrası çekilen beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemelerinde beyaz cevher değişiklikleri görülebilir. Ancak bunlar diyet tedavisi ile gerileyebilen değişikliklerdir ve klinikte nörolojik problemler ile korele değildir (22). 10 yaşın altındaki hastaların %67'si normal beyin MR görüntüleme bulgularına sahipken, 20 yaş üzerinde bu oran %4'e kadar düşmektedir. Bu durum uzun vadeli kan fenilalanin düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (23).

SSS bulguları dışında, FKU hastalarındaki yüksek fenilalanin seviyesi trozin hidroksilaz enzimini inhibe ederek melanin üretiminde azalmaya neden olur. Bu durumda hastalar daha açık saç ve göz rengine sahip olur. Dermatitler görülebilir. Kanda fenilalanin seviyesine bağlı kemik mineral dansitesi azalabilir (24). Böbrek fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı hipertansiyon görülebilir (25).

## 2.5 GENETİK

FKU; PAH enzimini kodlayan *PAH* genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanan kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Yanlış anlamalı varyantlar, katlanma kusurları, kırılma kusurları veya delesyonların sebep olduğu 1000'den fazla *PAH* varyantı mevcuttur ve bu varyantların hepsinin enzim aktivitesi üzerindeki etkisi çeşitlidir. Genotip, enzim aktivitesinin derecesini ve dolaylı olarak fenotipi belirler. Varyanta göre klinik, hafif HFA'dan klasik FKU'ya kadar değişebilir (26). Klasik FKU neredeyse enzim aktivitesinin hiç bulunmadığı şiddetli varyantların daha sık olduğu Doğu Avrupa ülkelerinde baskın fenotip iken, Avrupa'nın güney kesiminde hafif HFA daha yaygındır (27).

Genotip bir dereceye kadar hastaların kan fenilalanin düzeyinin BH4 tedavisine yanıtını öngörmeye yardımcıdır (28). Ancak klinik fenotipi etkileyen birçok etken bulunduğundan mutasyonlar ile nörolojik, entelektüel ve davranışsal durum arasındaki korelasyon zayıftır.

PAH enzimi 12. kromozomda (12q23.2) lokalize, 90 kb uzunluğundaki *PAH* geni tarafından kodlanmaktadır. Kanonik *PAH* transkripti ((Ensembl: ENST00000553106.6, RefSeq: NM\_000277.3) 13 ekzondan oluşmaktadır. Patojenik varyantlar gen boyunca dağılım gösterse de 3, 6, 7 ve 11. ekzonlarda daha sıktır. FKU kliniği için *PAH* geninin her iki allelinde patojen varyant bulunması gerekir. Hastalarda çoğunlukla birleşik heterozigot durumdaki varyantlar belirlenmektedir. Tek bir yaygın varyant olmamasına rağmen, bazı varyantların sıklığı bazı etnik toplumlarda daha yüksektir. Örneğin; c.1222C>T varyantı Avrupalı ailelerde %30 oranında görülürken, c.728G>A varyantı doğu bölgelerinde %13 oranında görülür (22).

DNAJC12; ısı şok proteinlerinden HSP40 ailesine aittir. Bu protein; PAH, tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilaz gibi enzimlerin aktif hale gelmelerinde rol oynar. Yeni tanımlanan *DNAJC12* genindeki biallelik patojenik varyantlar da PAH enzim aktivitesi azalmasına ve HFA kliniğine neden olabilmektedir. Yenidoğan tarama programı ile tespit edilen hastalarda FKU ve BH4 metabolizma bozuklukları ekarte edildikten sonra ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

FKU'lu bireylerde tanı için moleküler genetik analiz gerekli değildir. Ancak yapılması tedavinin şekillenmesinde, uzun dönem takip ve tedavi açısından önem taşımaktadır. Ayrıca, aileye sonraki çocukları için genetik danışmanlık imkânı sağlanır.

## **2.6 FENİLKETONÜRİDE TARAMA VE TANISAL TESTLER**

FKU'nun teşhisi kanda yüksek fenilalanin konsantrasyonunun tespit edilmesi ile konur. Ardından yapılan moleküler genetik testler ise hastalığın fenotipi ve seyri hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar.

Doğumda kanda fenilalanin düzeyi normaldir. Ancak fenilalanin içeren besinler ile beslenme başladıktan sonra seviyesi hızla yükselir. Kanda normalde bulunan



fenilalanin seviyesi 50–110  $\mu\text{mol/L}$  arasındadır. Kan fenilalanin düzeyinin 120  $\mu\text{mol/L}$  (2 mg/dl)'nin üzerine çıkması HFA'dır (1). Klasik FKU'da fenilalanin düzeyi 20 mg/dl'nin üzerindedir.

Erken tedavinin prognoz üzerindeki etkisi bilindiğinden günümüzde ülkemizde ve dünyada yenidoğan tarama programları ile tespit edilmektedir. Taramada kullanılan yöntem ve zamanlaması farklılık gösterebilmektedir. Guthrie testi ve tandem mass spektrometri kullanılan yöntemlerdendir.

Guthrie testi 1960'lı yıllarda Robert Guthrie tarafından geliştirilmiştir (30). Bu testte topuktan alınan kan filtre kâğıdına damlatılır ve kurutulur. Ardından kâğıt delinerek üzerine büyümek için fenilalanine ihtiyaç duyan *Bacillus Subtilis* bakterisinin bulunduğu agar jel konur. Jel ayrıca bakteriler tarafından fenilalanin kullanımını engelleyerek bakteri üremesini baskılayan Beta-2-tienilalanin içerir. Ortamda fenilalanin bulunması durumunda bir gün içinde pozitif numunenin etrafında bir bakteri üreme halkası belirir. Bakteri kolonisinin çapı kandaki fenilalanin miktarı hakkında bilgi verir. Ancak mutlaka kantitatif bir yöntem ile doğrulanmalıdır.

Tandem mass spektrometri az miktar kan ile plazma aminoasit konsantrasyonu hakkında daha güvenilir ve kantitatif veriler elde etmemizi sağlar. Metodun yanlış pozitiflik oranı oldukça düşüktür. Kandaki fenilalanin, tirozin konsantrasyonu ve fenilalanin /tirozin oranı tespit edilir. Tek bir numunede birden çok kalıtsal metabolik hastalığı tanımlayabilir (31).

Tarama testleri, yenidoğan anne sütü veya standart formül mama ile beslenmeye başladıktan sonra yaşamın ilk günlerinde yapılmalıdır. Diyet tedavisi ise nörolojik hasarı engellemek için en kısa zamanda, mümkünse yaşamın ilk haftasında başlanmalıdır (32).

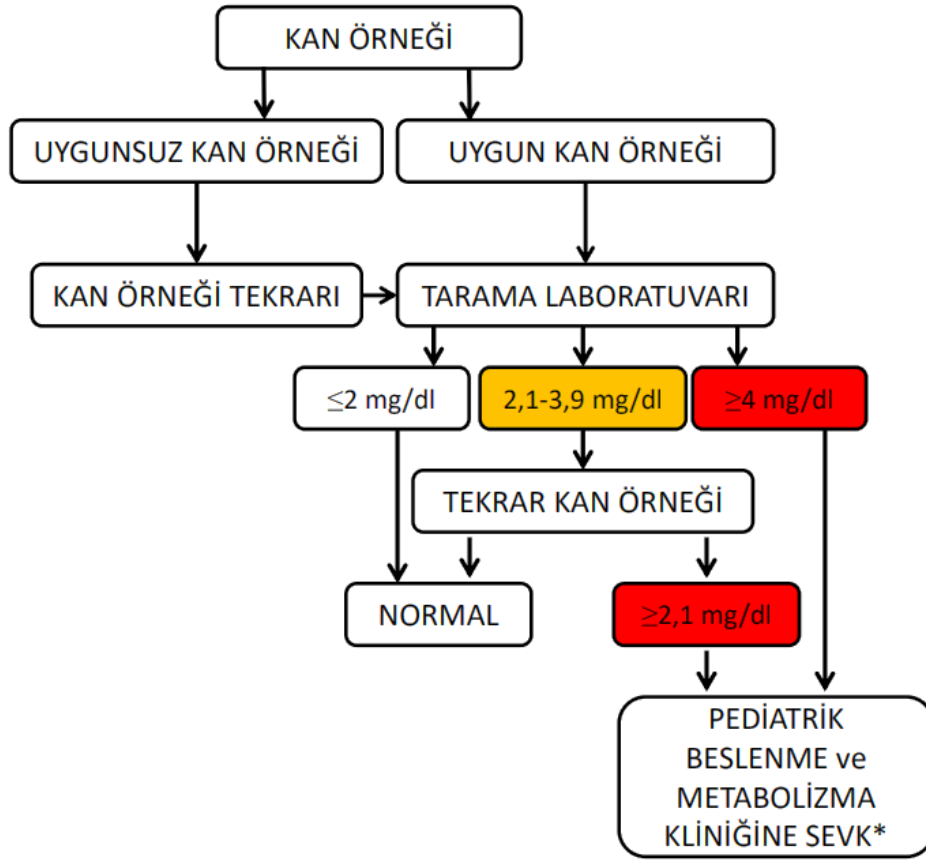
Yenidoğan taraması yoluyla belirlenmiş yüksek fenilalanin düzeyi plazma aminoasit analizi ile doğrulanmalıdır. Plazma bazlı yöntemlerin kurumuş kan lekelerinin analizini inceleyen yöntemlere göre %15 daha fazla fenilalanin düzeyi ile sonuçlandığı bilinmektedir (33).

Tarama örneği çok erken dönemde alındığında, yenidoğan yeterince protein alamadığından kanda fenilalanin yeterince yükselememiş olur ve yalancı negatiflik görülebilir. Prematüritelere, karaciğer hastalığı olanlarda geçici fenilalanin yüksekliklerine bağlı yalancı pozitiflikler olabilir.

Ülkemizde FKU taraması için, ilk kez 1983 yılında Hacettepe Üniversitesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Ünitesi ve TÜBİTAK işbirliği ile çalışma başlatılmış ve insidansın yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle Sağlık Bakanlığı, 1986 yılında FKU tarama programını bazı illerde başlatmıştır. 1993 yılında ise yaygınlaşarak, 1994 yılında ‘Ulusal Fenilketonüri Tarama Programı’na, 2006 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı denetiminde tüm ülkeyi kapsayan ‘Ulusal Yenidoğan Tarama Programı’na dönüştürülmüştür. 2001 yılındaki bir çalışmada HFA ve FKU insidansı sırasıyla 1/4172 ve 1/5049 olarak hesaplanmıştır (11,71,72). Protokole göre tarama örneği bebek beslenmeye başladıktan ve hastaneden taburcu olmadan önce 24-48 saatte alınmalıdır ve bu süre 7 günü geçmemelidir. Kan örneği ilk 24 saat içinde alınmış ise bebek 1-2 haftalık olduğunda tekrarlanmalıdır (33). Topuk kanından bakılan fenilalanin seviyesi ile ilgili algoritma şekil 2.3 ’de belirtilmiştir. Tarama programları ile saptanan hastaların kantitatif yöntemler ile aminosit düzeyleri değerlendirilmelidir.

HFA’lı hastalarda ayırıcı tanıda BH4 sentez ve rejenerasyon defektleri düşünülmelidir. Bunun için; idrarda ve kanda pterin ve kuru kanda DHPR aktivitesi bakılabilir. BH4 yükleme testi yapılabilir. BH4 yükleme testinde oral BH4 alımı öncesi ve sonrası kandan fenilalanin ve tirozin düzeyleri bakılır. Yükleme testi hem BH4 metabolizma bozukluklarını hem de BH4 cevaplı HFA’ları tespit etmek için faydalıdır (35). Test sonrası kan fenilalanin düzeyinde %30’dan fazla düşüş varsa BH4 eksikliği veya BH4 duyarlı HFA olabilir. BH4 metabolizma bozuklarında beyin omurilik sıvısında (BOS) nörotransmitter metabolitlerinin seviyeleri değerlendirilebilir.

### Fenilketonüri Sonuç Değerlendirme



**Şekil 2.3.** Ulusal Yenidoğan Tarama Programında fenilalanin düzeyine göre hasta yönetim algoritması

Ek tanı yöntemleri olarak; GTPCH, PTPS, SR, DHPR enzim aktivitesi fibroblastlarda, PCD enzim aktivitesi intestinal mukozada, PAH aktivitesi karaciğer biyopsi materyalinde gösterilebilir ancak pratikte kullanılmamaktadır (36- 37).

### 2.7 FENİLKETONÜRİ SINIFLANDIRMASI

FKU; hasta serbest diyet alırken, tedavi öncesi kandaki fenilalanin düzeyine göre sınıflandırılır. FKU ve HFA ayrımı kolay değildir. Sınıflandırma hakkında çeşitli görüşler bulunmaktadır.

Günümüzde erken dönemde yenidoğan tarama programları ile tanı konulduğundan hastalar potansiyel fenilalanin seviyesine ulaşamamaktadır. Bu nedenle sınıflandırmada fenilalanin toleransı da dikkate alınmalıdır. Guldborg ve arkadaşlarının FKU sınıflaması aşağıdadır (Tablo 2.1) (1).

**Tablo 2.1.** Guldberg ve arkadaşlarının FKU sınıflaması

|                           | Kan fenilalanin düzeyi | Enzim aktivitesi |
|---------------------------|------------------------|------------------|
| Hafif hiperfenilalaninemi | 2-10 mg/dl             | >%30             |
| Hafif FKU                 | 10-15 mg/dl            | >%5              |
| Orta FKU                  | 15-20 mg/dl            | >%1              |
| Klasik FKU                | >20 mg/dl              | <%1              |

Bir diğer sınıflama görüşü de Camp ve arkadaşlarına aittir (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** Camp ve arkadaşlarının FKU sınıflaması

|                                       | Kan fenilalanin düzeyi |
|---------------------------------------|------------------------|
| Hafif Hiperfenilalaninemi (tedavisiz) | 2-6 mg/dl              |
| Hafif Hiperfenilalaninemi (gri zon)   | 6-10 mg/dl             |
| Hafif FKU                             | 10-15 mg/dl            |
| Orta FKU                              | 15-20 mg/dl            |
| Klasik FKU                            | >20 mg/dl              |

Nenad Blau ve arkadaşlarının yaptığı sınıflama tablo 2.3'te belirtildi (38).

**Tablo 2.3.** Blau ve arkadaşlarının FKU sınıflaması

|                                         | Kan fenilalanin düzeyi                                         | Enzim aktivitesi |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|
| Hafif Hiperfenilalaninemi (non FKU HFA) | 2-10 mg/dl                                                     | >%5              |
| HFA (Hafif FKU)                         | 10-20 mg/dl                                                    | %1-5             |
| Klasik FKU                              | >20 mg/dl                                                      | <%1              |
| BH4'e yanıt veren HFA/FKU               | BH4 yüklemesi sonrası kan fenilalanin düzeyinde azalma görülür |                  |

## 2.8. MATERNAL FENİLKETONÜRİ SENDROMU

FKU hastası anne gebelikte uygun şekilde takip ve tedavi edilmediğinde fenilalaninin teratojen etkileri bebekte görülür. Maternal FKU adı verilen bir sendroma neden olur. Günümüzde yenidoğan tarama programları ile tespit edilen hastalar erişkin yaşa gelip çocuk sahibi oldukça maternal FKU engellenebilir bir entelektüel yetersizlik nedeni haline geldi. Bu nedenle ebeveynlerin tanı alması hem

kendileri hem doğacak diğer çocukları açısından önem taşımaktadır. Yapılan bazı çalışmalara göre Türkiye'de PAH eksikliği olan bir hastanın ebeveynlerinde tanı konmamış HFA veya hafif, orta şiddette FKU riskinin 1/74 olduğu tahmin edilmektedir (39). Bundan dolayı yenidoğan tarama programları ile tanı alan hastaların ebeveynleri de bu gözle değerlendirilmelidir.

Maternal FKU'nun kliniğinde anne kanında yüksek fenilalanin seviyesinin bulunması çocukta intrauterin gelişme geriliği, mikrosefali, entelektüel yetersizlik, gelişimsel gecikme, hafif fasiyal dismorf, konjenital kalp hastalığı ve diğer malformasyonlara (renal agenezi, ösefagial atrezi gibi) sebep olabilir (40). En sık entelektüel yetersizlik ve mikrosefali görülür. Annede tekrarlayan düşükler olabilir.

FKU hastalarının gebelik öncesi ve gebelik döneminde kan fenilalanin düzeyleri yakından izlenmelidir. Fenilalanin düzeyi en az iki hafta istenilen düzeyde kaldıktan sonra kontrasepsiyon yöntemlerinin bırakılması önerilir. Gebelik öncesi kontrol yeterli olmaz ise ilk trimesterdeki kontrol teratojen etkiler açısından yeterli olmayabilir (41). Plazma fenilalanin düzeyleri gebe kalmadan önce 400 µmol/L'nin altında ise müdahale gerektirmez (42). Ancak bu değerin üzerine her 60 µmol/L'lik artış 4,7 puan IQ düşüşü ile ilişkilidir (43). Konjenital kalp hastalıkları 15 mg/dl gibi yüksek düzeylerde daha çok görülür. Aort koarktasyonu ve hipoplastik kalp hastalığı genel toplumdaki konjenital kalp hastalığına sahip olanlara kıyasla daha sık oranda görülür (44). Optimal şartlar olmadan gebe kalan annelerde en kısa sürede metabolik kontrol sağlanmalıdır.

Gebenin ilk başvurusunda kan fenilalanin düzeyi 10 mg/dl'nin üzerinde ve 12 haftadan büyük ise ağır etkilenme beklendiğinden terminasyon önerilmelidir (45).

Gebelikteki izlemde kan fenilalanin düzeyi 2-6 mg/dl arasında tutulmalıdır (46). Diyet gebe olmayan yetişkinlere göre daha katıdır. Çünkü plasentada fetüsü daha çok fenilalanine maruz bırakan bir gradient farkı vardır (47). Yakın aralıklar ile kontrole çağırılarak kan fenilalanin düzeyleri takip edilmelidir. Her vizitte hastanın tartı alımı da değerlendirilmelidir. Uygun tartı alımı olmazsa fenilalanin kontrolü de kaybedilebilir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fenilalanin toleransı artar. Fenilalanin esansiyel bir aminoasit olduğundan 100 µmol/L'nin altına da düşmesi önlenmelidir ve diyet buna uygun düzenlenmelidir. Diyet uygulanırken

doğal proteinler kısıtlanıp, fenilalanin içermeyen sentetik aminoasit karışımları verilir.

Gebelikte artan ihtiyaçlardan dolayı beslenme yetersizlikleri ortaya çıkabilir. Bulantı ve kusmaya bağlı katabolizmaya girebilir. Bu durumlara dikkat edilmelidir (45). İzlemde demir, B12, folik asit, kalsiyum, fosfor gibi mikronutrient eksiklikleri açısından değerlendirilmeli ve eksik olmaları durumunda desteklenmelidir.

Eğer hastalar düzenli diyet tedavisine yanıtsızsa sentetik BH4 preparatları kâr zarar oranına bakılarak kategori C ilaç olarak kullanılabilir (48).

Doğum sonrası bebekler eğer uygun olmayan gebelik tedavisi sonrası dünyaya gelmişse diğer “riskli” bebekler gibi (prematüre vb.) izlenmelidir. Çünkü bu bebekler düşük doğum ağırlığı, bilişsel gerilik açısından risk altındadır. Bebeklerin kan fenilalanin düzeyleri değerlendirilmelidir. Konjenital kalp hastalığı açısından ekokardiyografi yapılması düşünülebilir (49). Daha sonra bu bebekler nöropsikiyatrik gelişim açısından belirli aralıklar ile takip edilmelidir.

## **2.9. BH4 METABOLİZMA BOZUKLUKLARI**

BH4 metabolizma bozukluğu; HFA’nın eşlik ettiği veya etmediği nörotransmitter sentez defektleri ile seyreden nadir kalıtsal nörolojik bir hastalıktır (13). Hastalar yenidoğan tarama programlarında HFA nedeni ile tespit edilebilir ya da HFA eşlik etmeyen formlar infant dönemde nörolojik bulgular ortaya çıktıktan sonra tanı alabilir.

BH4 üç aromatik aminoasidin (fenilalanin, tirozin, triptofan) hidroksilasyonu, alkilgliserol mono-oksijenaz (AGMO) ve nitrik oksit sentetazın (NOS) üç izoenziminin reaksiyonunda kofaktör olarak görev alır. BH4 metabolizma bozuklukları karaciğerde fenilalanin metabolizmasını ve beyinde nörotransmitter sentezini etkiler. NOS üzerinden de endotel disfonksiyonunda ve ağrı modülasyonunda rol oynar. Bu nedenle iyi prognozlu PCD eksikliği dışında HFA’ya göre daha şiddetli bir fenotipe sahiptir (13). Bazı formlarında kliniğe HFA’dan çok nörotransmitter eksiklikleri neden olur. HFA’ların %2’lik nadir bir kısmını oluşturur.

BH4 metabolizma bozuklukları BH4’ün GTP’den sentezlenmesini sağlayan (GTPCH, PTPS, SR) veya rejenerasyonunu sağlayan (PCD, DHPR) enzimlerin

eksikliklerinden kaynaklanır (Şekil 2.1). Bu enzimler ve enzimlerin kodlanmasından sorumlu genler tablo 2.4’te belirtildi. Kalıtım paterni çoğunlukla otozomal resesiftir. Otozomal dominant kalıtılan ve HFA ile seyretmeyen iki formu vardır. Bunlar; GTPCH eksikliği (DOPA yanıtı distoni, Segawa sendromu) ve SR eksikliğidir (50-51).

**Tablo 2.4.** Fenilalanin hidroksilaz ve BH4 sentez ve rejenereasyonunda görevli enzimler ve onları kodlayan genler (52)

| ENZİM                   | GEN         |
|-------------------------|-------------|
| Fenilalanin hidroksilaz | <i>PAH</i>  |
| GTPCH                   | <i>GCH1</i> |
| PTPS                    | <i>PTS</i>  |
| SR                      | <i>SPR</i>  |
| PCD                     | <i>PCBD</i> |
| DHPR                    | <i>QDPR</i> |

Klinik bulgular daha çok nörotransmitter eksikliklerine bağlıdır. Mental retardasyon, nöbet, uyuşukluk, postürde ve kas tonusunda dengesizlikler, irritabilite, anormal hareketler, ısı regülasyonunda bozukluk, hipersalivasyon ve yutma güçlüğü görülebilir (50). Distoni en yaygın hareket bozukluğudur. Ataksi, ekstrapiramidal yan etkiler hiperkinezi özellikle GTPCH eksikliği olan hastalarda görülebilir.

Yenidoğan tarama programları ile tespit edilen HFA’lı hastalar BH4 eksikliği açısından en kısa zamanda değerlendirilmelidir (1). Yaşamın ilk ayında tanı konulup tedaviye başlanması prognoz açısından önemlidir. İdrar veya serumda pterin analizi ya da kuru kanda DHPR aktivitesi bakılarak tanı konulabilir. BOS’ta nörotransmitter metabolitleri olan homovanilik asit (HVA) ve 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) düzeylerinin azaldığı gösterilebilir (Tablo 2.5).

Diğer bir tanı yöntemi olan BH4 yükleme testi ile hem BH4 metabolizma bozuklukları hem de BH4 yanıtı HFA’lar tespit edilebilir. Testle ilgili çeşitli protokoller bulunur. En sık kullanılanı 48 saatlik oral 10-20 mg/kg BH4 yükleme testidir. Testin sonunda kan fenilalanin düzeyinde %30’dan fazla düşüş ve eşlik eden tirozin artışı olması yanıtın olduğunu, %20-30 arasındaki düşüşler kısmi yanıtı gösterir. Kısmi yanıt durumunda testin uzatılması düşünülebilir (12). Eğer ailede bu

hastalığa dair öykü varsa koryon villüs örnekleme ile moleküler genetik analizi yapılarak prenatal tanı konulması mümkündür.

**Tablo 2.5.** Tetrahidrobiopterin metabolizma bozukluklarında tetkik sonuçlarının yorumlanması

| Eksik olan enzim | Kan fenilalanin ( $\mu\text{mol/l}$ ) | Kan ve idrar biopterin | Kan ve idrar neopterin | Kan ve idrar primapterin | BOS 5-HIAA ve HVA | Kan DHPR aktivitesi |
|------------------|---------------------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------|
| PAH              | >120                                  | ↑                      | ↑                      | -                        | N                 | N                   |
| GTPCH            | 50-1200                               | ↓↓                     | ↓↓                     | -                        | ↓                 | N                   |
| PTPS             | 240-2500                              | ↓↓                     | ↑↑                     | -                        | ↓                 | N                   |
| DHPR             | 180-2500                              | ↓↓                     | N veya ↑               | -                        | ↓                 | ↓                   |
| PCD              | 180-1200                              | ↓                      | ↑                      | ↑↑                       | -                 | N                   |

Tedavide iki aşama vardır. Bunlar; kandaki yüksek fenilalanin seviyesinin düşürülmesi için fenilalaninden kısıtlı diyet ve eksik BH<sub>4</sub>'ün yerine konulmasıdır. Bunlar kanda fenilalanin konsantrasyonunun düşmesini sağlar. GTPCH ve PTPS eksikliğinde oral BH<sub>4</sub> tedavisine kan fenilalanin düzeyi yanıtı iyidir. DHPR eksikliği ile takipli hastalarda yüksek doz BH<sub>4</sub> alımına bağlı SSS'de BH<sub>2</sub> toksisitesi ve folat eksikliği ortaya çıkabildiği için folinik asit takviyesi gereklidir. BH<sub>2</sub> toksisitesine bağlı son yıllarda BH<sub>4</sub> tedavisi önerilmemektedir. Nörotransmitter eksikliklerine bağlı nörolojik problemler için nörotransmitter öncülleri serotonin, L-dopa, karbidopa verilir.

Tedavinin monitorizasyonu için aralıklı BOS'ta nörotransmitter metabolit düzeyleri ve folinik asit düzeyleri değerlendirilebilir. Hiperprolaktinemi dopamin eksikliğinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Doz ayarlamasına karar vermede 6 saatlik periyotlarda 3 kez kan prolaktin ölçümünün BOS HVA ölçümünden daha az invaziv ve daha duyarlı bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (53).

Tedavi edilmeyen hastalarda prognoz oldukça kötüdür. İlerleyici nörolojik defisit ve erken dönemde ölüm ile sonuçlanır. Tedavi edilen hastalarda yanıt açısından tanı yaşı, tedaviye başlama yaşı ve fenotipi önem taşır. GTPCH eksikliği olan hastalar uygun şekilde takip ve tedavi edilseler dahi öğrenme güçlüğü yaşarlar. PTPS eksikliği olan hastalara zamanında müdahale edilirse bilişsel fonksiyonlar iyi



seyreder. DHPR eksikliği olanlar da yaşamın ilk aylarından itibaren diyet tedavisini uygular, dopamin ve folinik asit replasmanı yapılırsa normal bir seyir gösterebilir (29).

## **2.10. FENİLKETONÜRİ TEDAVİSİ**

FKU ve HFA tedavisine; pediatri kliniği, pediatrik metabolizma kliniği, beslenme uzmanı, psikolog, gelişimsel pediatri bölümleri ile birlikte multidisipliner yaklaşılmalıdır. Tedavi ile hastalığa bağlı ortaya çıkabilecek klinik bulgular önlenebildiğinden; aile tedavinin önemi hakkında ayrıntılı bilgilendirilerek, uyum artırılmaya çalışılmalıdır. Zamanında ve etkin tedavi edilen hastaların nörolojik ve bilişsel durumları toplum normallerinin ya da kardeşlerinin altında kalsa da yaşamını bağımsız sürdürebilir, eğitimini tamamlayabilirler (54).

Yenidoğan tarama programında tespit edilen hastalara mümkün olan en kısa zaman içinde ve mümkünse yaşamın ilk haftasında tedaviye başlanmalıdır (1). Hastalığa bağlı ortaya çıkan sonuçları önleyebilmek için bebeklik ve erken çocukluk dönemindeki kan fenilalanin seviyeleri kritik öneme sahiptir.

Tedavideki asıl amaç kan fenilalanin düzeyini düşürerek, fenilalaninin SSS'deki toksik etkilerini engellemek ve aynı zamanda yaşına uygun ihtiyaçlarını da karşılamaktır (32). Plazma fenilalanin düzeyi 6 mg/dl'nin üzerinde olan her hasta tedavi edilmelidir ve kan düzeyinin ilk 12 yaşta 2-6 mg/dl, 12 yaş üzerine 2-10 mg/dl aralığında tutulması önerilir (55). Tedavinin izleminde yaşamın ilk yılında haftalık, sonrasında 12 yaşa kadar iki haftada bir kan fenilalanin düzeyi bakılması ile yakın izlem önerilir. 12 yaş sonrası tedavisiz kan düzeyi 10 mg/dl'nin altında olan hastalarda takip aralığı açılabilir. Ancak kadın hastalar 6 mg/dl'nin üzerinde maternal FKU açısından riskli oldukları hakkında bilgilendirilmelidir. Gebelik öncesi ve gebelikteki takiplerin fetüs açısından önemi ayrıntılı anlatılmalıdır ve bu dönemlerde takip sıklığı tekrar artırılmalıdır.

Kan örneği günün en yüksek fenilalanin seviyesini belirlemek için ve en uygun değerlendirmeyi yapabilmek için sabah açlıkta ve aynı saatte alınmalıdır. En geç 2-3 gün içinde sonuçlar değerlendirilmelidir (42).

Muayenede antropometrik ölçümler alınmalı, standart deviasyon skorları (SDS) yaşına uygun değerlendirilmeli, fizik ve nörolojik muayenesi yapılmalı, davranış problemleri ve psikiyatrik problemler açısından değerlendirilmelidir.

Fenilalanin toleransı; kan düzeyinin hedef aralıkta kalmasını sağlayan diyetle alınan mg/kg ya da mg/gün fenilalanin miktarıdır. Bu durum hastanın yaşına, hastalığının fenotipine, hedeflenen fenilalanin aralığına ve aldığı ek tedavilere bağlı olarak değişir. En yüksek olduğu dönem erken bebeklik dönemidir. Sonra kademeli olarak düşer. Hastaların toleransı özellikle hızlı büyüme dönemleri ve tedavi değişikliği olduğu dönemlerde yeniden değerlendirilmelidir (47). Yaşa göre ortalama fenilalanin toleransı tablo 2.6’da belirtilmiştir.

**Tablo 2.6.** Yaşa göre fenilalanin toleransı (1).

| Yaş       | Fenilalanin     |
|-----------|-----------------|
| 0-6 ay    | 25-60 mg/kg/gün |
| 7-12 ay   | 25-40 mg/kg/gün |
| 1 -10 yaş | 200-700 mg/gün  |
| 11-16 yaş | 220-1000 mg/gün |

Fenilalaninden kısıtlı diyet en etkili tedavi yöntemini oluşturmaktadır. Optimal sonuçlar için ömür boyu diyet tedavisi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda ergenlik döneminde diyet tedavisini bırakan yetişkin FKU hastaları ile kontrol grupları karşılaştırıldığında daha yavaş reaksiyon sürelerine, dikkat ve bellekte farklılıklar gösterildiği rapor edilmiştir (54-55). Waisbren ve arkadaşlarının yayınladığı bir meta-analizde; IQ ve fenilalanin seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Bunun sonucunda, doğum ile 6-12 yaş arasındaki fenilalanin düzeyindeki her 100  $\mu\text{mol/L}$ 'lik artışın fenilalanin düzeyleri 423 ile 750  $\mu\text{mol/L}$  arasında değişen hastalarda IQ'da 1,3 ile 3,1 puan arasında bir fark öngördüğü sonucuna varmışlardır (58).

Gıdalar fenilalanin içeriklerine göre üç gruba ayrılır. Yüksek miktarda fenilalanin içerenler (>100 mg/100 gr); et, peynir, balık, yumurta, fındık, süt, baklagillerdir. Bunlar ve aspartam içeren gıda ve meşrubatlardan diyetle kaçınılmalıdır. Orta derecede fenilalanin içerenler (30-100 mg/100 gr); pirinç,

patates, ıspanak, brokoli, tahıl ve özel unlu mamuller benzeri gıdalardır. Kontrollü olarak tüketilebilirler. Düşük fenilalanin içerenler (<30 mg/100 gr) ise çoğu meyve ve sebzelerdir. Düşük fenilalanin içerikli meyve ve sebzelerin günde 5 porsiyon tüketimi önerilebilir. Vegan gıdaların erişimi arttıkça bu tarzda beslenme daha mümkün hale gelmektedir (29).

Anne sütü (46 mg/100 ml) standart mamalara göre daha düşük fenilalanin içeriğine sahiptir. İnfantlara yakın takip altında ölçülü miktarda fenilalanin içermeyen mamaların üstüne kontrollü anne sütü alımı sağlanır ve bu da uzun dönemde hastalığın kontrolü ve büyüme gelişme açısından iyi sonuçlar sağlar (47).

Geç tanı konulan ya da tanı almasına rağmen diyet tedavisine uymayan ağır sekelli hastalarda tedaviye başlamak nörolojik hasarı geri çevirmese de davranış bozukluklarında azalma sağlaması açısından önemlidir (59).

Diyet tedavisi düzenlenirken hastanın günlük kalori ihtiyacını artıracak enfeksiyon, travma gibi durumlar, büyümenin hızlandığı ya da yavaşladığı dönemler göz önünde bulundurulmalıdır. Fenilalanin kısıtlanırken metabolizma için gerekli diğer aminoasitler yerine konulmalıdır. Bunun için fenilalanin içermeyen aminoasit takviyeleri ile protein ihtiyacının %75'inden fazlası sağlanır (25). Ancak bunların fazla alımı uzun dönemde proteinüri ve glomeruler filtrasyon hızında (GFR) azalmaya neden olabilir (25). Protein takviyelerinin dozları uygulanan bölgelere göre farklılık gösterebilse de eşdeğer protein dozları; 1 yaş ve altında 2-3 g/kg/gün, 1-3 yaş arasında 1.2-3 g/kg/gün, 4-10 yaş arasında 1.2-2 g/kg/gün, 10 yaş üzerinde 0.8-1.5 g/kg/gündür (60).

Diyete bağlı demir, B12, kalsiyum, fosfor, çinko, selenyum gibi mikrobesein eksiklikleri gelişebilir. Bu nedenle osteoporoz, megaloblastik anemi, cilt lezyonları, malnütrisyon gibi durumlar açısından takip edilmelidir. Aşırı karbonhidrat alımına bağlı obezite gelişebilir.

Tüm bunların yanında normal büyüme ve gelişmenin sağlanabilmesi için esansiyel olan fenilalaninin aşırı düşmesinden de kaçınılmalıdır. Fenilalanin miktarı istenenden fazla düştüğünde büyüme gelişmedeki gerilemenin yanısıra; anoreksiya, perineal döküntü, halsizlik, saç dökülmesi, gibi bulgular görülebilir. Tirozin;

aminoasit takviyelerinin içeriğinin %9-11'ini oluşturur. Tirozin için buna ek takviye önerilmemektedir (55).

Diyete uyum, besinleri ailenin seçtiği erken yaşlarda daha kolaydır. Hastaların yaşı büyüdükçe öğünlerine kendi karar vermeye başladıkça ve yaşlılarının tükettiği besinleri gördükçe zorlaşmaktadır. Adolesan dönemde ise bu durum daha güç bir hal almaktadır ve çocukluk döneminde olduğu gibi yasaklar koymak zorlaşmaktadır.

Erişkin hastalarda diyet tedavisindeki gevşeme sonrasında spinal kordda subakut dejenerasyonlar ortaya çıktığı görülmüştür. Ancak bu hastalar incelendiğinde hepsinin aminoasit takviyelerini bıraktıkları ve kısmi de olsa protein kısıtlı diyetle devam ettikleri için derin B12 eksikliğinin ortaya çıktığı bildirildi (61).

Sentetik bir BH4 preparatı olan sapropterin dihidroklorür tek başına veya diyet tedavisi ile kombine olarak kullanılabilir (10). BH4; PAH enziminin kofaktörü olarak enzimin stabilizasyonunun ve aktivitesinin artmasını sağlar. BH4 metabolizma bozukluklarında ve BH4 yanıtı HFA'lerde tedavide kullanılır. PAH enziminin rezidüel aktivitesinin daha yüksek olduğu formlarında tedavideki yararı daha fazladır. Hastalardaki fenilalanin toleransını artırır. BH4 yanıtını öngörmede hastanın genotipi de önem taşısa da yükleme testi ile konfirme edilmelidir. Gebelikte diyet yanıtı yetersizse ve gerçekten gerekliyse kategori C ilaç olarak kullanılabilir. Ancak gebeler ilaç hakkında bilgilendirilerek onay alınmalıdır. Emzirme döneminde kullanımı önerilmez.

BH4 ilk kez 2007 yılında Amerika Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onay almıştır. Genellikle iyi tolere edilir. Sık görülen yan etkileri burun akıntısı, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, gastrit ve ishaldir (62). Kullanılabilir doz aralığı 5-20 mg/kg/gündür. Başlangıç dozu 20 mg/kg/gündür. Tek dozda, gıdalar ile birlikte ve mümkünse en çok fenilalanin içeren gıdaların tüketildiği öğünde oral olarak alınmalıdır. Ancak gastrointestinal problemi olan hastalarda ya da başka ilaçlar kullanılması halinde doz azaltılabilir. (63). BH4 metabolizma bozukluklarında diyet ve sapropterine ek olarak L-dopa ve 5-hidroksitriptofan desteği de sağlanmalıdır.

Büyük nötral aminoasitler (LNNA) diğer bir alternatif tedavidir. LNNA'lar; histidin, izolosin, metiyonin, fenilalanin, tirozin, treonin, triptofan, valindir. Bu aminoasitler ince bağırsaktan emilimde ve SSS'ye ulaşmak için aynı L-aminoasit taşıyıcısı (LAT1) için rekabet ederler. FKU'da artan fenilalaninden dolayı diğer aminoasitlerin transportu aksar. SSS'de nörotransmitter sentezi azalır. Nörogelişimsel bozukluğun bir mekanizmasının da bu olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple uzun dönemde 0,5-1 g/kg/gün LNNA takviyesi ile bu aminoasitler fenilalanin ile yarışarak fenilalaninin SSS'ye geçişini ve toksik etkilerini azaltabilir (64). Ayrıca nörotransmitter sentezi için esansiyel diğer aminoasitlerin geçişi artar.

Glikomakropeptid (GMP); aminoasit takviyelerine alternatif olan, düşük fenilalanin içerikli, peynir altı suyundan elde edilen protein kaynağıdır. GMP aromatik aminoasitler olan tirozin, triptofan, arjinin, sistin, histidin içermez ve bunların takviyesini gerektirir (65). FKU'lu hastalarda kullanımı ile ilgili uzun vadeli çalışmalar bulunmamaktadır, 11 yaş altı çocuklarda güvenilirliğine dair çalışmalar yayınlanmadı. Daha fazla veri elde edilene kadar çocuklarda ve gebelerde alternatif bir protein kaynağı olarak düşünülmemelidir.

Fenilalanin amonyum liyaz (PAL) enzimi BH4 gibi bir kofaktöre ihtiyaç duymadan kandaki fenilalanini yıkarak nörotoksik etkisi düşük olan transinamik asite ve amonyağa dönüştür. Bir prokaryot olan *Anabaena Variabilis*'ten rekombinasyonla elde edilmiştir ve immün yanıtı azaltmak için polietilen glikol ile konjuge edilmiştir. Diyetle uyumsuz fenilalanin düzeyi 10 mg/dl'nin üstünde yetişkinlerde kullanım için onay almıştır. Subkutan yol ile uygulanır (66). Oral yoldan kullanımını sağlamak için çalışmalar devam etmektedir.

FKU'lu bir hastaya, hastalığı ile ilişkisiz bir sebepten yapılan karaciğer transplantasyonu sonucu kan fenilalanin düzeylerinin şaşırtıcı bir şekilde düştüğü görüldü (67). FKU tedavisi için karaciğer transplantasyonu; PAH enziminin yerine konulmasını sağlayarak teorik olarak mümkün olsa da major bir cerrahi girişim olması ve invaziv olmayan diğer tedavi seçeneklerinin varlığı nedeni ile yapılmamaktadır (68).

Hepatosit nakli ve gen terapisi ise üzerinde çalışmalar yapılan diğer tedavilerdir (69).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim-Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma Kliniği'nde 01.01.2013-31.12.2021 tarihleri arasında FKU, HFA, maternal FKU sendromu, BH4 metabolizma bozukluğu veya geçici HFA tanılarıyla takipli olan 99 hasta dâhil edilmiştir. Bu tanılar ile izlenen hastaların demografik özelliklerini, sınıflandırılmasını, klinik özelliklerini, diyetle uyumlarını ve moleküler genetik analiz sonuçlarını inceleme, genotip-fenotip ilişkisini ortaya koyma hedeflendi.

Tüm çalışmalar SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim-Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun onayı alınarak (Karar no: 2021-183) gerçekleştirildi.

Çalışmamızda hastaların ilk semptom/bulgu yaşı, başvuru yaşı, tanı yaşı, ebeveyn akrabalık ilişkisi, ailede benzer hastalık öyküsü, yaşadığı bölge, başvuru nedeni, Ulusal Yenidoğan Tarama Programındaki, tanı anındaki ve takiplerindeki fenilalanin düzeyleri, moleküler genetik analiz sonuçları, hastalığın tipi, gelişim takibi, aldığı tedaviler ve diyetle uyumları değerlendirildi. Moleküler genetik analiz sonuçları ile fenotip arasındaki ilişkiye bakıldı.

SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim- Araştırma Hastanesi Metabolizma Polikliğinde takip olan hastaların verilerine retrospektif olarak hastane elektronik ve arşiv kayıt sistemindeki dosyalarından ulaşıldı.

Hastalardan alınan kanlar etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüplerde yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile çalışıldı. Hastaların moleküler genetik analizleri Sanger dizi analizi yöntemi ile İntergen Genetik ve Nadir Hastalıkları Tanı ve Araştırma ve Uygulama Merkezi, Ankara ve Düzen laboratuvarında çalışıldı. Sanger dizi ile heterozigot varyant belirlenen hastalarda diğer alleldeki olası intergenik delesyon veya duplikasyonlar MLPA (multiple probe ligan assay) analizi ile araştırıldı.

Bilinen varyantların araştırılması için dbSNP, ClinVar, HGMG Public, LOVD ve BioPKU veri tabanları ve literatür taraması için PubMed veri tabanından faydalanılmıştır. Varyant yorumlama için kullanılacak verilerin veri tabanlarından çekilmesi için 'Franklin Genoox' varyant yorumlama aracı kullanılmıştır. Yanlış anlamlı varyantların patojenite tahmini için FATHMM, MetaLR ve REVEL in silico araçlarından elde edilen skorlar dikkate alınmıştır. Varyantlar 'Human Genome Variation Society' tarafından hazırlanan sekans varyantlarını tanımlama kılavuzuna göre yazılmıştır. Saptanan varyantlar 'Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)' ve 'Moleküler Patoloji Derneği (Association for Molecular Pathology, AMP)'nin 2015 yılında yayınladığı NGS varyantlarını sınıflandırma kılavuzuna göre sınıflandırılmıştır. Yapılan yorumlamalar ile patojen, olası patojen ve klinik önemi belirsiz olarak sınıflandırılan varyantlar hastaların mevcut klinik durumu ve aile hikâyesine göre değerlendirilmiş ve genotip-fenotip korelasyonu belirlenmiştir.

Hastaların antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi için Türk çocukları için standardize edilmiş eğriler kullanıldı, standart deviasyon skorları (SDS) hesaplandı.

Hastaların FKU sınıflandırması Guldberg ve arkadaşları ile Camp ve arkadaşlarının yapmış olduğu sınıflamaya göre yapıldı (Tablo 2.1 ve 2.2). Bu sınıflamada hastaların tanı anındaki kan fenilalanin düzeyleri kullanıldı. Fenilalanin düzeyleri 2-10 mg/dl HFA ( $\leq 6$  mg/dl tedavi gerektirmeyen-HFA,  $>6$  mg/dl ise tedavi gerektiren-HFA), 10-15 mg/dl hafif FKU, 15-20 mg/dl orta FKU,  $>20$  mg/dl klasik FKU olarak değerlendirildi.

Hastaların diyetle uyumu değerlendirilirken ortanca kan fenilalanin düzeylerine bakıldı;  $\leq 6$  mg/dl ise diyetle uyum iyi,  $>6$  mg/dl ise diyetle uyum kötü olarak değerlendirildi.

Hastaların gelişimsel değerlendirilmesinin yapılması hastanemiz gelişimsel pediatri polikliniğinde erken gelişim envanteri (EGE), Bayley ve gelişim izleme ve destekleme rehberi (GIDR) ile yapıldı.

Araştırmanın istatistiksel analizleri için SPSS 23.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna görsel olarak histogram ve olasılık grafikleriyle; analitik olarak Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile bakılmıştır. Normal dağılan veriler parametrik olarak değerlendirilmiş olup, tanımlayıcı istatistikleri ortalama ve standart sapma ile normal dağılmayan veriler parametrik olmayan veriler olarak değerlendirilmiş olup tanımlayıcı istatistikleri ortanca ve minimum-maksimum değerler ile sunulmuştur. Bağımsız iki kategorik değişken karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Korelasyon katsayısı mutlak değeri 0,00 ise ilişki yok; 0,01-0,25 arasında ise zayıf; 0,26-0,50 arasında ise orta; 0,51-0,75 arasında ise güçlü, >0,75 ise çok güçlü korelasyon olarak kabul edilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim-Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma Kliniği'nde HFA, FKU, maternal FKU sendromu, BH4 metabolizma bozuklukları veya geçici HFA ile takipli toplam 99 hasta değerlendirildi. Hastaların verilerine geriye yönelik olarak dosya incelemesi yapılarak ulaşıldı. Demografik verileri, yenidoğan tarama sonuçları, tanı ve takipteki kan fenilalanin değerleri, moleküler genetik analiz sonuçları incelendi. Kan fenilalanin düzeyi  $>2$  mg/dl olup moleküler genetik analizinde mutasyon saptanmayan 1 hasta (geçici HFA) genotip dışı diğer parametreleri ile çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmaya dâhil edilen bireylerin incelenen parametreleri aşağıda özetlendi.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| Yaş (başvuru, tanı ve takvim yaşı, ilk semptom/bulgu yaşı) |
| Cinsiyet                                                   |
| Akrabalık öyküsü                                           |
| Ailede benzer hastalık öyküsü                              |
| Başvuru nedeni                                             |
| Yaşadığı bölge                                             |
| Tanı ve takipteki kan fenilalanin düzeyleri                |
| Tedavileri                                                 |
| Diyete uyumları                                            |
| Antropometrik ölçümleri                                    |
| Gelişimsel değerlendirmeleri                               |
| Maternal FKU varlığı                                       |
| Moleküler genetik analiz sonuçları                         |
| Nöbet varlığı                                              |
| Eşlik eden hastalık varlığı                                |

#### 4.1. TAKVİM YAŞI, İLK SEMPTOM YAŞI, BAŞVURU YAŞI, TANI YAŞI, YAŞADIKLARI ŞEHİR

Çalışmaya dâhil edilen 99 hastanın ortalanca takvim yaşı 33 ay (en küçüğü 3 ay, en büyüğü 186 ay) olarak tespit edildi (Tablo 4.1).

Hastaların 6'sında başvuru anında semptom ve bulgu mevcuttu. Semptom/bulgu yaşları 40 gün ile 810 gün arasında değişmekteydi. Bu semptom ve bulgular; dermatit, mental-motor gelişim geriliği ve mikrosefali idi. Ortanca semptom/bulgu yaşı 180 gün olarak tespit edildi (Tablo 4.1).

Hastaların 96'sında başvuru yaşı ve tanı yaşı tespit edilebildi. Tespit edilen hastaların ortalanca başvuru yaşı 20 gün, ortalanca tanı yaşı da 26 gündü (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaşlarının standart sapma skoruna göre değerlendirilmesi

|                                     | Sayı (n) | Ortanca<br>(min-maks) | Ortalama±<br>Standart Sapma |
|-------------------------------------|----------|-----------------------|-----------------------------|
| <b>Takvim yaşı (ay)</b>             | 99       | 33 (3-186)            | 43,8±37,7                   |
| <b>İlk semptom/bulgu yaşı (gün)</b> | 6        | 180 (40-810)          | 329,3±344,1                 |
| <b>Başvuru yaşı (gün)</b>           | 96       | 20 (1-3960)           | 117,2±523,3                 |
| <b>Tanı yaşı (gün)</b>              | 96       | 26 (7-3697)           | 120,8±503,4                 |

Hastaların 77'si (%78) yenidoğan döneminde (0-30 gün), 15'i (%15) süt çocuğu döneminde (1-24 ay), 3'ü (%3) çocukluk döneminde (2-10 yaş), 1'i (%1) adolesan dönemde (10-19 yaş) hastaneye başvurmuş idi. 3 (%3) hastanın başvuru yaşı bilinmemektedir, Erişkin yaşta başvuran hasta yoktu (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Çalışmaya dâhil edilen hastaların başvuru anındaki yaşlarına göre değerlendirilmesi

| Başvuru yaşı               | %*       |
|----------------------------|----------|
| <b>Hasta sayısı (n=99)</b> |          |
| Yenidoğan (0-30 gün)       | 77 (%78) |
| Süt çocuğu (1-24 ay)       | 15 (%15) |
| Çocukluk (2-10 yaş)        | 3 (%3)   |
| Adolesan (10-19 yaş)       | 1 (%1)   |
| Erişkin ( $\geq 20$ yaş)   | 0 (%0)   |
| Bilinmeyen                 | 3 (%3)   |
| *: Sütun yüzdesi           |          |

#### 4.1.1. Başvuru Yaşı ile Tanı Anında Fenilalanin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya dâhil edilen hastaların başvuru yaşı ve tanı anındaki fenilalanin düzeyleri karşılaştırıldı. Karşılaştırılan parametreler normal dağılım göstermediği için spearman korelasyon kullanıldı. Hastaların başvuru süresi geciktikçe tanı anındaki kan fenilalanin düzeylerindeki artış açısından anlamlı orta derece korelasyon görüldü ( $p:0.007$ ) (Tablo 4.3).

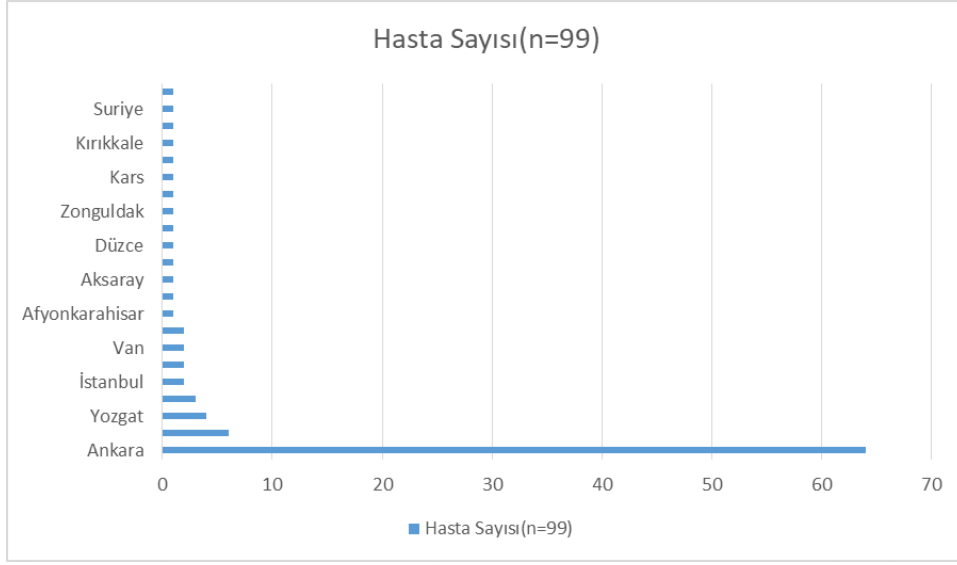
**Tablo 4.3.** Çalışmaya dâhil edilen hastaların başvuru yaşı ve tanı anındaki kan fenilalanin düzeylerinin korelasyon tablosu

| Korelasyon Tablosu                                                               |                    |                               |              |                    |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------|--------------------|
|                                                                                  |                    |                               | Başvuru yaşı | Tanıdaki FA düzeyi |
|                                                                                  | Başvuru yaşı       | Spearman Korelasyon Katsayısı | 1,000        | 0,278*             |
|                                                                                  |                    | <i>p</i>                      | .            | <b>0,007</b>       |
|                                                                                  |                    | N                             | 96           | 92                 |
|                                                                                  | Tanıdaki FA düzeyi | Spearman Korelasyon Katsayısı | 0,278*       | 1,000              |
|                                                                                  |                    | <i>p</i>                      | <b>0,007</b> | .                  |
|                                                                                  |                    | N                             | 92           | 95                 |
| * Spearman Korelasyon Katsayısı, <i>p</i> değeri 0,05’in altındayken anlamlıdır. |                    |                               |              |                    |

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 64'ü (%64,6) kliniğimizin bulunduğu Ankara'da yaşamakta idi. En sık başvuru alan 3 il; Ankara (%64,6), Konya (%6,1) ve Yozgat (%4) idi (Tablo 4.4) (Şekil 4.1).

**Tablo 4.4.** Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaşadıkları yerler

|                        | Sayı | %*   |
|------------------------|------|------|
| <b>Lokasyon (n=99)</b> |      |      |
| Ankara                 | 64   | 64,6 |
| Konya                  | 6    | 6,1  |
| Yozgat                 | 4    | 4,0  |
| Erzurum                | 3    | 3,0  |
| İstanbul               | 2    | 2,0  |
| Bolu                   | 2    | 2,0  |
| Van                    | 2    | 2,0  |
| Ağrı                   | 2    | 2,0  |
| Afyonkarahisar         | 1    | 1,0  |
| Amasya                 | 1    | 1,0  |
| Aksaray                | 1    | 1,0  |
| Çorum                  | 1    | 1,0  |
| Düzce                  | 1    | 1,0  |
| Giresun                | 1    | 1,0  |
| Zonguldak              | 1    | 1,0  |
| İzmir                  | 1    | 1,0  |
| Kars                   | 1    | 1,0  |
| Kayseri                | 1    | 1,0  |
| Kırıkkale              | 1    | 1,0  |
| Şırnak                 | 1    | 1,0  |
| Suriye                 | 1    | 1,0  |
| Irak                   | 1    | 1,0  |
| *Sütun yüzdesi         |      |      |



**Şekil 4.1.** Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaşadıkları yerler

Hastalarımızın 7'si hariç diğerleri Türk uyruklu idi, Yabancı uyruklu hastaların 5'i Suriye uyruklu, 2'si Irak uyruklu idi.

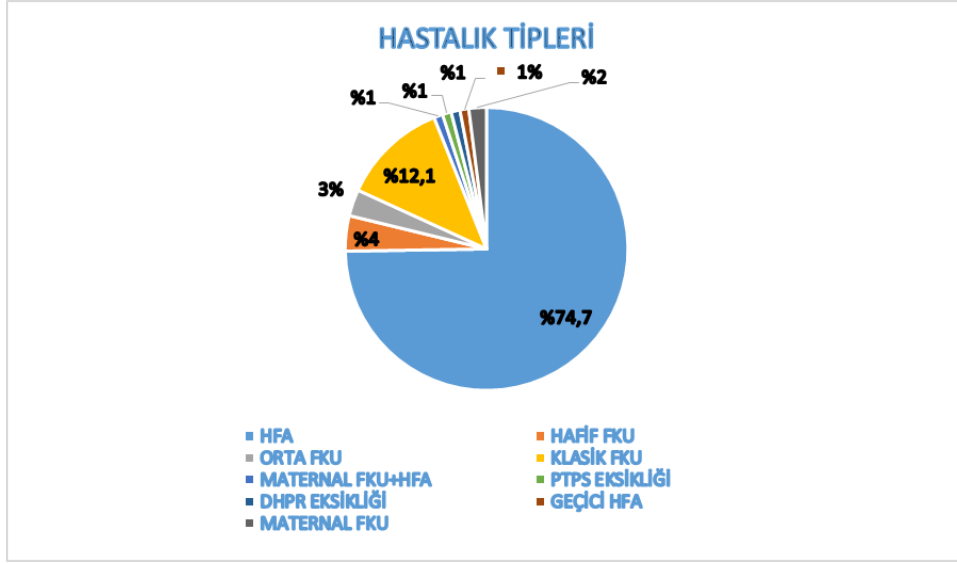
#### **4.2. CİNSİYET, AKRABALIK İLİŞKİSİ DURUMU, AİLEDE BENZER HASTALIK OLMA DURUMU, BAŞVURU NEDENİ, HASTALIK TİPİ**

Çalışmaya dâhil edilen 99 hastanın 56'sı kız (%56,6), 43'ü erkek (%43,4) cinsiyetteydi (Tablo 4.5).

Hastaların 64'ünün (%64,6) anne ve babası arasında akrabalık ilişkisi yoktu. 20'sinde (%20,2) 1. derece, 6'sında (%6,1) 2. derece, 9'unda (%9,1) 3. derece kuzen evliliği ilişkisi bulunmaktaydı (Tablo 4.5).

Hastaların ailesinde benzer hastalık öyküsü 85'inde (%86,7) bulunmamaktaydı. Geriye kalan hastaların 6'sında (%6,1) kardeşinde, 3'ünde (%3,1) annesinde, 3'ünde (%3,1) kuzeninde, 1'inde (%1) yeğeninde benzer hastalık öyküsü mevcuttu (Tablo 4.5).

Hastaların Çocuk Metabolizma Kliniğine başvuru nedeni 91'inde (%92) ülkemizde yapılan Ulusal Yenidoğan Tarama Programında fenilalanin düzeyinin  $\geq 2,1$  mg/dl olması sebebi ile yönlendirilmeleri idi. Kalan 8 hastanın 3'ü (%3) gelişim geriliği ve mikrosefali, 2'si (%2) annede FKU öyküsü olması, 2'si (%2) kardeşinde FKU öyküsü bulunması, 1'i (%1) yeğeninde hastalık öyküsü bulunması nedeni ile başvurmuştu (Tablo 4.5) (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2.** Hastalık tipleri

Çalışmaya dâhil edilen toplam 99 hastanın 74'ü (%74,7) HFA [55'i (%74,3) tedavi gerektirmeyen-HFA, 19'u (%25,7) tedavi gerektiren-HFA], 4'ü (%4) hafif FKU, 3'ü (%3) orta FKU, 12'si (%12,1) klasik FKU, 2'si (%2) BH4 metabolizma bozukluğu [1'i (%1'i) DHPR eksikliği, 1'i (%1) PTPS eksikliği], 2'si (%2) maternal FKU sendromu, 1'i (%1) HFA ve maternal FKU sendromu ve 1'i (%1) geçici HFA sebebi ile takip edildi (Şekil 4.2 ve Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Çalışmaya dâhil edilen hastaların bazı tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

|                                                  | Sayı | (%)* |
|--------------------------------------------------|------|------|
| <b>Cinsiyet (n=99)</b>                           |      |      |
| Kız                                              | 56   | 56,6 |
| Erkek                                            | 43   | 43,4 |
| <b>Akrabalık ilişkisi durumu (n=99)</b>          |      |      |
| Yok                                              | 64   | 64,6 |
| 1. derece kuzen evliliği                         | 20   | 20,2 |
| 2. derece kuzen evliliği                         | 6    | 6,1  |
| 3. derece kuzen evliliği                         | 9    | 9,1  |
| <b>Ailede benzer hastalık olma durumu (n=98)</b> |      |      |
| Yok                                              | 85   | 86,7 |
| Kardeş                                           | 6    | 6,1  |

|                                                                                                                                                                                                                         |                                  |    |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----|------|
|                                                                                                                                                                                                                         | Anne                             | 3  | 3,1  |
|                                                                                                                                                                                                                         | Kuzen                            | 3  | 3,1  |
|                                                                                                                                                                                                                         | Yeğen                            | 1  | 1,0  |
| <b>Başvuru nedeni (n=99)</b>                                                                                                                                                                                            |                                  |    |      |
|                                                                                                                                                                                                                         | Ulusal Yenidoğan Tarama Programı | 91 | 92   |
|                                                                                                                                                                                                                         | Gelişim geriliği ve mikrosefali  | 3  | 3,0  |
|                                                                                                                                                                                                                         | Maternal FKU                     | 2  | 2,0  |
|                                                                                                                                                                                                                         | Kardeşin hasta olması            | 2  | 2,0  |
|                                                                                                                                                                                                                         | Yeğenin hasta olması             | 1  | 1,0  |
| <b>Hastalık tipi (n=99) **</b>                                                                                                                                                                                          |                                  |    |      |
|                                                                                                                                                                                                                         | HFA                              | 74 | 74,7 |
|                                                                                                                                                                                                                         | Klasik FKU                       | 12 | 12,1 |
|                                                                                                                                                                                                                         | Hafif FKU                        | 4  | 4,0  |
|                                                                                                                                                                                                                         | Orta FKU                         | 3  | 3,0  |
|                                                                                                                                                                                                                         | DHPR eksikliği                   | 1  | 1,0  |
|                                                                                                                                                                                                                         | PTPS eksikliği                   | 1  | 1,0  |
|                                                                                                                                                                                                                         | Maternal FKU sendromu            | 2  | 2,0  |
|                                                                                                                                                                                                                         | HFA+Maternal FKU sendromu        | 1  | 1,0  |
|                                                                                                                                                                                                                         | Geçici HFA                       | 1  | 1,0  |
| *: Sütun Yüzdesi                                                                                                                                                                                                        |                                  |    |      |
| **: Kan Fenilalanin değerleri;<br>≤2 mg/dl: Normal<br>2-10 mg/dl: HFA (2-6 mg/dl tedavi gerektimeyen HFA, 6-10 mg/dl tedavi gerektiren-HFA)<br>10-15 mg/dl: Hafif FKU<br>15-20 mg/dl: Orta FKU<br>>20 mg/dl: Klasik FKU |                                  |    |      |

Hastalarımızın Guldberg ve arkadaşlarının sınıflamasına göre gruplandırılması Tablo 4.6'da gösterildi.

**Tablo 4.6.** Çalışmaya dâhil edilen hastaların Guldberg ve arkadaşlarının sınıflamasına göre gruplandırılması

|                                                                                                                                                                       | Sayı | (%)* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| <b>Hastalık tipi (n=93) **</b>                                                                                                                                        |      |      |
| HFA                                                                                                                                                                   | 74   | 79,6 |
| Hafif FKU                                                                                                                                                             | 4    | 4,3  |
| Orta FKU                                                                                                                                                              | 3    | 3,2  |
| Klasik FKU                                                                                                                                                            | 12   | 12,9 |
| *: Sütun Yüzdesi<br>**: Kan Fenilalanin değerleri;<br>≤2 mg/dl: Normal<br>2-10 mg/dl: HFA<br>10-15 mg/dl: Hafif FKU<br>15-20 mg/dl: Orta FKU<br>>20 mg/dl: Klasik FKU |      |      |

Hastalarımızın Camp ve arkadaşlarının sınıflamasına göre gruplandırılması Tablo 4.7’de gösterildi.

**Tablo 4.7.** Çalışmaya dâhil edilen hastaların Camp ve arkadaşlarının sınıflamasına göre gruplandırılması

|                                                                                                                                                                                                                         | Sayı | (%)* |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| <b>Hastalık tipi (n=93) **</b>                                                                                                                                                                                          |      |      |
| Hafif HFA (tedavisiz)                                                                                                                                                                                                   | 55   | 59,2 |
| Hafif HFA (gri zon)                                                                                                                                                                                                     | 19   | 20,4 |
| Hafif FKU                                                                                                                                                                                                               | 4    | 4,3  |
| Orta FKU                                                                                                                                                                                                                | 3    | 3,2  |
| Klasik FKU                                                                                                                                                                                                              | 12   | 12,9 |
| *: Sütun Yüzdesi<br>**: Kan Fenilalanin değerleri;<br>≤2 mg/dl: Normal<br>2-6 mg/dl Hafif HFA (tedavisiz)<br>6-10 mg/dl Hafif HFA (gri zon)<br>10-15 mg/dl: Hafif FKU<br>15-20 mg/dl: Orta FKU<br>>20 mg/dl: Klasik FKU |      |      |



Nenad Blau ve arkadaşlarının enzim aktivitesi, kan fenilalanin düzeyi ve BH4 yanıtına göre FKU sınıflamasında hastalık dört grupta incelenebilir. Bunlar; hafif HFA (2-10 mg/dl) (rezidüel enzim aktivitesi >%5), hafif FKU (10-20 mg/dl) (rezidüel enzim aktivitesi %1-5), klasik FKU (>20 mg/dl) (rezidüel enzim aktivitesi <%1), ve BH4'e yanıt veren FKU/HFA'dır. Hastalarımızın bu sınıflamaya göre gruplandırılması tablo 4.8'de belirtildi. Bizim hastalarımıza BH4 testi yapılmadı.

**Tablo 4.8.** Çalışmaya dâhil edilen hastaların Nenad Blau ve arkadaşlarının sınıflamasına göre gruplandırılması

|                                                                                              | Sayı | (%)* |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| <b>Hastalık tipi (n=93) **</b>                                                               |      |      |
| Non-FKU HFA veya Hafif HFA (2-10 mg/dl)                                                      | 74   | 79,6 |
| HFA veya Hafif FKU (10-20 mg/dl)                                                             | 7    | 7,5  |
| Klasik FKU ( $\geq 20$ mg/dl)                                                                | 12   | 12,9 |
| *: Sütun Yüzdesi<br>**: BH4 metabolizma bozukluğu, maternal FKU sendromu olan hastalar hariç |      |      |

#### 4.3. GELİŞİM DURUMU, MATERNAL FKU, NÖBET VARLIĞI, EŞLİK EDEN HASTALIK DURUMU, ZİGOSİTE DURUMU, YENİDOĞAN TARAMASI FENİLALANİN DÜZEYİ DURUMU

Hastaların gelişimsel durum değerlendirmesi tedavi gerekliliği olan 40 hastadan 20'sine yapılabildi. Değerlendirmede kullanan testler EGE, Bayley ve GIDR idi. 20 hastanın 2'sinde (%10) artmış destek ihtiyacı, 1'inde (%5) de otizm, 4 hastada (%20) zihinsel gerilik mevcuttu. 13 hastanın (%65) gelişimsel değerlendirmeleri normal bulundu (Tablo 4.9).

Maternal FKU sendromu hastaların 3'ünde (%3) vardı. Bu üç hastanın 1'inde hem maternal FKU sendromu hem HFA mevcuttu (Tablo 4.9).

Eşlik eden nöbet öyküsü 3 hastada (%3) vardı (Tablo 4.9). İki hasta (biri geç tanı PTPS eksikliği, diğeri geç tanı orta FKU) antiepileptik tedavi almakta idi. Diğer hastanın (HFA) nöbeti şüpheli olup, EEG sonucu normal saptandı.

Eşlik eden ek hastalık (mevcut hastalığına ikincil ya da eşlik eden bağımsız hastalık) öyküsü hastaların 23'ünde (%23,2) mevcuttu. Bu hastalıklar; atopik dermatit, inek sütü alerjisi, hemanjiyom, mikrosefali, mental motor gelişim geriliği, hiperaktivite, otizm, konjenital kalp hastalığı, hidronefroz, akondroplazi, Down sendromu, Niemann Pick Tip C (NPC) olarak görüldü (Tablo 4.9).

Ulusal Yenidoğan Tarama Programından elde edilen verilerde 91 hastanın (%98) sonucu 2,1 mg/dl üzerinde tespit edildi. 2 hastanın (%2) fenilalanin değeri normal aralıktaydı. Bu 2 hasta maternal FKU sendromu nedeni ile başvurmuştu (Tablo 4.9). 6 hastanın tarama programına katılmadığı görüldü.

**Tablo 4.9.** Çalışmaya dâhil edilen hastaların bazı tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

|                                                                                            | Sayı | (%)* |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| <b>Gelişim durumu (n=20)</b>                                                               |      |      |
| Normal                                                                                     | 13   | 65   |
| Hafif artmış destek ihtiyacı                                                               | 2    | 10   |
| Otizm                                                                                      | 1    | 5    |
| Zihinsel gerilik                                                                           | 4    | 20   |
| <b>Maternal FKU durumu (n=99)</b>                                                          |      |      |
| Yok                                                                                        | 96   | 97,0 |
| Var                                                                                        | 3    | 3,0  |
| <b>Nöbet varlığı (n=99)</b>                                                                |      |      |
| Yok                                                                                        | 96   | 97   |
| Var                                                                                        | 3    | 3    |
| <b>Eşlik eden hastalık durumu (n=99)</b>                                                   |      |      |
| Yok                                                                                        | 76   | 76,8 |
| Var                                                                                        | 23   | 23,2 |
| <b>Ulusal Yenidoğan Tarama Programından elde edilen fenilalanin düzeyi durumu** (n=93)</b> |      |      |
| FA≤2mg/dl                                                                                  | 2    | 2    |
| FA>2mg/dl                                                                                  | 91   | 98   |
| *: Sütun Yüzdesi                                                                           |      |      |
| **: Tarama testinde fenilalanin düzeyi >2,1 mg/dl ise anlamlı kabul edilmektedir.          |      |      |

#### 4.4. VÜCUT AĞIRLIĞI, BOY, BAŞ ÇEVRESİ

Çalışmaya dâhil edilen 99 hastadan 95'inin vücut ağırlığı dosya verilerinden elde edildi. Bu hastaların boya göre ağırlıklarının standart sapma skoru ortalama değeri  $-0,37 \pm 1,30$  olarak tespit edildi. 95 hastanın 8'inde (%8,4) boya göre vücut ağırlığı -2 SD'den düşük, geriye kalan 87 hastada (%91,6) -2 SD ve +2 SD arasında normal tespit edildi (Tablo 4.10 ve 4.11).

Boy bilgisine ulaşılan 98 hastanın ortalama standart sapma skoru değeri  $-0,41 \pm 1,51$ 'di. Bu hastaların 9'unun (%9,2) boyu -2 SD'den düşük olup kısaydı. 84 hastanın (%85,7) boyu normal, 5 hastanın (%5,1) boyu +2 SD üzerine olup uzundu (Tablo 4.10 ve 4.11).

Baş çevresi bilgisine ulaşılan 95 hastanın ortalama standart sapma skoru sonucu  $-0,77 \pm 1,56$  idi. Bu hastaların 12'sinde (%12,6) mikrosefali ( $<-2SD$ ) saptandı. Diğer 83 (%87,4) hastanın baş çevresi normal bulundu (Tablo 4.10 ve 4.11).

**Tablo 4.10.** Çalışmaya dâhil edilen hastaların büyüme parametrelerinin standart sapma skoruna göre değerlendirilmesi

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Sayı (n) | Yüzde (%) * |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|
| <b>Vücut ağırlığı (n=95) **</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |          |             |
| Malnütrisyon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 8        | 8,4         |
| Normal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 87       | 91,6        |
| <b>Boy (n=98) ***</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |          |             |
| Kısa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 9        | 9,2         |
| Normal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 84       | 85,7        |
| Uzun                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 5        | 5,1         |
| <b>Baş çevresi (n=95) ****</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |          |             |
| Mikrosefali                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 12       | 12,6        |
| Normal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 83       | 87,4        |
| *: Sütun Yüzdesi<br>**: Boya göre vücut ağırlığı -2 SD'den düşük: Malnütrisyon<br>-2 SD ve +2 SD arasında: Normal<br>+2 SD üzerinde: Obez<br>***: Boy -2 SD'den düşük: Kısa<br>-2 SD ve +2 SD arasında: Normal<br>+2 SD ve üzeri: Uzun<br>****: Baş çevresi: -2 SD'den düşük: Mikrosefali<br>-2 SD ve +2 SD arasında: Normal<br>+2 SD ve üzeri: Makrosefali |          |             |

**Tablo 4.11.** Çalışmaya dâhil edilen hastaların büyüme parametrelerinin standart sapma skoru ortalama değerlerinin gösterimi

| Antropometrik ölçümler (SD)* |                    | Sayı (n) | Ortalama±standart sapma |
|------------------------------|--------------------|----------|-------------------------|
|                              | Vücut ağırlığı (g) | 95       | -0,37±1,30              |
|                              | Boy (cm)           | 98       | -0,41±1,51              |
|                              | Baş çevresi (cm)   | 95       | -0,77±1,56              |
| *Standart deviasyon          |                    |          |                         |

#### 4.5. KAN FENİLALANİN DÜZEYLERİ, TEDAVİ, DİYET, DİYET UYUMU

Takip edilen 99 hastanın izleminde alınan tüm kan fenilalanin düzeyleri ortanca değerlerine bakıldığında 90'ında (%90,9)  $\leq 6$  mg/dl, 9'unda (%9,1)  $> 6$  mg/dl olarak görüldü (Tablo 4.12).

Hastaların 59'u (%59,6) tedavisiz izlendi. Geriye kalan 40 hastanın 35'i (%35,4) diyet tedavisi, 2'si (%2) diyet ve BH4 tedavisi, 1'i (%1) sadece BH4, PTPS eksikliği ile takipli 1 hasta (%1) diyet tedavisine ek BH4, L- dopa, serotonin, DHPR eksikliği ile takipli 1 hasta (%1) diyet tedavisine ek L-dopa, serotonin ve folinik asit almaktaydı (Tablo 4.12).

Diyet tedavisi alan 39 hastanın median (ortanca) kan fenilalanin düzeylerine göre diyetle uyumları değerlendirildi. Median kan fenilalanin değeri 6 mg/dl ve altında olan hastaların diyetle uyumu iyi, 6 mg/dl'nin üzerinde olan hastaların diyetle uyumu kötü olarak kabul edildi. Buna göre 30 hastanın (%77) diyetle uyumu iyi, 9 hastanın (%23) diyetle uyumu kötü olarak tespit edildi (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Çalışmaya dâhil edilen hastaların kan fenilalanin düzeylerinin, tedavi durumlarının, diyet uyumlarının değerlendirilmesi

|                                                                                                                             | Sayı | (%)* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| <b>Kan Fenilalanin (FA) düzeyleri median (ortanca) değerleri (n=99)</b>                                                     |      |      |
| ≤6 mg/dl                                                                                                                    | 90   | 90,9 |
| >6 mg/dl                                                                                                                    | 9    | 9,1  |
| <b>Tedavi durumu (n=99)</b>                                                                                                 |      |      |
| Yok                                                                                                                         | 59   | 59,6 |
| Diyet                                                                                                                       | 35   | 35,4 |
| Diyet ve BH4                                                                                                                | 2    | 2,0  |
| BH4                                                                                                                         | 1    | 1,0  |
| Diyet, BH4, L-Dopa ve Serotonin                                                                                             | 1    | 1,0  |
| Diyet, L-Dopa, Serotonin ve Folinik asit                                                                                    | 1    | 1,0  |
| <b>Diyete uyum durumu (n=39) **</b>                                                                                         |      |      |
| İyi                                                                                                                         | 30   | 77   |
| Kötü                                                                                                                        | 9    | 23   |
| *: Sütun Yüzdesi                                                                                                            |      |      |
| **: Kan Fenilalanin düzeylerinin median (ortanca) değerlerine göre<br>≤6 mg/dl: diyet uyum iyi<br>>6 mg/dl: diyet uyum kötü |      |      |

HFA ile takip edilen hastaların tedavi durumu değerlendirildiğinde 74 hastanın 55'i (%74,4) tedavisiz izlemdeydi. Tedavi alan hastalardan 17'si (%23) diyet, 1'i BH4 (%1,3), 1'i (%1,3) diyet ve BH4 tedavisi almakta idi (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Çalışmaya dâhil edilen hastalardan hiperfenilalaninemi (HFA) olanların tedavi durumlarının değerlendirilmesi

|                             | Sayı (n) | Yüzde (%)* |
|-----------------------------|----------|------------|
| <b>Tedavi durumu (n=74)</b> |          |            |
| Tedavi almıyor              | 55       | 74,4       |
| Diyet                       | 17       | 23,0       |
| BH4                         | 1        | 1,3        |
| Diyet + BH4                 | 1        | 1,3        |
| *: Sütun Yüzdesi            |          |            |

Diyete uyum durumu kötü olan 9 hastanın fenotipi değerlendirildiğinde; 4'ü (%44,4) klasik FKU, 3'ü HFA (%33,3), 1'i (%11,1) hafif FKU, 1'i orta FKU (%11,1) ile takipliydi (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Diyetle uyum durumu kötü olan hastaların fenotiplerinin değerlendirilmesi

|                              | Sayı (n) | Yüzde (%)* |
|------------------------------|----------|------------|
| <b>Hastalık durumu (n=9)</b> |          |            |
| Klasik FKU                   | 4        | 44,4       |
| HFA                          | 3        | 33,3       |
| Hafif FKU                    | 1        | 11,1       |
| Orta FKU                     | 1        | 11,1       |
| *: Sütun Yüzdesi             |          |            |

Kız ve erkek cinsiyette diyet tedavisi alan hastaların ortanca kan fenilalanin düzeylerine göre diyetle uyumları değerlendirildi. Ortanca kan fenilalanin düzeyi  $\leq 6$  mg/dl olanları uyumu iyi,  $>6$  mg/dl olanların uyumu kötü olarak kabul edildi. Diyet tedavisi alan 21 kız hastanın 15'inin (%71,4) diyetle uyumu iyi, 6'sının (%28,6) diyetle uyumu kötü idi. Diyet tedavisi alan 14 erkeğe bakıldığında 11'inin

(%78,6) diyetle uyumu iyi, 3'ünün (%21,4) diyetle uyumu kötü idi. Cinsiyetler arası anlamlı fark bulunmadı (p: 0.712) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** Çalışmaya dâhil edilen diyet tedavisi alan hastalarda kız ve erkek cinsiyette diyetle uyumun karşılaştırılması

|                                                                                         |       | Kan Fenilalanin (FA) ortanca değeri |      |         |      | p**   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------|------|---------|------|-------|
|                                                                                         |       | ≤6mg/dl                             |      | >6mg/dl |      |       |
|                                                                                         |       | Sayı                                | %*   | Sayı    | %*   |       |
| Cinsiyet (n=35)                                                                         |       |                                     |      |         |      | 0,712 |
|                                                                                         | Kız   | 15                                  | 71,4 | 6       | 28,6 |       |
|                                                                                         | Erkek | 11                                  | 78,6 | 3       | 21,4 |       |
| *Satır yüzdesi                                                                          |       |                                     |      |         |      |       |
| ** Ki-kare testi ile hesaplanmış olup Fisher's Exact test anlamlılık düzeyi verilmiştir |       |                                     |      |         |      |       |

#### 4.6. GENOTİP

Çalışmaya dâhil edilen 99 hastanın 50'sinin (%50,5) moleküler genetik analiz incelemesi yapılabildi. *PAH* geninde inceleme yapılan 50 hastanın 27'sinde (%54) birleşik heterozigot varyantlar, 17'sinde (%32) homozigot varyantlar, 3'ünde tek allele heterozigot varyant, 1'inde (%2) *PTS* geninde homozigot varyant, 1'inde *QDPR* geninde homozigot varyant saptandı. Moleküler genetik analiz yapılan hastaların 1'inde *PAH* geninde herhangi bir varyant tespit edilmedi. Bu hasta izlemde geçici HFA tanısı aldı (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** Çalışmaya dâhil edilen hastaların moleküler genetik özellikleri

|                               |                                       | <b>Sayı</b> | <b>(%)*</b> |
|-------------------------------|---------------------------------------|-------------|-------------|
| <b>Zigosite durumu (n=50)</b> |                                       |             |             |
|                               | Birleşik heterozigot                  | 27          | 54,0        |
|                               | Homozigot                             | 17          | 34,0        |
|                               | Heterozigot                           | 3           | 6,0         |
|                               | Normal (Geçici HFA)                   | 1           | 2,0         |
|                               | <i>PTS</i> geninde homozigot varyant  | 1           | 2,0         |
|                               | <i>QDPR</i> geninde homozigot varyant | 1           | 2,0         |
| *: Sütun Yüzdesi              |                                       |             |             |

Moleküler genetik analiz sonuçları incelendiğinde *PAH* geninde 32 farklı allel görüldü. En sık görülen varyantlar; c.898G>T (%15,4), c.1066-11G>A (%8,8), c.1208C>T (%8,8), c.631C>A (%7,7), c.688G>A (%6,6), c.842C>T (%6,6) ve c.533A>G (%4,4) idi (Tablo 4.17).

Varyantların 23'ü (%71,8) yanlış anlamlı, 4'ü (%12,5) kırılma bölgesi varyantı, 3'ü (%9,3) çerçeve kaydırıcı delesyon, 1'i (%3,1) intragenik tek ekzon delesyonu ve 1'i (%3,1) anlamsız varyant idi (Tablo 4.17).

**Tablo 4.17.** Çalışmaya dâhil edilen hastalardan moleküler genetik analiz incelemesi yapılanların *PAH* geni allel frekansları

| Varyant                      | Protein                               | dbSNP        | Türü              | Sınıflandırma   | Sayı | (%)  |
|------------------------------|---------------------------------------|--------------|-------------------|-----------------|------|------|
| <b>Allel çiftleri (n=91)</b> |                                       |              |                   |                 |      |      |
| c.898G>T                     | p.A300S,<br>p.Ala300Ser               | rs5030853    | Yanlış anlamlı    | Patojenik       | 14   | 15,4 |
| c.1066-11G>A,<br>IVS10-11G>A | -                                     | rs5030855    | Kırılma bölgesi   | Patojenik       | 8    | 8,8  |
| c.1208C>T                    | p.A403V,<br>p.Ala403Val               | rs5030857    | Yanlış anlamlı    | Patojenik       | 8    | 8,8  |
| c.631C>A                     | p.P211T,<br>p.Pro211Thr               | rs62514931   | Yanlış anlamlı    | Patojenik       | 7    | 7,7  |
| c.688G>A                     | p.V230I,<br>p.Val230Ile               | rs62516152   | Yanlış anlamlı    | Patojenik       | 6    | 6,6  |
| c.842C>T                     | p.P281L,<br>p.Pro281Leu               | rs5030851    | Yanlış anlamlı    | Patojenik       | 6    | 6,6  |
| c.533A>G                     | p.E178G,<br>p.Glu178Gly               | rs77958223   | Yanlış anlamlı    | Patojenik       | 4    | 4,4  |
| c.592_613del                 | p.Y198Sfs*136,<br>p.Tyr198SerfsTer136 | rs199475697  | Çerçeve kaydırıcı | Patojenik       | 3    | 3,3  |
| c.1066-7C>A,<br>IVS10-7C>A   | -                                     | rs1242756437 | Kırılma bölgesi   | Olası patojenik | 3    | 3,3  |
| c.1139C>T                    | p.T380M,<br>p.Thr380Met               | rs62642937   | Yanlış anlamlı    | Patojenik       | 3    | 3,3  |
| c.355C>T                     | p.P119S,<br>p.Pro119Ser               | rs398123292  | Yanlış anlamlı    | Patojenik       | 2    | 2,2  |
| c.665A>G                     | p.D222G,<br>p.Asp222Gly               | rs62507319   | Yanlış anlamlı    | Patojenik       | 2    | 2,2  |
| c.727C>T                     | p.R243*,<br>p.Arg243Ter               | rs5030846    | Anlamsız          | Patojenik       | 2    | 2,2  |
| c.728G>A                     | p.R243Q,<br>p.Arg243Gln               | rs62508588   | Yanlış anlamlı    | Patojenik       | 2    | 2,2  |
| c.1089delG                   | p.K363Nfs*37,<br>p.Lys363AsnfsTer3    | rs5030654    | Çerçeve kaydırıcı | Patojenik       | 2    | 1,1  |



|                                                                                                                                                                      |                                 |                 |                        |                 |   |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|---|-----|
|                                                                                                                                                                      | 7                               |                 |                        |                 |   |     |
| c.1114A>T                                                                                                                                                            | p.T372S,<br>p.Thr372Ser         | rs62517163      | Yanlış<br>anlamalı     | Patojenik       | 2 | 2,0 |
| c.1169A>G                                                                                                                                                            | p.E390G,<br>p.Glu390Gly         | rs5030856       | Yanlış<br>anlamalı     | Patojenik       | 2 | 2,2 |
| c.143T>C                                                                                                                                                             | p.L48S,<br>p.Leu48Ser           | rs5030841       | Yanlış<br>anlamalı     | Patojenik       | 1 | 1,1 |
| c.158G>A                                                                                                                                                             | p.R53H,<br>p.Arg53His           | rs11809277<br>6 | Yanlış<br>anlamalı     | VUS             | 1 | 1,1 |
| c.165T>G                                                                                                                                                             | p.F55L,<br>p.Phe55Leu           | rs19947559<br>8 | Yanlış<br>anlamalı     | Patojenik       | 1 | 1,1 |
| c.165delT                                                                                                                                                            | p.F55Lfs*6,<br>p.Phe55LeufsTer6 | rs19947556<br>6 | Çerçeve<br>kaydırıcı   | Patojenik       | 1 | 1,1 |
| c.506G>A                                                                                                                                                             | p.R169H,<br>p.Arg169His         | rs19947567<br>9 | Yanlış<br>anlamalı     | Patojenik       | 1 | 1,1 |
| c.511G>T                                                                                                                                                             | p.G171W,<br>p.Gly171Trp         | rs19947561<br>3 | Yanlış<br>anlamalı     | Olası patojenik | 1 | 1,1 |
| c.673C>A                                                                                                                                                             | p.P225T,<br>p.Pro225Thr         | rs19947558<br>9 | Yanlış<br>anlamalı     | Patojenik       | 1 | 1,1 |
| c.721C>T                                                                                                                                                             | p.R241C,<br>p.Arg241Cys         | rs76687508      | Yanlış<br>anlamalı     | Patojenik       | 1 | 1,1 |
| c.722G>A                                                                                                                                                             | p.R241H,<br>p.Arg241His         | rs62508730      | Yanlış<br>anlamalı     | Patojenik       | 1 | 1,1 |
| c.782G>A                                                                                                                                                             | p.R261Q,<br>p.Arg261Gln         | rs5030849       | Yanlış<br>anlamalı     | Patojenik       | 1 | 1,1 |
| c.992T>C                                                                                                                                                             | p.F331S,<br>p.Phe331Ser         | rs19947561<br>4 | Yanlış<br>anlamalı     | Patojenik       | 1 | 1,1 |
| c.1199+5G>T<br>IVS 11+5G>T                                                                                                                                           | -                               | rs62508674      | Kırılma<br>bölgesi     | Olası patojenik | 1 | 1,1 |
| c.1222C>T                                                                                                                                                            | p.R408W,<br>p.Arg408Trp         | rs5030858       | Yanlış<br>anlamalı     | Patojenik       | 1 | 1,1 |
| c.1199+1G>C,<br>IVS11+1G>C                                                                                                                                           | -                               | rs62509015      | Kırılma<br>bölgesi     | Patojenik       | 1 | 1,1 |
| Ekzon 3<br>delesyonu                                                                                                                                                 | -                               | -               | İntragenik<br>delesyon | Patojenik       | 1 | 1,1 |
| *: Sütun Yüzdesi<br>VUS: ‘Variants of unknown/uncertain significance’<br>Varyantların yazımında ENST00000553106.6 ve NM_000277.3 transkriptleri referans alınmıştır. |                                 |                 |                        |                 |   |     |

*PAH* geninde varyant tespit edilemeyen 9 allel vardı. Bunlardan altısı PTPS eksikliği, DHPR eksikliği ve geçici HFA olan üç hastaya aitti. Kalan üç allelin biri HFA, biri sadece maternal FKU sendromu, diğeri ise hafif FKU olan üç farklı hastaya aitti (Tablo 4.16). *PAH* gen analizi normal olan 2 allelde (%22,2) *PTS* geninde homozigot variant, 2 allelde (%22,2) *QDPR* geninde homozigot varyant tespit edildi (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18.** Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan *PAH* geninde varyant tespit edilemeyen hastaların allel frekansları

|                                                        | Sayı | (%)* |
|--------------------------------------------------------|------|------|
| <b>Allel çiftleri (n=9)</b>                            |      |      |
| Normal                                                 | 5    | 55,6 |
| c.397T>G**<br>( <i>PTS</i> geninde homozigot varyant)  | 2    | 22,2 |
| c.295+5G>C<br>( <i>QDPR</i> geninde homozigot varyant) | 2    | 22,2 |
| *: Sütun yüzdesi<br>**Yeni varyant                     |      |      |

HFA ile takipli hastaların allel frekansları değerlendirildiğinde en sık c.898G>T yanlış anlamlı varyantı (%18) görüldü. Bunu sırasıyla c.1208C>T (%11,1), c.631C>A (%8,2), c.688G>A (%8,2), c.1066-11G>A (%6,9), c.533A>G (%5,6) izledi (Tablo 4.19).

**Tablo 4.19.** Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan HFA ile takipli olanların allel frekansı

|                    | Sayı | (%)** |
|--------------------|------|-------|
| <b>HFA (n=36)*</b> |      |       |
| c.898G>T           | 13   | 18    |
| c.1208C>T          | 8    | 11,1  |
| c.631C>A           | 6    | 8,2   |
| c.688G>A           | 6    | 8,2   |
| c.1066-11G>A       | 5    | 6,9   |
| c.533A>G           | 4    | 5,6   |
| c.1139C>T          | 3    | 4,2   |
| c.355C>T           | 2    | 2,8   |
| c.665A>G           | 2    | 2,8   |
| c.728G>A           | 2    | 2,8   |
| c.1114A>T          | 2    | 2,8   |
| c.1066-7C>A        | 2    | 2,8   |

|                                                                                   |   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---|-----|
| c.143T>C                                                                          | 1 | 1,4 |
| c.158G>A                                                                          | 1 | 1,4 |
| c.165 delT                                                                        | 1 | 1,4 |
| c.506G>A                                                                          | 1 | 1,4 |
| c.511G>T                                                                          | 1 | 1,4 |
| c.592_613del                                                                      | 1 | 1,4 |
| c.673C>A                                                                          | 1 | 1,4 |
| c.721C>T                                                                          | 1 | 1,4 |
| c.782G>A                                                                          | 1 | 1,4 |
| c.842C>T                                                                          | 1 | 1,4 |
| c.992T>C                                                                          | 1 | 1,4 |
| c.1089delG                                                                        | 1 | 1,4 |
| c.1169A>G                                                                         | 1 | 1,4 |
| c.1199+5G>T                                                                       | 1 | 1,4 |
| c.1222C>T                                                                         | 1 | 1,4 |
| Ekzon 3 delesyonu                                                                 | 1 | 1,4 |
| Tespit edilemeyen                                                                 | 1 | 1,4 |
| *: Hastalığa sahip kişi sayısıdır; 1 kişi 2 allele sahiptir.<br>**: Sütun Yüzdesi |   |     |

Tedavi gerektirmeyen-HFA (2-6 mg/dl) ile takip edilen 55 hastadan 26'sına yapılan moleküler genetik analiz sonuçlarına bakılarak allel frekansları değerlendirildiğinde en sık c.898G>T (%23,2) yanlış anlamlı varyantı tespit edildi. Bunu sırasıyla; c.1208C>T (%13,5), c.688G>A (%9,7), c.1066-11G>A (%7,7) izledi (Tablo 4.20).

**Tablo 4.20.** Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan tedavi gerektirmeyen-HFA ile takipli olanların allel frekansı

|                                                              | Sayı | (%)** |
|--------------------------------------------------------------|------|-------|
| <b>Tedavi gerektirmeyen-HFA (n=26)*</b>                      |      |       |
| c.898G>T                                                     | 12   | 23,2  |
| c.1208C>T                                                    | 7    | 13,5  |
| c.688G>A                                                     | 5    | 9,7   |
| c.1066-11G>A                                                 | 4    | 7,7   |
| c.533A>G                                                     | 3    | 5,8   |
| c.631C>A                                                     | 3    | 5,8   |
| c.1139C>T                                                    | 3    | 5,8   |
| c.355C>T                                                     | 2    | 3,8   |
| c.665A>G                                                     | 2    | 3,8   |
| c.728G>A                                                     | 2    | 3,8   |
| c.143T>C                                                     | 1    | 1,9   |
| c.158G>A                                                     | 1    | 1,9   |
| c.165 delT                                                   | 1    | 1,9   |
| c.506G>A                                                     | 1    | 1,9   |
| c.721C>T                                                     | 1    | 1,9   |
| c.782G>A                                                     | 1    | 1,9   |
| c.842C>T                                                     | 1    | 1,9   |
| c.1199+5G>T                                                  | 1    | 1,9   |
| Tespit edilemeyen                                            | 1    | 1,9   |
| *: Hastalığa sahip kişi sayısıdır; 1 kişi 2 allele sahiptir. |      |       |
| **: Sütun Yüzdesi                                            |      |       |

Tedavi gerektiren-HFA (6-10 mg/dl) ile takipli 19 hastanın 10'una yapılan moleküler genetik analiz sonuçları incelenerek allel frekansları değerlendirildiğinde en sık görülen üç varyant sırası ile c.631C>A (%15), c.1114A>T (%10), c.1066-7C>A (%10) olarak tespit edildi. (Tablo 4.21).

**Tablo 4.21.** Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan tedavi gerektiren-HFA ile takipli olanların allel frekansı

|                                                              | Sayı | (%)** |
|--------------------------------------------------------------|------|-------|
| <b>Tedavi gerektiren-HFA (n=10)*</b>                         |      |       |
| c.631C>A                                                     | 3    | 15    |
| c.1114A>T                                                    | 2    | 10    |
| c.1066-7C>A                                                  | 2    | 10    |
| c.898G>T                                                     | 1    | 5     |
| c.1208C>T                                                    | 1    | 5     |
| c.688G>A                                                     | 1    | 5     |
| c.1066-11G>A                                                 | 1    | 5     |
| c.533A>G                                                     | 1    | 5     |
| c.511G>T                                                     | 1    | 5     |
| c.592_613del                                                 | 1    | 5     |
| c.673C>A                                                     | 1    | 5     |
| c.992T>C                                                     | 1    | 5     |
| c.1089delG                                                   | 1    | 5     |
| c.1169A>G                                                    | 1    | 5     |
| c.1222C>T                                                    | 1    | 5     |
| Ekzon 3 delesyonu                                            | 1    | 5     |
| *: Hastalığa sahip kişi sayısıdır; 1 kişi 2 allele sahiptir. |      |       |
| **: Sütun Yüzdesi                                            |      |       |

Klasik FKU hastalarının allel frekansları değerlendirildiğinde c.842C>T (%41,7) yanlış anlamlı varyantı en sık görülmekte idi. İkinci sıklıkta ise c.1066-11G>A (%25) kırılma varyantının olduğu tespit edildi (Tablo 4.22).

Hafif FKU ile takipli hastaların 4'üne yapılan moleküler genetik analizde 7 farklı allel tespit edildi. 3 hastada birleşik heterozigot varyant, 1 hastada tek allelde heterozigot varyant görüldü (Tablo 4.22). Bu hastadaki ikinci varyant araştırılmaya devam edilmektedir (MLPA normal saptandı) (Tablo 4.22).

Maternal FKU sendromu ile takipli hastalarımızın 1'inde HFA da mevcut idi. Bu hastaya *PAH* gen analizi henüz yapılamadı.

Maternal FKU sendromu tanısı olan diğer hastanın kan fenilalanin düzeyleri normal olmasına rağmen bu hastaya *PAH* gen analizi yapılmıştı. Bu hastadan yapılan

moleküler genetik analizde tek allelde heterozigot varyant tespit edildi. Doğal olarak taşıyıcı saptandı.

**Tablo 4.22.** Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan klasik FKU, hafif FKU, DHPR eksiliği, PTPS eksiliği, maternal FKU sendromu ile takipli olanların allel frekansı

|                                                                                                                   | Sayı | (%)** |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
| <b>Klasik FKU (n=6)*</b>                                                                                          |      |       |
| c.842C>T                                                                                                          | 5    | 41,7  |
| c.1066-11G>A                                                                                                      | 3    | 25    |
| c.165 del T                                                                                                       | 1    | 8,3   |
| c.592_613del                                                                                                      | 1    | 8,3   |
| c.1066-7C>A                                                                                                       | 1    | 8,3   |
| c.1199+1G>C                                                                                                       | 1    | 8,3   |
| <b>Hafif FKU (n=4)*</b>                                                                                           |      |       |
| c.592_613del                                                                                                      | 1    | 12,5  |
| c.631C>A                                                                                                          | 1    | 12,5  |
| c.722G>A                                                                                                          | 1    | 12,5  |
| c.727C>T                                                                                                          | 1    | 12,5  |
| c.898G>T                                                                                                          | 1    | 12,5  |
| c.1089delG                                                                                                        | 1    | 12,5  |
| c.1169A>G                                                                                                         | 1    | 12,5  |
| Tespit edilemeyen                                                                                                 | 1    | 12,5  |
| <b>DHPR EKSİKLİĞİ (n=1)*</b>                                                                                      |      |       |
| c.295+5G>C<br>(IVS+5G>C)                                                                                          | 2    | 100,0 |
| <b>PTPS EKSİKLİ (n=1)*</b>                                                                                        |      |       |
| c.397T>G***                                                                                                       | 2    | 100,0 |
| <b>MATERNAL FKU (n=1)*</b>                                                                                        |      |       |
| c.727C>T                                                                                                          | 1    | 50,0  |
| Normal                                                                                                            | 1    | 50,0  |
| *: Hastalığa sahip kişi sayısıdır; 1 kişi 2 allele sahiptir.<br>**: Sütun Yüzdesi<br>***: Yeni tanımlanan varyant |      |       |

Moleküler genetik analiz yapılan hastalarda 41 farklı genotip (39'u *PAH* geninde, 1'i *PTS* geninde 1'i *QDPR* geninde) tespit edildi. En sık görülen genotipler; c.898G>T/c.898G>T (%6,1), c.898G>T/c.1066-11G>A (%6,1),

c.842C>T/c.842C>T (%4,1), c.1208C>T/c.1208C>T (%4,1), c.631C>A/c.631C>A (%4,1), c.631C>A/c.158G>A (%4,1) idi (Tablo 4.23).

**Tablo 4.23.** Moleküler genetik analiz yapılan hastaların genotip analizleri

|                         | Sayı | (%)* |
|-------------------------|------|------|
| <b>Genotip (n=49)**</b> |      |      |
| c.898G>T/c.898G>T       | 3    | 6,1  |
| c.898G>T/c.1066-11G>A   | 3    | 6,1  |
| c.842C>T/c.842C>T       | 2    | 4,1  |
| c.1208C>T/c.1208C>T     | 2    | 4,1  |
| c.631C>A/c.631C>A       | 2    | 4,1  |
| c.631C>A/c.158G>A       | 2    | 4,1  |
| c.688G>A/c.688G>A       | 1    | 2,0  |
| c.688G>A/ c.782G>A      | 1    | 2,0  |
| c.721C>T/normal         | 1    | 2,0  |
| c.631C>A/normal         | 1    | 2,0  |
| c.727C>T/normal         | 1    | 2,0  |
| c.355C>T/c.355C>T       | 1    | 2,0  |
| c.1066-11G>A/c.1066T>G  | 1    | 2,0  |
| c.1139C>T/c.1139C>T     | 1    | 2,0  |
| c.1114A>T/c.1114A>T     | 1    | 2,0  |
| c.533A>G/c.533A>G       | 1    | 2,0  |
| c.1066-7C>A/c.1066-7C>A | 1    | 2,0  |
| c.722G>A/c.727C>T       | 1    | 2,0  |
| c.533A>G/c.673C>A       | 1    | 2,0  |
| c.992T>C/c.1208C>T      | 1    | 2,0  |
| c.842C>T/c.1066-11G>A   | 1    | 2,0  |
| c.728G>A/c.898G>T       | 1    | 2,0  |
| c.728G>A/c.1208C>T      | 1    | 2,0  |
| c.898G>T/c.1208C>T      | 1    | 2,0  |
| c.898G>T/c.1089delG     | 1    | 2,0  |
| c.665A>G/c.665A>G       | 1    | 2,0  |
| c.511G>T/c.1222C>T      | 1    | 2,0  |
| c.1089delG/c.1169A>G    | 1    | 2,0  |
| c.688G>A/c.842C>T       | 1    | 2,0  |
| c.506G>A/c.898G>T       | 1    | 2,0  |
| c.165T>G/c.1066-11G>A   | 1    | 2,0  |
| c.165delT/c.592_613del  | 1    | 2,0  |
| c.143T>C/c.688G>A       | 1    | 2,0  |

|                                                                      |   |     |
|----------------------------------------------------------------------|---|-----|
| c.1139C>T/c.1208C>T                                                  | 1 | 2,0 |
| c.592_613del/c.898G>T                                                | 1 | 2,0 |
| c.592_613del/c.1169A>G                                               | 1 | 2,0 |
| c.533A>G/c.1199+5G>T                                                 | 1 | 2,0 |
| c.1066-7C>A / c.1199+1G>C                                            | 1 | 2,0 |
| c.688G>A/ekzon 3 delesyonu                                           | 1 | 2,0 |
| c.397T>G/ c.397T>G ***<br>(PTS geni)                                 | 1 | 2,0 |
| c.295+5G>C/ c.295+5G>C (QDPR geni)                                   | 1 | 2,0 |
| *: Sütun Yüzdesi<br>**: Hasta sayısı<br>***: Yeni tanımlanan varyant |   |     |

Moleküler genetik inceleme yapılan hastalardan 36'sı HFA nedeni ile takipteydi. Toplamda 30 farklı genotip izlendi. Bu hastalarda en sık görülen genotipler sırası ile c.898G>T/c.898G>T (% 8,3), c.898G>T/c.1066-11G>A (%8,3), c.1208C>T/c.1208C>T (%5,6) ve c.631C>A/c.631C>A (%5,6) idi (Tablo 4.24).

**Tablo 4.24.** Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan HFA ile takipli olanların genotip analizleri

|                         | Sayı | (%)* |
|-------------------------|------|------|
| <b>Genotip (n=36)**</b> |      |      |
| c.898G>T/c.898G>T       | 3    | 8,3  |
| c.898G>T/c.1066-11G>A   | 3    | 8,3  |
| c.1208C>T/c.1208C>T     | 2    | 5,6  |
| c.631C>A/c.631C>A       | 2    | 5,6  |
| c.688G>A/c.688G>A       | 1    | 2,8  |
| c.688G>A/ c.782G>A      | 1    | 2,8  |
| c.631C>A/ c.1066-11G>A  | 1    | 2,8  |
| c.631C>A/c.158G>A       | 1    | 2,8  |
| c.721C>T/normal         | 1    | 2,8  |
| c.355C>T/c.355C>T       | 1    | 2,8  |
| c.1139C>T/c.1139C>T     | 1    | 2,8  |
| c.1114A>T/c.1114A>T     | 1    | 2,8  |



|                                      |   |     |
|--------------------------------------|---|-----|
| c.533A>G/c.533A>G                    | 1 | 2,8 |
| c.1066-7C>A/c.1066-7C>A              | 1 | 2,8 |
| c.533A>G/c.673C>A                    | 1 | 2,8 |
| c.992T>C/c.1208C>T                   | 1 | 2,8 |
| c.728G>A/c.898G>T                    | 1 | 2,8 |
| c.728G>A/c.1208C>T                   | 1 | 2,8 |
| c.898G>T/c.1208C>T                   | 1 | 2,8 |
| c.665A>G/c.665A>G                    | 1 | 2,8 |
| c.511G>T/c.1222C>T                   | 1 | 2,8 |
| c.1089delG/c.1169A>G                 | 1 | 2,8 |
| c.688G>A/c.842C>T                    | 1 | 2,8 |
| c.506G>A/c.898G>T                    | 1 | 2,8 |
| c.165T>G/c.1066-11G>A                | 1 | 2,8 |
| c.143T>C/c.688G>A                    | 1 | 2,8 |
| c.1139C>T/c.1208C>T                  | 1 | 2,8 |
| c.592_613del/c.898G>T                | 1 | 2,8 |
| c.533A>G/c.1199+5G>T                 | 1 | 2,8 |
| c.688G>A/ekzon 3 delesyonu           | 1 | 2,8 |
| *: Sütun Yüzdesi<br>**: Hasta sayısı |   |     |

Moleküler genetik analiz yapılan 36 HFA ile takipli hastanın 26'sı tedavi gerektirmeyen-HFA (2-6 mg/dl) idi. Bu hastalarda 21 farklı genotip tespit edildi. En sık görülen 3 genotip; c.898G>T/c.898G>T (%11,5), c.898G>T/c.1066-11G>A (%11,5), c.1208C>T/c.1208C>T (%7,7) idi (Tablo 4.25).

**Tablo 4.25.** Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan tedavi gerektirmeyen-HFA ile takipli olanların genotip analizleri

|                         | Sayı | (%)* |
|-------------------------|------|------|
| <b>Genotip (n=26)**</b> |      |      |
| c.898G>T/c.898G>T       | 3    | 11,5 |
| c.898G>T/c.1066-11G>A   | 3    | 11,5 |
| c.1208C>T/c.1208C>T     | 2    | 7,7  |
| c.688G>A/c.688G>A       | 1    | 3,9  |
| c.688G>A/ c.782G>A      | 1    | 3,9  |
| c.631C>A/c.631C>A       | 1    | 3,9  |
| c.631C>A/c.158G>A       | 1    | 3,9  |
| c.721C>T/normal         | 1    | 3,9  |
| c.355C>T/c.355C>T       | 1    | 3,9  |
| c.1139C>T/c.1139C>T     | 1    | 3,9  |
| c.533A>G/c.533A>G       | 1    | 3,9  |
| c.728G>A/c.898G>T       | 1    | 3,9  |
| c.728G>A/c.1208C>T      | 1    | 3,9  |
| c.898G>T/c.1208C>T      | 1    | 3,9  |
| c.665A>G/c.665A>G       | 1    | 3,9  |
| c.688G>A/c.842C>T       | 1    | 3,9  |
| c.506G>A/c.898G>T       | 1    | 3,9  |
| c.165T>G/c.1066-11G>A   | 1    | 3,9  |
| c.143T>C/c.688G>A       | 1    | 3,9  |
| c.1139C>T/c.1208C>T     | 1    | 3,9  |
| c.533A>G/c.1199+5G>T    | 1    | 3,9  |
| *: Sütun Yüzdesi        |      |      |
| **: Hasta sayısı        |      |      |

Moleküler genetik analiz yapılan 36 HFA ile takipli hastanın 10'u tedavi gerektiren-HFA (6-10 mg/dl) idi. 10 hastada 10 farklı genotip tespit edildi (Tablo 4.26).

**Tablo 4.26.** Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan tedavi gerektiren-HFA ile takipli olanların genotip analizleri

|                                      | Sayı | (%)* |
|--------------------------------------|------|------|
| <b>Genotip (n=10)**</b>              |      |      |
| c.631C>A/c.631C>A                    | 1    | 10   |
| c.631C>A/ c.1066-11G>A               | 1    | 10   |
| c.1114A>T/c.1114A>T                  | 1    | 10   |
| c.1066-7C>A/c.1066-7C>A              | 1    | 10   |
| c.533A>G/c.673C>A                    | 1    | 10   |
| c.992T>C/c.1208C>T                   | 1    | 10   |
| c.511G>T/c.1222C>T                   | 1    | 10   |
| c.1089delG/c.1169A>G                 | 1    | 10   |
| c.592_613del/c.898G>T                | 1    | 10   |
| c.688G>A/ekzon 3 delesyonu           | 1    | 10   |
| *: Sütun Yüzdesi<br>**: Hasta sayısı |      |      |

c.631C>A/c.631C>A genotipi hem tedavi gerektirmeyen-HFA hem de tedavi gerektiren-HFA grubunda bulunmakta idi (Tablo 25-26).

Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan hafif FKU ile takipli olanların genotipleri tablo 4.27’de belirtildi. Dört hastada 4 farklı genotip görüldü. Bu genotiplere sadece hafif FKU grubunda rastlandı (Tablo 4.27) .

**Tablo 4.27.** Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan hafif FKU ile takipli olanların genotip analizleri

|                                      | Sayı | (%)* |
|--------------------------------------|------|------|
| <b>Genotip (n=4)**</b>               |      |      |
| c.592_613del/c.1169A>G               | 1    | 25   |
| c.631C>A/tespit edilemeyen           | 1    | 25   |
| c.722G>A/c.727C>T                    | 1    | 25   |
| c.898G>T/c.1089delG                  | 1    | 25   |
| *: Sütun Yüzdesi<br>**: Hasta sayısı |      |      |

Orta FKU ile takip edilen 3 hastaya henüz moleküler genetik analiz yapılmadığı görüldü.

Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan klasik FKU ile takipli 6 hastanın genotip analizleri tablo 4.28’de belirtildi. En sık görülen genotip; c.842C>T/c.842C>T (%33,3) idi. Altı hastada 5 farklı genotip saptandı. Bu genotiplere sadece klasik FKU grubunda rastlandı (Tablo 4.28).

**Tablo 4.28.** Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan klasik FKU ile takipli olanların genotip analizleri

|                                      | Sayı | (%)* |
|--------------------------------------|------|------|
| <b>Genotip (n=6)**</b>               |      |      |
| c.842C>T/c.842C>T                    | 2    | 33,3 |
| c.842C>T/c.1066-11G>A                | 1    | 16,7 |
| c.165delT/c.592_613del               | 1    | 16,7 |
| c.1066-11G>A/c.1066T>G               | 1    | 16,7 |
| c.1066-7C>A / c.1199+1G>C            | 1    | 16,7 |
| *: Sütun Yüzdesi<br>**: Hasta sayısı |      |      |

## 5. TARTIŞMA

FKU toplumumuzda sık görülen, tedavi edilmediğinde ilerleyici zihinsel geriliğe, davranışsal problemlere, motor hareketlerdeki bozukluklara ve birçok komorbiditeye neden olan, otozomal resesif olarak aktarılan, ilk tanımlanan ve tedavi edilebilen metabolik/nörogenetik hastalıklardan biridir. *PAH* genindeki çeşitli varyantlar *PAH* enzim aktivitesinde değişken derecelerde azalmaya neden olur. Bu durum fenilalanin metabolizmasındaki bozulmaya bağlı olarak fenilalaninin toksik metabolitlerinin birikimine neden olmaktadır. Erken tanı ve yakın takibi hastalığın prognozu açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle dünyada birçok ülkede kâr zarar oranı dikkate alınarak tarama programlarına dâhil edilmiştir. Yenidoğan tarama programının etkin yapılması ile hastalar hem erken tanı almakta ve tedavi edilebilmekte hem de subklinik seyreden hafif vakalar da tespit edilebilmektedir. Tarama programında Guthrie kâğıdına damlatılmış kuru kan örneğinde yüksek fenilalanin düzeyi saptanan hastaların tanıları mümkün olan en kısa zamanda doğrulanmalı ve takibe alınmalıdır. Hastaların moleküler genetik analizleri tanı için şart değildir. Ancak bu incelemelerin yapılması ile hastalığın fenotipi hakkında fikir sahibi olunabilmektedir. Her bireyin kişisel bir genomu olması nedeni ile benzer mutasyonlara sahip hastalar farklı fenotiplerde seyredebilirler. Diyetle fenilalanin alımı ve hastanın diyetle uyumu da prognoza etkilidir (70).

Çalışmamızın amacı kliniğimizde HFA, FKU, maternal FKU sendromu, BH4 metabolizma bozukluğu ve geçici HFA nedeni ile takip ettiğimiz 99 hastanın demografik özelliklerinin, antropometrik ölçümlerinin, klinik bulgularının, biyokimyasal parametrelerinin ve moleküler genetik analizlerinin incelenmesidir.

Hastalarımızın yaş dağılımı 3 ay ile 186 ay arasında değişmektedir. Ortanca takvim yaşı 33 ay, ortalama takvim yaşı  $43,8 \pm 37,7$  ay idi (Tablo 4.1). Hastanemizde Çocuk Metabolizma Hastalıkları bölümü 9 yıldır mevcut olup yeni bir eğitim kliniği olması nedeni ile hastalarımızın ortanca yaş değeri küçük bulunmuştur. Kız cinsiyetin oranı (%56,6), erkek cinsiyetin oranından (%43,4) daha fazla olmakla birlikte belirgin bir fark yoktu (Tablo 4.5). Otozomal resesif kalıtım ile aktarılan bir hastalık olduğu için cinsiyetler arası önemli bir fark olması beklenmemektedir.

Takip edilen 99 hastanın 6'sında (%6) başvuru nedeni semptom/bulgu olması idi. Ortanca semptom/bulgu yaşı 180 gündü (Tablo 4.1). Semptom/bulgu veren 6 hastanın hepsinin şikâyetleri nöromotor gelişim geriliği idi. Bu hastaların 5'i yabancı uyruklu, tarama programına katılmamış, 1. derece akrabalık öyküsü bulunan hastalardı. Yabancı uyruklu beş hastanın 2'si kardeş olup, yenidoğan kardeşlerinin tarama programında yönlendirilmesi ile tanı aldı (aynı aileden 3 kardeş hasta). Nöromotor gelişim geriliği olan diğer Türk hasta ise benzer şekilde tarama programına katılamamış, izleminde PTPS eksikliği tanısı alan bir hasta idi. Fenilalanin metabolizma bozukluklarında kan fenilalanin düzeyi 6 mg/dl'nin üzerine çıktığında, eğer hastalar uygun şekilde tedavi edilemez ise kalıcı nörolojik sekeller ortaya çıkabilir (1). Bu sekellerin klinik belirtilerin ortaya çıkması ise erken çocukluk dönemini bulabilmektir. Bu durum Ulusal Yenidoğan Tarama Programı'nın önemini ortaya koymuştur. Yenidoğan tarama programları ile hastalar klinik belirti vermeden tespit edilmekte ve dolayısıyla semptomatik hastaların sayısı azalmaktadır.

Hastaların ortanca başvuru yaşı 20 gündü (Tablo 4.1). Tarama programı ile etkin yönlendirme yapıldığı ve bu nedenle hastaların çoğunlukla yenidoğan döneminde başvurdukları görülmektedir. Ancak bu sürenin daha da kısalması, eğer mümkün ise iki haftanın altına düşürülebilmesi için çalışmaların devamı gerekmektedir.

Hastaların başvuru yaşları ile tanı anındaki fenilalanin düzeyleri karşılaştırıldığında orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon vardı (Tablo 4.3). Bu durum hastaların başvuruları geciktikçe tedavisiz kalmalarına, serbest diyet almalarına ve böylece kan fenilalanin düzeyindeki artışa neden olmasına bağlanabilir.

Hastaların başvuru nedeni 91 hastada (%92) Ulusal Yenidoğan Tarama Programı nedeni ile yönlendirilmeleri idi (Tablo 4.5). Diğer hastalar mental motor gelişim geriliği ve ailede benzer hastalık öyküsü nedeni ile geç dönemde başvurmuşlardı. Hastalar tarama programına dâhil olmadıklarında ya da önerilere uygun metabolizma kliniğine başvurmadıklarında tedavisiz kaldıkları ve buna bağlı olarak fenilalanin toksisitesiyle nöromotor gelişim geriliğinin ortaya çıkması kaçınılmaz olduğu görüldü.

Hastaların ortanca tanı yaşı 26 gündü (Tablo 4.1). En erken 7 gün, en geç 10 yaşında tanı alan hastamız mevcut idi. Hastaların mümkün olan en kısa sürede tanı alması ve endikasyonu var ise en ideal olarak ilk 1 hafta içinde diyet tedavisine başlanması önerilmektedir (55). Tarama programı ile tarafımıza yönlendirilen hastaların kan fenilalanin düzeyleri kantitatif ölçümlerle konfirme edilmektedir. Hastanemiz laboratuvarında fenilalanin düzeyinin ortalama sonuçlanma süresi 2-3 gündü. Hastaların %35,4'ünün şehir dışından başvurusu ve laboratuvardan aynı gün sonuç alınamaması nedeni ile hastaların tanı süreleri gecikebilmekte idi (Tablo 4.4). Kan fenilalanin düzeyi sonuçlarının ideal olarak aynı gün içinde elde edilebilmesi önem taşımaktadır. Bunun sağlanması için çalışmalar yapılmalıdır.

Hastaların başvurdukları şehirlere bakıldığında kliniğimizin bulunduğu Ankara %64,4 oranla en yüksek tespit edildi. En sık başvuru yapılan 3 il Ankara (%64,4), Konya (%6,1), Yozgat (%4) idi (Şekil 4.1) (Tablo 4.4). Hastanemizin Ankara'da olması nedeni ile hastalarımızın büyük çoğunluğunu İç Anadolu Bölgesi oluşturdu.

Çalışmamızda hastalarımızın %64,6'sında ebeveynleri arasında akrabalık ilişkisi yoktu. %20,2'sinde 1. derece, %6,1'inde 2. derece, %9,1'inde 3. derece kuzen evliliği bulunmaktaydı (Tablo 4.5). Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 1995 yılında Guthrie tarama testi ile tespit edilen HFA'lı hastaların incelendiği bir çalışmada hastaların ebeveynleri arasındaki akraba evliliği oranı %45,7 (%30,9 1. derece kuzen evliliği) olarak rapor edilmiştir (71). Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2001 yılında yapılan diğer bir çalışmada FKU'lu hastalarda 1. derece kuzen evliliği %45 oranında bildirilmiştir (72). Yine aynı hastanede 2019 yılında yapılan bir tez çalışmasında ise FKU hastalarında ebeveynler arası akrabalık oranı %44 (%19,8'i 1. derece kuzen evliliği) olarak tespit edilmiştir (73). İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde 2020 yılında klasik FKU hastalarında yapılan bir tez çalışmasında ebeveynler arası akrabalık oranı %51,8 (%33 1. derece kuzen evliliği) olarak bildirilmiştir. (74). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde 2021 yılında FKU hastalarında yapılan bir tez çalışmasında ise akrabalık oranı %28,7 (%17,6 1. derece akrabalık oranı) olarak saptanmıştır (75). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk

Hastanesinde 2021 yılında yapılan bir çalışmada ise; hastaların %79,6'sında ebeveynler arasında akrabalık ilişkisi olmadığı, %9,1'inde 1. derece, %4,5'inde 2. derece ve %6,8'inde 3. derece kuzen evliliği olduğu bildirilmiştir (76). Çalışmamızda son yıllarda yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde toplam akrabalık ve 1. derece kuzen evliliği oranı, 1995 ve 2001 yılında yapılan önceki çalışmalara oranla daha az saptandı. Otozomal resesif aktarılan hastalıklarda akrabalığın önemli bir rolü olsa da zaman geçtikçe FKU'da akrabalık oranlarında azalmaların görülmesi, hastalığın nispeten sık görüldüğü toplumumuzda taşıyıcılığın her 100 kişiden 4'ünde görülmesine bağlanabilir (14). Yenidoğan taramalarının yaygınlaşmasının da bu duruma etkisi olabilir.

Ailede benzer hastalık öyküsü %13,3 hastada bulunmakta idi (Tablo 4.5). Otozomal resesif aktarılan hastalıklarda akraba evliliğinin sık olduğu bölgelerde ailede benzer hastalık öyküsü olası bir durumdur. Taşıyıcı taraması yapılarak veya ailede hastalık olan ebeveynlere prenatal tanı imkânı sunularak hasta çocuk doğumları engellenebilir. Yenidoğan tarama programlarının etkili kullanılması ile de etkilenen hasta sayıları azaltılabilir.

Çalışmaya dâhil edilen toplam 99 hastanın %74,7'si HFA [%74,3'ü tedavi gerektirmeyen HFA, %25,7'si tedavi gerektiren-HFA], %4'ü hafif FKU, %3'ü orta FKU, %12,1'si klasik FKU idi. Geriye kalan hastalarımızın %2'si BH4 metabolizma bozukluğu [%1'i DHPR eksikliği, %1'i PTPS eksikliği], %3'ü maternal FKU sendromu, %1'i geçici HFA idi. Maternal FKU sendromu ile takipli hastaların 1'inde aynı zamanda tedavi gerektirmeyen HFA mevcut idi (Tablo 4.5). 2019 yılında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada fenotip olarak en yüksek oranı %36,8 ile tedavi gerektirmeyen HFA grubunun oluşturduğu, ikinci en sık grubu %30,1 ile klasik FKU'nun oluşturduğu, daha sonra %14,2 ile HFA-gri bölge grubu, %11,5 ile hafif FKU ve %7,2 ile orta FKU grubunun izlediği görüldü (73). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde 2021 yılında yapılan bir tez çalışmasında tedavi gerektirmeyen HFA %50,9; tedavi gerektiren-HFA %11,1; hafif FKU %3,7; orta FKU %8,3; klasik FKU %25,9 olarak saptanmıştır (75). 2022 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesinin yayınladığı bir çalışmada %71,1 oranı ile HFA fenotipi en büyük grubu oluştururken, klasik FKU %22,6 oranında ve en az görülen fenotip olan BH4



metabolizma bozukluğu %1,0 oranında bildirildi. (76). 2018 yılında Çin’de yapılan 1104 hastanın dâhil olduğu çalışmada; %17,63’ünün HFA, %26,75’inin hafif FKU ve %53,38’inin klasik FKU olarak sınıflandırıldığı; kalan %2.25 hastanın klinik fenotipi hakkında bilgi mevcut olmadığı bildirildi (77). Rusya’da yapılan bir çalışmada hastaların %43,5’inin klasik FKU, %35,4’ünün hafif ve orta FKU ve %21’inin HFA olduğu bildirilmiştir (78). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da HFA grubu en sık görülen fenotip idi. Bu durum hastaların tarama programlarının semptom vermeyecek düşük fenilalanin düzeylerine sahip HFA hastalarının tanı alabilmelerine olanak sağlamasına bağlanabilir. Çin’de ve Rusya’da yapılan çalışmada en sık görülen fenotip klasik FKU olup, akraba evliliği oranları net verilmediğinden ülkemizdeki veriler ile karşılaştırılamamıştır. BH4 metabolizma bozuklukları ise tüm fenilalanin metabolizma bozukluklarının %1-2 ’sini oluşturmaktadır (79). Bizim çalışmamızda da BH4 metabolizma bozukluğu %2 oranında benzer görüldü. Bu nedenle Ulusal Yenidoğan Tarama Programı ile tespit edilen ve fenilalanin düzeyi  $\geq 2$  mg/dl saptanarak takibe alınan hastaların BH4 metabolizma bozukluğu açısından değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Çalışmamızda bir hasta kuru kan örneğinde DHPR enzim aktivitesi düşük saptanarak erken dönemde DHPR eksikliği tanısı aldı. BH4 metabolizma bozukluğu saptanan ikinci hasta ise Ulusal Yenidoğan Tarama Programı için kanı örneği alınmamış bir vaka idi. Mikrosefali, gelişim geriliği ve epilepsi nedeni ile araştırılırken PTPS eksikliği tanısı aldı.

Hastalardan izlemde bakılan kan fenilalanin düzeylerinin sayısı ve periyodu hastaların uyumuna göre çeşitlilik göstermekteydi. İzlem süresi boyunca kan fenilalanin düzeylerinin ortanca değerleri incelendi. Ortanca kan fenilalanin değeri 6 mg/dl’nin altındaki hastalar iyi kontrollü, 6 mg/dl’nin üzerindeki hastalar kötü kontrollü olarak değerlendirildi. Sonuçlara bakıldığında; 99 hastanın 90’ında (%90,9)  $\leq 6$  mg/dl, 9’unda (%9,1)  $>6$  mg/dl idi (Tablo 4.12). Ortanca düzeyi 6’nın üstünde olanlar takipsiz ya da tedaviye uyumsuz hastalardı. Herhangi bir zamanda bakılan kan fenilalanin düzeyi 6 mg/dl üzerinde olan hastalara fenilalanin toksisitesinden kaçınmak için proteinden kısıtlı diyet başlanmalıdır. BH4 metabolizma bozukluğu (DHPR eksikliği hariç), BH4 duyarlı HFA veya FKU ise BH4 tedavisi eklenebilir (55). Diğer tedavi seçenekleri hasta bazında değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda takip edilen hastaların 59'u (%59,6) tedavisiz izlemde, 35'i (%35,4) diyet, 2'si diyet ve BH4, 1'i sadece BH4, 1'i diyet, BH4, L-dopa ve serotonin, 1'i diyet, L-dopa, serotonin ve folinik asit tedavisi ile izlemdeydi (Tablo 4.12). 2022 yılında yayınlanan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi'nde fenilalanin metabolizma bozukluğu ile takipli 397 hastanın dâhil olduğu bir çalışmada hastaların 226'sı (%59,6) tedavisiz izlemde, 106'sı (%26,7) diyet, 61'i (%15,4) BH4, 4'ü (%1) BH4, L-dopa ve serotonin almakta idi (76). Çalışmamızda, diğer çalışmalarda olduğu gibi hastalarımızın büyük çoğunluğunu tedavi gerektirmeyen-HFA grubu oluşturmaktaydı. Tedavi alan hastalarda ise tedavinin çoğunluğunu diyet tedavisi oluşturmaktaydı.

Çalışmamızda diyet tedavisi alan 39 hastanın (%35,4) kan fenilalanin düzeylerinin ortanca değerlerine bakılarak tedavilerine uyumları değerlendirildi. Hastaların 30'unda (%77) ortanca fenilalanin düzeyi 6 mg/dl'nin altında idi. Diyete uyumları iyi idi. 9'unda ise (%23) ortanca değer >6 mg/dl idi (Tablo 4.12). Bu hastaların diyete uyumu kötü olarak değerlendirildi. Diyete uyumda kız ve erkek cinsiyet karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 4.15). Diyete uyumu kötü olan hastaların fenotipi değerlendirildiğinde 4'ünün (%44,4) klasik FKU, 3'ünün (%33,3) HFA, 1'inin (%11,1) orta FKU, 1'inin (%11,1) hafif FKU olduğu görüldü (Tablo 4.14). FKU'daki diyet tedavisinin hayat boyu devam etmesi, hasta ve aileleri için zorlayıcı olabilmektedir. Bunun yanında diyete uyumu etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Bunlardan bazıları; sosyoekonomik düzey, hastalık hakkında farkındalık, aile yapısı gibi faktörlerdir (80). Yapılan bazı çalışmalarda ise annenin eğitim düzeyi azaldıkça diyete uyumun azaldığı, günlük fenilalanin alımının arttığı görülmüştür (81).

Hastaların izleminin multidisipliner bir şekilde sürdürülebilirliği önemlidir. Hastaların gelişim basamaklarının değerlendirilmesi ve yakın takibi önemlidir. Tedavi gerekliliği olan 40 hastanın 20'sinin gelişimsel değerlendirilmesi yapılabildi. 13 hasta (%65) normal, 2 hastada (%10) hafif artmış destek ihtiyacı, 1 hastada (%5) otizm ve 4 hastada (%20) zihinsel gerilik mevcut idi (Tablo 4.9). Zihinsel gerilik tespit edilen hastaların tümü geç tanı almış kötü kontrollü (üçü klasik FKU, 1'i PTPS eksikliği) hastalar idi. Bu durum bize erken tanı konusunda ne kadar hassas olunması gerektiğini bir kez daha göstermektedir.

Hastalarımızın 3'ünde (%3) nöbet öyküsü vardı (Tablo 4.9). Bu hastalardan 1'i PTPS eksikliği ile takipli nöromotor gelişim geriliği ve mikrosefali olan hasta, 1'i orta FKU ile takipli geç tanı almış yine gelişim geriliği olan hasta diğeri ise HFA ile takipli şüpheli nöbet öyküsü bulunan ancak elektroensefalografisi (EEG) normal tespit edilen hastamız idi. FKU hastalarında epilepsi oluşumunun net mekanizması bilinmese de *PAH* gen mutasyonu taşıyan farelerde yapılan incelemelerde; fenilalaninin glutaminerjik akım üzerindeki engelleyici etkisine bağlı olarak glutaminerjik reseptörlerdeki upregülasyona bağlı hipereksitasyon olabileceği düşünülmüştür (82). Buradan yola çıkarak hastaların fenilalanin düzeylerinin kontrolünün epilepsi oluşumunun da önüne geçebileceği varsayılabilir.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 23'ünde (%23,2) eşlik eden hastalık öyküsü mevcuttu (Tablo 4.9). Bu hastalıklar; atopik dermatit, inek sütü alerjisi, hemanjiyom, Down sendromu, akondroplazi, epilepsi, hiperaktivite, zihinsel gerilik, otizm, NPC idi. Prematürite 1 hastada görüldü. Fenilalanin metabolizma bozukluğuna bağlı saçta ve ciltte dermatit, otizm, hiperaktivite, zihinsel gerilik, epilepsi beklenen komorbiditelerdir (1, 82). Diğer hastalıkların rastlantısal olarak bulunabileceği düşünüldü. Örneğin NPC eşlik eden hastamız tedavi gerektirmeyen HFA ile takipli idi. Entelektüel yetersizlik ve otizm eşlik etmekteydi ve anne baba arasında 1. derece kuzen evliliği öyküsü bulunmakta idi. Hastanın zihinsel gerilik sebebi HFA'da beklenmeyecek düzeyde olması nedeni ile araştırılırken *NPC1* geninde patojenik homozigot varyant tespit edildi. NPC; OR kalıtım ile aktarılan lipid depo hastalığıdır. Klinik bulguları değişkenlik gösterse de klasik olarak; neonatal kolestaz, hepatosplenomegali, oftalmopleji, nöromotor retardasyon, distoni, ataksi görülebilir.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların dosyalarından ulaşılabildiği kadarıyla baş çevresi verileri değerlendirildi. Yaşa göre Z skorlarına bakıldı. 95 hastanın 12'sinde (%12,6) (Z skoru  $\leq -2$  SDS) mikrosefali vardı (Tablo 4.10). Mikrosefali tespit edilen hastaların 5'i klasik FKU, 1'i orta FKU, 1'i hafif FKU, 1'i HFA, 1'i PTPS eksikliği, 3'ü maternal FKU sendromu olan hastalar idi. Metabolik kontrolü iyi olmayan FKU hastası kadınlar gebe kaldığında fenilalaninin bebekte bir takım teratojen etkileri ortaya çıkmaktadır. FKU hastası kadınlar gebelik öncesi düzenli takibe girmeli ve kan fenilalanin düzeyi 2-6 mg/dl aralığında bir süre izlendikten sonra gebelik planlamalıdır. Aksi takdirde bebekte büyüme geriliği, mikrosefali, entelektüel

yetersizlik, gelişim geriliği ve konjenital kalp hastalığı gibi birçok malformasyon ortaya çıkabilmektedir. Annenin kan fenilalanin seviyesi arttıkça mikrosefali riski de artış göstermektedir (84). Hastaların geç tanı almaları, tedaviye uyumsuz olmaları da zamanla mikrosefaliye neden olmaktadır. Mikrosefali saptadığımız hastalar daha çok maternal FKU sendromu, klasik FKU ve PTPS eksikliği olup geç tanı alan ve tedaviye uyumsuz hastalar idi.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların dosyalarındaki boya göre vücut ağırlıkları değerlendirildiğinde 95 hastanın 8'inin (%8,4) Z skoru -2 SDS'den düşük idi (Tablo 4.10). Bu hastaların 4'ü klasik FKU, 2'si maternal FKU, 1'i PTPS eksikliği, 1'i hafif FKU, 1'i orta FKU ile takipliydi. Malnutrisyonda hastalıktan bağımsız olarak besinlere ulaşım, sosyoekonomik düzey, aile içi beslenme düzeni, annenin gebelikteki beslenme düzeni, ek gıdaya geçiş zamanı, hijyen koşulları gibi birçok faktör etkili olabilmektedir. Klasik FKU hastalarındaki mental motor retardasyon beslenme güçlüğüne neden olabilir. Hastaların proteinden kısıtlı diyet almasının uygun diyetisyen takibi altında malnutrisyona sebep olması beklenmemektedir (85). Bizim hasta popülasyonumuzda da beklenen şekilde hastaların büyük çoğunluğunun (%91,6) boya göre ağırlığı normal aralıktaydı (Tablo 4.10). Malnutrisyon saptadığımız hastalar daha çok maternal fenilketonüri sendromu, klasik FKU ve PTPS eksikliği olup geç tanı alan ve tedaviye uyumsuz hastalar idi.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaşa göre boy ölçümleri değerlendirildiğinde 9'unun (%9,2) boy kısalığı bulunmakta idi. Bu hastaların çoğunluğu malnutrisyona benzer şekilde maternal fenilketonüri sendromu, klasik FKU ve PTPS eksikliği olup geç tanı alan ve tedaviye uyumsuz hastalar idi (Tablo 4.10).

Çalışmaya dâhil edilen hastaların moleküler genetik analiz sonuçları değerlendirildiğinde; 99 hastadan 50'sine genetik analiz yapılabildiği görüldü. Yapılan incelemeler sonucu 34 farklı allel (32'si *PAH* geninde, 1'i *PTS* geninde 1'i *QDPR* geninde) 41 farklı genotip (39'u *PAH* geninde, 1'i *PTS* geninde, 1'i *QDPR* geninde) tespit edildi. Hastalarda belirlenen varyantların tamamı (*PTS* geninde tanımlanan yeni varyant hariç) daha önce literatürde fenilalanin metabolizması hastalarında bildirilmişti.

Analiz sonuçları değerlendirildiğinde; %54'ünde (27 hasta) *PAH* geninde birleşik heterozigot varyant, %34'ünde (17 hasta) *PAH* geninde homozigot varyant, %6'sında (3 hasta) *PAH* geninde tek allelde heterozigot varyant, %2'sinde (1 hasta) *QDPR* geninde homozigot varyant, %2'sinde (1 hasta) *PTS* geninde homozigot varyant tespit edildi. Moleküler analiz yapılan 1 hastada (%2) *PAH* gen analizi normaldi. Bu hasta izlemde geçici HFA tanısı aldı (Tablo 4.16). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk hastanesinde 2019 yılında 422 hastanın dahil olduğu tez çalışmasında ise 155 vakada *PAH* geninde homozigot, 250 vakada birleşik heterozigot varyant bulunduğu, 17 vakada ise *PAH* geninde mutasyon bulunamadığı bildirildi (73). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde 2021 yılında yapılan 108 hastanın dahil edildiği tez çalışmasında 94 hastanın moleküler genetik analiz sonuçlarının incelendiği, %25'inde homozigot, %74,5'inde ise birleşik heterozigot varyant saptandığı görüldü (75). Her üç çalışmada da birleşik heterozigot genotipe sahip hasta sayısının daha fazla olmasının nedeni, akraba evliliklerinin özellikle de 1. derece kuzen evliliği oranının zamanla azalması ve yenidoğan tarama programı ile tedavi gerektirmeyen HFA vakalarının yakalanmasına bağlanabilir.

Tek allelde patojenik varyanta sahip 3 hasta değerlendirildiğinde; birinci hasta HFA (kan fenilalanin düzeyleri sırasıyla; 2,04 -2,53-1,18-1,38-4,52-1,7-1,18 mg/dl) ile takipli, tedavi ihtiyacı olmayan gelişim basamakları normal seyretmekte olan, ikinci hasta hafif FKU ile takipli diyet tedavisi almakta olan, üçüncü hasta maternal FKU sendromu ile takipli ve tedavi ihtiyacı olmayan (kan fenilalanin düzeyleri; 1,2-1,6 mg/dl), mikrosefali ve gelişim geriliği ile takipli olan hastaydı. Birinci hastanın bir allelinde mutasyon saptanmamasının nedenleri, bu hastanın izlemde geçici HFA olup, sadece taşıyıcı olmasına bağlanabilir. Ayrıca ikinci mutasyon derin intronik bir mutasyon veya büyük bir delesyon olup Sanger sekansı ile saptanamamış olabilir. Bu durumda derin intronik mutasyonu saptamak için tüm genom dizileme (WGS), büyük bir delesyonu yakalamak için MLPA yapmak gerekebilir. Hafif FKU tanısı ile izlenen ve diyet tedavisi alan ikinci hastada diğer alleldeki mutasyonu saptamak için MLPA yapıldı ancak bir delesyon saptanmadı. Derin intronik bir mutasyon araştırılması için WGS planlandı. Üçüncü hasta kan

fenilalanin düzeyleri normal olduğundan dolayı beklenen şekilde taşıyıcı olarak bulunmuştur. Klinik bulgular maternal FKU sendromuna ikincildir.

Çalışmamızda varyantların 23'ü (%71,8) yanlış anlamlı (missense), 4'ü (%12,5) kırılma bölgesi varyantı, 3'ü (%9,3) çerçeve kaydırıcı delesyon, 1'i (%3,1) intragenik tek ekzon delesyonu (%3,1) ve 1'i (%3,1) anlamsız varyant idi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde 2021 yılında yapılan bir tez çalışmasında hastalarda %68,1 yanlış anlamlı, %14,8 kırılma bölgesi, %10,6 çerçeve kayması, %4,2 anlamsız, %2,1 eş anlamlı varyant saptandığı görüldü (75). Literatürde İspanya'da yapılan bir çalışmada varyantların %69,2'sini yanlış anlamlı, %13,8'ini kırılma, %9,2'sini anlamsız ve %7,7'sini küçük delesyonlar oluşturmaktaydı. Bizim çalışmamıza benzer şekilde en sık yanlış anlamlı varyantlar görülmekteydi (86). Kanada'da yapılan bir başka çalışmada da %62 oranında yanlış anlamlı varyant olduğu bildirildi (70). En şiddetli fenotip veren varyantların PAH enzim aktivitesini tamamen ortadan kaldırdığı bilinmektedir. Hücre dışı enzim aktivitesine bakarak hücre içi enzim aktivitesini tam olarak değerlendirmenin güç olduğu bilinse de yanlış anlamlı varyantların genellikle bir dereceye kadar enzim aktivitesinin korunmasına izin verdiği bilinmektedir (87).

Çalışmamızda FKU hastalarında allel frekanslarına bakıldığında sırası ile çoktan aza doğru c.898G>T (%15,4), c.1066-11G>A (%8,8) ve c.1208C>T (%8,8) saptandı (Tablo 4.17). Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2019 yılında FKU hastalarında yapılan bir tez çalışmasında en sık görülen ilk 3 mutasyon c.1066-11G>A (%8,9), c.898G>T (%6,9) ve c.1208C>T (%5,6) idi (73). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde 2021 yılında yapılan tez çalışmasında en sık görülen mutasyonlar c.1208C>T (%9,9), c.898G>T (%9,4) ve c.1066-11G>A ( %9,4 ) idi (75). Ülkemizde 2020 yılında Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yapılan bir çalışmada ise en sık görülen mutasyon c.1208C>T iken, ikinci en sık mutasyon ise bizim çalışmamızda allel frekansı en yüksek olan c.898G>T idi (87). Fenilketonüri hastalarında bu üç allelin ülkemizde en sık görülen alleller olduğu söylenebilir. Çin'de yapılan bir çalışmada görülen en yaygın mutasyon c.728G>A olarak bildirildi (88).

Çalışmamızda en sık görülen ikinci varyant %8,8 oranında c.1066-11G>A kırılma varyantı idi. Literatüre bakıldığında c.1066-11G>A varyantı ülkemizde ve özellikle Akdeniz bölgesinde sık rastlanan bir mutasyondur (87). 2010 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada Türk populasyonunun incelenmesi sonucu c.1066-11G>A kırılma varyantının en sık oranda görüldüğü bildirildi (90). Çalışmamızda bu varyanta tedavi gerektirmeyen-HFA, tedavi gerektiren HFA ve klasik FKU hastalarında rastlandı. İkinci alelinde bu kırılma varyantını taşıyan hastaların ilk alelinde; c.898G>T veya c.165T>G varyantları olduğunda tedavi gerektirmeyen-HFA, c.631C>A varyantı olduğunda tedavi gerektiren-HFA, c.1066T>G varyantı olduğunda ise klasik FKU olduğu görüldü. İran'ın kuzeyinden, birbirinden bağımsız 40 FKU hastasının dahil edildiği bir çalışmada en sık görülen mutasyon benzer şekilde c.1066-11G>A olduğu bildirildi (91).

Çalışmamızda FKU hastalarında en sık görülen genotipler; c.898G>T/c.898G>T (%6,1) ve c.898G>T/c.1066-11G>A (%6,1) olarak tespit edildi (Tablo 4.23). Her iki genotipe de sadece tedavi gerektirmeyen-HFA grubunda rastlandı. Bu durumu çalışmamızda tedavi gerektirmeyen-HFA sayısının en fazla olması açıklamaktadır.

Çalışmamızda klasik FKU hastalarının allel frekansları değerlendirildiğinde c.842C>T (%41,7) varyantı yanlış anlamı olmasına rağmen en sık görülen varyant idi. İkinci sırada ise c.1066-11G>A (%25) kırılma varyantının olduğu görüldü (Tablo 4.22). Çalışmamızda c.842C>T allele, c.688G>A/c.842C>T genotipi ile tedavi gerektirmeyen-HFA grubundaki bir hasta hariç sadece klasik FKU grubunda rastlandı. c.842C>T alleli homozigot durumda veya ikinci alelinde c.1066-11G>A ile birleşik heterozigot olduğunda hasta klasik FKU grubuna girmektedir. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2019 yılında yapılan bir tez çalışmasında klasik FKU olan hastalarda en sık olarak %31 oranla c.1066-11G>A kırılma alleli görüldü. Bu alleli %11 oranla c.842C>T alleli takip etti (73). Literatüre bakıldığında İran'dan yapılan klasik FKU hastalarının incelendiği bir çalışmada da bu varyantların sık rastlananlar arasında olduğu görüldü (92).

Çalışmamızda hafif FKU hastalarının 4'üne yapılan moleküler genetik analizde 7 farklı varyant tespit edildi. Bu varyantlar; c.631C>A (%12,5), c.722G>A

(%12,5), c.727C>T (%12,5), c.898G>T (%12,5), c.1169A>G (%12,5), c.592\_613del (%12,5), c.1089delG (%12,5) idi. 3 hastada birleşik heterozigot, 1 hastada tek allelde heterozigot varyant görüldü. Heterozigot varyant tespit edilen hastanın ikinci alleli için varyant araştırmasına devam edilmektedir (Tablo 4.22). Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2019 yılında yapılan tez çalışmasında ise hafif FKU olan hastalarda en sık olarak %14.3 oranla c.1066-11G>A (kırılma) görüldü. Bu alleli %7.8 oranla c.782G>A ve c.1066-7C>A (kırılma) allelleri takip etti (73). Çalışmamızda hafif FKU ile takipli hasta sayımızın az olması nedeni ile en fazla görülen varyant saptanamıştır.

Çalışmamızda HFA hastalarının allel frekansları değerlendirildiğinde en sık görülen varyantlar c.898G>T (%18), c.1208C>T (%11,1), c.631C>A (%8,2), c.688G>A (%8,2), c.1066-11G>A (%6,9) ve c.533A>G (%5,6) idi (Tablo 4.19).

Çalışmamızda tedavi gerektiren-HFA nedeni ile takip edilen 19 hastanın 10'una yapılan moleküler genetik analiz sonuçları incelenerek allel frekansları değerlendirildiğinde en sık görülen üç varyant sırası ile c.631C>A (%15), c.1114A>T (%10), c.1066-7C>A (%10) olarak tespit edildi (Tablo 4.21). 10 hastada 10 farklı genotip tespit edildi (Tablo 4.26). Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2019 yılında yapılan tez çalışmasında tedavi gerektiren hafif HFA olan hastalarda en sık olarak %12.8 oranla c.1169A>G varyantı görülmüştür. Bu alleli %9.6 oranla c.1066-11G>A (kırılma) varyantı takip etmiştir. Çalışmamızda bu iki varyant birer hastada (%5) oranında görüldü. Eskişehir'de Osmangazi Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde 2021 yılında yapılan tez çalışmasında ise Hafif HFA-gri zon grubundaki hastalarda en sık c.898G>T (%16,0) varyantı tespit edildi (75).

Çalışmamızda tedavi gerektirmeyen-HFA ile takip edilen hastalarda en sık c.898G>T (%23,2) yanlış anlamlı varyantı tespit edildi. Bunu sırasıyla; c.1208C>T (%13,5), c.688G>A (%9,7), c.1066-11G>A (%7,7) izledi (Tablo 4.20). Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2019 yılında yapılan tez çalışmasında da bizim çalışmamızda benzer şekilde tedavi gerektirmeyen-HFA hastalarında en sık olarak %17.6 oranla c.898G>T görüldü. Bu varyantı %15.5 oranla c.1208C>T varyantı takip etti. c.688G>A varyantı ise %6.9 oranla sadece tedavi



gerektirmeyen-HFA fenotipindeki hastalarda bildirildi (73). Bizim çalışmamızda bu varyanta tedavi gerektiren-HFA grubunda da 1 (%5) hastada rastlandı. Eskişehir’de Osmangazi Üniversitesi Çocuk Hastanesi’nde 2021 yılındayapılan tez çalışmasında ise tedavi gerektirmeyen-HFA grubunda en çok saptanan varyantlar c.1208C>T (%17,3) , c.898G>T (%12,5), c.1139C>T (%9,6) idi (75).

Tedavi gerektirmeyen-HFA ile takipli hastaların 26’sına yapılan moleküler genetik analiz incelemesinde 21 farklı genotip tespit edildi. En sık görülen 3 genotip; c.898G>T/c.898G>T (%11,5), c.898G>T/c.1066-11G>A (%11,5), c.1208C>T/c.1208C>T (%7,7) idi (Tablo 4.25). Her üç genotipe ve buna ek olarak c.688G>A/c.688G>A (%3,9) genotipine sadece bu grupta rastlandı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Hastanesi’nde 2021 yılında yapılan tez çalışmasında tedavi gerektirmeyen-HFA grubundaki hastalarda en sık görülen genotip üç hastada (%5,7) c.1208C>T/c.1208C>T olarak saptandı (75).

c.631C>A/c.631C>A genotipi hem tedavi gerektirmeyen-HFA hem de tedavi gerektiren-HFA grubunda bulunmakta idi (Tablo 25-26).

Çalışmamızda kliniğimizde takipli fenilalanin metabolizma bozukluğuna sahip hastaların verilerini sunmayı amaçladık. Genotip-fenotip ilişkisini ortaya koymayı hedefledik. İlerleyen çalışmalarda hasta sayısının ve moleküler genetik analiz sonuçlarının artırılması ile istatistiksel olarak daha anlamlı verilerin ortaya çıkacağı ön görülmüştür.

## 6. SONUÇ

- Çalışmada SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma Kliniği'nde HFA, FKU, maternal FKU sendromu, BH4 metabolizma bozuklukları ve geçici HFA ile takipli 99 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.
- Toplamda 99 hastanın 74'ü (%74,7) HFA [55'i (%74,3) tedavi gerektirmeyen-HFA, 19'u (%25,7) tedavi gerektiren-HFA], 4'ü (%4) hafif FKU, 3'ü (%3) orta FKU, 12'si (%12,1) klasik FKU, 1'i DHPR eksikliği, 1'i (%1) PTPS eksikliği, 2'si (%2) maternal FKU sendromu, 1'i (%1) HFA ve maternal FKU sendromu ve 1'i (%1) geçici HFA sebebi ile takip edildi.
- Hastaların takvim yaşları; en küçüğünde 3 ay, en büyüğü 186 ay olup ortalama yaş 33 ay idi.
- Hastaların 77'si (%78) yenidoğan döneminde (0-30 gün), 15'i (%15) süt çocuğu döneminde (1-24 ay), 3'ü (%3) çocukluk döneminde (2-10 yaş), 1'i (%1) adolesan dönemde (10-19 yaş) hastaneye başvurmuş idi. 3 (%3) hastanın başvuru yaşı bilinmemektedir, Erişkin yaşta başvuran hasta yoktu.
- Hastaların 6'sında (%6) başvuruda semptom/bulgu mevcuttu. Ortalama semptom/bulgu yaşı 180 gündü.
- Hastaların ortalama başvuru yaşı 20 gün, ortalama tanı yaşı da 26 gündü.
- Hastaların en çok ikamet ettiği 3 il; Ankara (%64,6), Konya (%6,1) ve Yozgat (%4) idi.
- Başvuru yaşı ile başvurudaki fenilalanin düzeyleri karşılaştırıldığında; başvuru süresi geciktikçe tanı anındaki kan fenilalanin düzeylerindeki artış açısından istatistiksel anlamlı orta derece pozitif korelasyon görüldü.
- Hastaların 56'sı kız (%56,6), 43'ü erkek (%43,4) cinsiyetteydi.
- Takip edilen 99 hastanın 64'ünün (%64,6) ebeveynleri arasında akrabalık ilişkisi yoktu. 20'sinde (%20,2) 1. derece, 6'sında (%6,1) 2. derece, 9'unda (%9,1) 3. derece kuzen evliliği bulunmaktaydı.

- Ailede benzer hastalık öyküsü 13 (%13,3) hastada bulunmakta idi. Bu hastaların 6'sında (%6,1) kardeşinde, 3'ünde (%3,1) annesinde, 3'ünde (%3,1) kuzeninde, 1'inde (%1) yeğeninde benzer hastalık mevcuttu.
- Eşlik eden nöbet öyküsü 3 (%3) hastada mevcuttu.
- Eşlik eden ek hastalık öyküsü hastaların 23'ünde (%23,2) vardı. Bu hastalıklar; atopik dermatit, inek sütü alerjisi, hemanjiyom, mikrosefali, mental motor gelişim geriliği, hiperaktivite, otizm, konjenital kalp hastalığı, hidronefroz, NPC, akondroplazi, Down sendromu idi.
- Hastaların Ulusal Yenidoğan Tarama Programı sonuçlarında 91'inin (%98) 2 mg/dl üzerinde idi. 2'sinin (%2) 2 mg/dl altında idi ve bu hastalar maternal FKU sendromu nedeni ile takipliydi. 6 hastanın tarama programına katılmadığı görüldü.
- Hastaların dosya taramalarından elde edildiği kadarıyla büyüme parametreleri değerlendirildiğinde hastaların 8'inde (%8,4) malnütrisyon, 9'unda (%9,2) boy kısalığı, 12'sinde mikrosefali (%12,6) görüldü.
- Çalışmaya dâhil edilen hastaların izlemde ortanca kan fenilalanin düzeylerine bakıldığında 9 hastanın (%9,1) 6 mg/dl üzerinde, 90 hastanın (%90,9) 6 mg/dl altında olduğu görüldü.
- Hastaların 59'u (%59,6) tedavisiz izlendi. 35'i (%35,4) diyet tedavisi, 2'si (%2) diyet ve BH4 tedavisi, 1'i (%1) sadece BH4, 1'i (%1) diyet tedavisine ek BH4, L- dopa ve serotonin (PTPS eksikliği ile takipli), 1'i (%1) diyet tedavisine ek, L-Dopa, serotonin ve folinik asit (DHPR eksikliği ile takipli) almaktaydı.
- HFA takipli 74 hastanın 55'i (%74,4) tedavisiz izlemdeydi. Tedavi alan hastalardan 17'si (%23) diyet, 1'i (%1,3) BH4, 1'i (%1,3) diyet ve BH4 tedavisi almakta idi.
- Diyet tedavisi alan hastaların ortanca kan fenilalanin düzeylerine bakılarak tedaviye uyumları değerlendirildi. Diyet tedavisi alan 39 hastanın 30'unun (%76,9) ortanca kan fenilalanin düzeyi 6 mg/dl'nin altında olup diyet uyumu iyi idi, 9'unun (%23,1) ise ortanca kan fenilalanin düzeyi 6 mg/dl'nin üzerinde olup diyet uyumu kötü idi.

- Diyetle uyumu kötü olan 9 hastanın 4'ü (%44,4) klasik FKU, 3'ü (%33,3) HFA, 1'i (%11,1) orta FKU, 1'i (%11,1) hafif FKU idi.
- Diyet tedavisine uyum açısından kız ve erkek cinsiyet karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.
- Çalışmaya dâhil edilen hastanın 50'sinin (%50,5) moleküler genetik incelemesi yapıldı. 27'sinde (%54) birleşik heterozigot, 17'sinde (%32) homozigot, 3'ünde tek allelde heterozigot, 1'inde (%2) *PTS* geninde homozigot, 1'inde (%2) *QDPR* geninde homozigot varyant saptandı. Moleküler genetik analiz yapılan hastalardan birinde *PAH* gen analizi normal idi. Bu hasta izlemde geçici HFA tanısı aldı.
- Moleküler genetik inceleme sonucu 34 farklı allel (32'si *PAH* geninde 1'i *PTS* geninde 1'i *QDPR* geninde), 41 farklı genotip (39'u *PAH* geninde, 1'i *PTS* geninde, 1'i *QDPR* geninde) tespit edildi.
- *PTS* geninde saptanan yeni varyant hariç tüm varyantlar daha önce tanımlanmıştı.
- Varyantların 23'ü (%71,8) yanlış anlamlı, 4'ü (%12,5) kırılma, 3'ü (%9,3) çerçeve kaydırıcı delesyon, 1'i intragenik tek ekzon delesyonu (%3,1) ve 1'i (%3,1) anlamsız varyant idi.
- Moleküler genetik inceleme yapılan hastalarda en sık görülen ilk 3 varyant sırası ile c.898G>T (%15,4), c.1066-11G>A (%8,8), c.1208 C>T (%8,8) idi.
- En sık görülen genotip; c.898G>T/c.898G>T (%6,1), c.898G>T/c.1066-11G>A (%6,1) idi.
- HFA ile takipli hastaların allel frekansları değerlendirildiğinde en sık c.898G>T yanlış anlamlı varyantı (%18) görüldü.
- HFA hastalarında en sık c.898G>T/c.898G>T (%8,3) ve c.898G>T/c.1066-11G>A (%8,3) genotipi saptandı.
- Tedavi gerektirmeyen-HFA ile takip edilen hastalarda en sık görülen varyantlar; c.898G>T (%23,2), c.1208C>T (%13,5), c.688G>A (%9,7), c.1066-11G>A (%7,7) idi.
- Tedavi gerektirmeyen-HFA ile takipli hastalarda en sık görülen 3 genotip; c.898G>T/c.898G>T (%11,5), c.898G>T/c.1066-11G>A (%11,5) ve

c.1208C>T/c.1208C>T (%7,7) idi. Bu üç genotipe ve buna ek olarak c.688G>A/c.688G>A (%3,9) genotipine sadece bu grupta rastlandı.

- Tedavi gerektiren-HFA nedeni ile takip edilen hastalarda en sık görülen üç varyant sırası ile c.631C>A (%15), c.1114A>T (%10), c.1066-7C>A (%10) olarak tespit edildi.
- c.631C>A/c.631C>A genotipi hem tedavi gerektirmeyen-HFA hem de tedavi gerektiren-HFA grubunda bulunmakta idi.
- Klasik FKU hastalarının allel frekansları değerlendirildiğinde c.842C>T (%41,7) yanlış anlamlı mutasyonu en sık görülmekte idi.
- Klasik FKU hastalarında en sık görülen genotip; c.842C>T/c.842C>T (%33,3) idi.

## 7. KAYNAKÇA

1. Blau, N., van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *Lancet* (London, England), 376(9750), 1417–1427.
2. Følling I. (1994). The discovery of phenylketonuria. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). Supplement, 407, 4–10.
3. Vockley, J., Andersson, H. C., Antshel, K. M., Braverman, N. E., Burton, B. K., Frazier, D. M., ... & Berry, S. A. (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in medicine*, 16(2), 188-200. Available from: <http://www.gimjournal.org/article/S1098360021046487/fulltext>
4. Morovatdar, N., Badiie Aval, S., Hosseini Yazdi, S. M. R., Norouzi, F., & Mina, T. (2015). Epidemiology and clinical study of phenylketonuria (PKU) patients in Khorasan Province; Northeast Iran. *Iranian Journal of Neonatology IJN*, 6(1), 18-22. Available from: [http://ijn.mums.ac.ir/article\\_4151.html](http://ijn.mums.ac.ir/article_4151.html)
5. van Spronsen Francjan, J., Nenad, B., Harding, C., Alberto, B., Longo, N., & Bosch, A. M. (2021). Phenylketonuria (Primer). *Nature Reviews: Disease Primers*, 7(1).
6. Hillert, A., Anikster, Y., Belanger-Quintana, A., Burlina, A., Burton, B. K., Carducci, C., ... & Blau, N. (2020). The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria. *The American Journal of Human Genetics*, 107(2), 234-250.
7. El-Metwally, A., Yousef Al-Ahaidib, L., Ayman Sunqurah, A., Al-Surimi, K., Househ, M., Alshehri, A., ... & AlOdaib, A. N. (2018). The prevalence of phenylketonuria in Arab countries, Turkey, and Iran: a systematic review. *BioMed Research International*, 2018. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/7697210/>
8. Penrose, L. S. (1935). Inheritance of phenylpyruvic amentia (phenylketonuria). *The Lancet*, 226(5839), 192-194. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673601048978>
9. Güttler, F. (1988). Epidemiology and natural history of phenylketonuria and other hyperphenylalaninemias. In *Dietary phenylalanine and brain function* (pp. 213-227). Birkhäuser Boston.
10. Lidsky, A. S., Law, M. L., Morse, H. G., Kao, F. T., Rabin, M., Ruddle, F. H., & Woo, S. (1985). Regional mapping of the phenylalanine hydroxylase gene and the phenylketonuria locus in the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82(18), 6221-6225.
11. Tezel, B., Dilli, D., Bolat, H., Şahman, H., Özbaş, S., Acıcan, D., ... & Scientific Committee of Turkish National Newborn Screening Programme. (2014). The development and organization of newborn screening programs in Turkey. *Journal of clinical laboratory analysis*, 28(1), 63-69.
12. Blau, N., Burton, B. K., Thöny, B., van Spronsen, F. J., & Waisbren, S. (2010). Phenylketonuria and BH4 deficiencies. *Uni-Med Verlag AG*. Available from: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/38739/>
13. Werner, E. R., Blau, N., & Thöny, B. (2011). Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology. *Biochemical journal*, 438(3), 397-414. Available from: [/biochemj/article/438/3/397/45633/Tetrahydrobiopterin-biochemistry-and](http://www.biochemj.org/article/438/3/397/45633/Tetrahydrobiopterin-biochemistry-and)
14. Genc RE. National newborn screening tests that are carried out with heel lance and their importance midwifery View project. Article in *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 2016 Available from: <https://www.researchgate.net/publication/309004514>

15. Pietz J, Fätkenheuer B, Armbruster M, (1997) Psychiatric disorders in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Pediatrics* 99 (3): 345–350. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/99/3/345.short>
16. Albrecht, J., Garbade, S. F., & Burgard, P. (2009). Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(3), 414-421. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763408001899>
17. National Institutes of Health Consensus Development Panel. (2001). National institutes of health consensus development conference statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics*, 108(4), 972-982.
18. Surtees, R., & Blau, N. (2000). The neurochemistry of phenylketonuria. *European journal of pediatrics*, 159(2), S109-S113. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/PL00014370>
19. Sirtori, L. R., Dutra-Filho, C. S., Fitarelli, D., Sitta, A., Haeser, A., Barschak, A. G., Wajner, M., Coelho, D. M., Llesuy, S., Belló-Klein, A., Giugliani, R., Deon, M., & Vargas, C. R. (2005). Oxidative stress in patients with phenylketonuria. *Biochimica et biophysica acta*, 1740(1), 68–73. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443905000141>
20. Glushakov, A. V., Dennis, D. M., Morey, T. E., Sumners, C., Cucchiara, R. F., Seubert, C. N., & Martynyuk, A. E. (2002). Specific inhibition of N-methyl-D-aspartate receptor function in rat hippocampal neurons by L-phenylalanine at concentrations observed during phenylketonuria. *Molecular Psychiatry*, 7(4), 359-367. Available from: <https://www.nature.com/articles/4000976>
21. Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, et al. Individual blood-brain barrier phenylalanine transport determines clinical outcome in phenylketonuria. *Annals of Neurology*. 2001;50(4):463–7.
22. Cleary, M. A., Walter, J. H., Wraith, J. E., Alani, S. M., Whittle, D., Jenkins, J. P. R., & Tyler, K. (1994). Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *The Lancet*, 344(8915), 87-90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673694912815>
23. Mastrangelo, M., Chiarotti, F., Berillo, L., Caputi, C., Carducci, C., Di Biasi, C., ... & Leuzzi, V. (2015). The outcome of white matter abnormalities in early treated phenylketonuric patients: a retrospective longitudinal long-term study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 116(3), 171-177. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719215300408>
24. de Groot, M. J., Hoeksma, M., van Rijn, M., Slart, R. H., & van Spronsen, F. J. (2012). Relationships between lumbar bone mineral density and biochemical parameters in phenylketonuria patients. *Molecular Genetics and Metabolism*, 105(4), 566-570. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719212000108>
25. Hennermann, J. B., Roloff, S., Gellermann, J., Vollmer, I., Windt, E., Vetter, B., ... & Querfeld, U. (2013). Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. *Journal of inherited metabolic disease*, 36(5), 747-756. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10545-012-9548-0>
26. Foreman, P. K., Margulis, A. V., Alexander, K., Shediach, R., Calingaert, B., Harding, A., ... & Landis, S. (2021). Birth prevalence of phenylalanine hydroxylase deficiency: a systematic literature review and meta-analysis. *Orphanet journal of rare diseases*, 16(1), 1-18. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13023-021-01874-6>

27. Blau, N., Shen, N., & Carducci, C. (2014). Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: state of the art. Expert review of molecular diagnostics, 14(6), 655-671. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14737159.2014.923760>
28. Heintz, C., Cotton, R. G., & Blau, N. (2013). Tetrahydrobiopterin, its mode of action on phenylalanine hydroxylase, and importance of genotypes for pharmacological therapy of phenylketonuria. Human mutation, 34(7), 927-936. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/humu.22320>
29. Saudubray, J. M., Berghe, G., & Walter, J. H. (2012). Inborn metabolic diseases. Berlin: Springer.
30. Guthrie, R., & Susi, A. (1963). A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics, 32(3), 338-343.
31. Chace, D. H., Millington, D. S., Terada, N., Kahler, S. G., Roe, C. R., & Hofman, L. F. (1993). Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. Clinical chemistry, 39(1), 66-71. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article-abstract/39/1/66/5646708>
32. National Institutes of Health Consensus Development Panel. (2001). National institutes of health consensus development conference statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. Pediatrics, 108(4), 972-982.
33. Gregory, C. O., Yu, C., & Singh, R. H. (2007). Blood phenylalanine monitoring for dietary compliance among patients with phenylketonuria: comparison of methods. Genetics in Medicine, 9(11), 761-765. Available from: <https://www.nature.com/articles/gim2007114>
34. Yıldız Y, Balcı S, Görak G. (2010). Guthrie tarama testi için örnek alma uygulamalarının ve test sonuçlarının değerlendirilmesi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 9(1), 17-28.
35. Zurflüh, M. R., Giovannini, M., Fiori, L., Fiege, B., Gokdemir, Y., Baykal, T., ... & Blau, N. (2005). Screening for tetrahydrobiopterin deficiencies using dried blood spots on filter paper. Molecular genetics and metabolism, 86, 96-103.: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719205003057>
36. Ayling, J. E., Bailey, S. W., Boerth, S. R., Giugliani, R., Braegger, C. P., Thöny, B., & Blau, N. (2000). Hyperphenylalaninemia and 7-pterin excretion associated with mutations in 4a-hydroxy-tetrahydrobiopterin dehydratase/dcoH: Analysis of enzyme activity in intestinal biopsies. Molecular Genetics and Metabolism, 70(3), 179-188. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719200930166>
37. Bonafé L, Thöny B, Leimbacher W, Kierat L, Blau N. Diagnosis of Dopa-responsive Dystonia and Other Tetrahydrobiopterin Disorders by the Study of Biopterin Metabolism in Fibroblasts. Clinical Chemistry. 2001 Mar 1;47(3):477–85. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/47/3/477/5639510>
38. Blau N, Spronsen FJ van. Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin Metabolism. Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases 2014;3–21. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-40337-8\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-40337-8_1)
39. Wiedemann, A., Leheup, B., Battaglia-Hsu, S. F., Jonveaux, P., Jeannesson, E., & Feillet, F. (2013). Undiagnosed phenylketonuria in parents of phenylketonuric patients, is it worthwhile to be checked?. Molecular Genetics and Metabolism, 110, S62-S65. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719213003041>
40. Levy, H. L., & Waisbren, S. E. (1983). Effects of untreated maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia on the fetus. New England Journal of Medicine, 309(21), 1269-1274.



41. Maillot, F., Lilburn, M., Baudin, J., Morley, D. W., & Lee, P. J. (2008). Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. *The American journal of clinical nutrition*, 88(3), 700-705. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/88/3/700/4649201>
42. Levy, H. L., Waisbren, S. E., Lobbregt, D., Allred, E., Leviton, A., Schuler, A., ... & Berlin, C. M. (1994). Maternal mild hyperphenylalaninaemia: an international survey of offspring outcome. *The Lancet*, 344(8937), 1589-1594. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673694904049>
43. Widaman, K. F. (2009). Phenylketonuria in children and mothers: genes, environments, behavior. *Current directions in psychological science*, 18(1), 48-52.
44. Levy, H. L., Guldborg, P., Güttler, F., Hanley, W. B., Matalon, R., Rouse, B. M., ... & Koch, R. (2001). Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatric research*, 49(5), 636-642. Available from: <https://www.nature.com/articles/pr2001100>
45. Maillot F, Cook P, Lilburn M, Lee PJ. A practical approach to maternal phenylketonuria management. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007 Apr;30(2):198–201.
46. Levy, H. L., Waisbren, S. E., Güttler, F., Hanley, W. B., Matalon, R., Rouse, B., ... & Koch, R. (2003). Pregnancy experiences in the woman with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatrics*, 112(Supplement\_4), 1548-1552.
47. Cleary, M., & Walter, J. H. (2001). Assessment of adult phenylketonuria. *Annals of clinical biochemistry*, 38(5), 450-458. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/000456320103800502>
48. Grange, D. K., Hillman, R. E., Burton, B. K., Yano, S., Vockley, J., Fong, C. T., ... & PKU MOMS sub-registry, M. P. O. P. (2014). Sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: an interim report of the PKU MOMS sub-registry. *Molecular genetics and metabolism*, 112(1), 9-16.
49. Maillot, F., Cook, P., Lilburn, M., & Lee, P. J. (2007). A practical approach to maternal phenylketonuria management. *Journal of inherited metabolic disease*, 30(2), 198-201.
50. Longo, N. (2009). Disorders of bipterin metabolism. *Journal of inherited metabolic disease*, 32(3), 333-342.
51. Bonafé, L., Thöny, B., Penzien, J. M., Czarnecki, B., & Blau, N. (2001). Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *The American Journal of Human Genetics*, 69(2), 269-277. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000292970761074X>
52. Thöny, B., Auerbach, G., & Blau, N. (2000). Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. *Biochemical Journal*, 347(1), 1-16.
53. Porta, F., Ponzone, A., & Spada, M. (2015). Short prolactin profile for monitoring treatment in BH4 deficiency. *European Journal of Paediatric Neurology*, 19(3), 360-363. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090379815000331>
54. Enns, G. M., Koch, R., Brumm, V., Blakely, E., Suter, R., & Jurecki, E. (2010). Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Molecular genetics and metabolism*, 101(2-3), 99-109.
55. Van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., ... & Van Spronsen, F. J. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 1-56. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0685-2>

56. Dawson C, Murphy E, Maritz C, Chan H, Ellerton C, Carpenter RHS, et al. (2011) Dietary treatment of phenylketonuria: The effect of phenylalanine on reaction time. *Journal of Inherited Metabolic Disease*;34(2):449–54.
57. Channon, S., Goodman, G., Zlotowitz, S., Mockler, C., & Lee, P. J. (2007). Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. *Archives of Disease in Childhood*, 92(3), 213-218. Available from: <https://adc.bmj.com/content/92/3/213.short>
58. Waisbren, S. E., Noel, K., Fahrbach, K., Cella, C., Frame, D., Dorenbaum, A., & Levy, H. (2007). Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Molecular genetics and metabolism*, 92(1-2), 63-70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719207001667>
59. Lee, P. J., Amos, A., Robertson, L., Fitzgerald, B., Hoskin, R., Lilburn, M., ... & Murphy, G. (2009). Adults with late diagnosed PKU and severe challenging behaviour: a randomised placebo-controlled trial of a phenylalanine-restricted diet. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(6), 631-635. Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/80/6/631.short>
60. Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Dokoupil, K., Ozel, H. G., Lammardo, A. M., MacDonald, A., ... & van Rijn, M. (2009). Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clinical nutrition*, 28(3), 231-236. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561409000685>
61. Walter, J. H. (2011). Vitamin B12 deficiency and phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*, 104, S52-S54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719211002460>
62. Blau, N. (2013). Sapropterin dihydrochloride for the treatment of hyperphenylalaninemia. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 9(9), 1207-1218.
63. Cunningham, A., Bausell, H., Brown, M., Chapman, M., DeFouw, K., Ernst, S., ... & Cederbaum, S. (2012). Recommendations for the use of sapropterin in phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*, 106(3), 269-276. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719212001473>
64. Pietz, J., Kreis, R., Rupp, A., Mayatepek, E., Boesch, C., & Bremer, H. J. (1999). Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *The Journal of clinical investigation*, 103(8), 1169-1178. Available from: [https://www.jci.org/103/8/1169?content\\_type=full](https://www.jci.org/103/8/1169?content_type=full)
65. Ney, D. M., Gleason, S. T., Van Calcar, S. C., MacLeod, E. L., Nelson, K. L., Etzel, M. R., ... & Wolff, J. A. (2009). Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *Journal of inherited metabolic disease*, 32(1), 32-39.
66. Thomas, J., Levy, H., Amato, S., Vockley, J., Zori, R., Dimmock, D., ... & PRISM investigators. (2018). Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Molecular genetics and metabolism*, 124(1), 27-38.
67. Vajro, P., Strisciuglio, P., Houssin, D., Huault, G., Laurent, J., Alvarez, F., & Bernard, O. (1993). Correction of phenylketonuria after liver transplantation in a child with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, 329(5), 363-363. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199307293290517>
68. Harding, C. O. (2008). Progress toward cell-directed therapy for phenylketonuria. *Clinical genetics*, 74(2), 97-104. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1399-0004.2008.01027.x>
69. Mazariegos, G., Shneider, B., Burton, B., Fox, I. J., Hadzic, N., Kishnani, P., ... & Vockley, J. (2014). Liver transplantation for pediatric metabolic disease. *Molecular genetics and metabolism*, 111(4), 418-427.

70. Mitchell, J. J., Trakadis, Y. J., & Scriver, C. R. (2011). Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in medicine*, 13(8), 607-617.
71. Özalp, I., Coşkun, T., Tokatli, A., Tokol, S., Özgüç, M., Köksal, G., ... & Yurdakök, M. (1995). Neonatal PKU screening in Turkey: 7 years experience in a developing country. *Screening*, 4(3), 139-147. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925616495001255>
72. Ozalp, I., Coşkun, T., Tokatli, A., Kalkanoğlu, H. S., Dursun, A., Tokol, S., ... & Köse, R. (2001). Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *The Turkish journal of pediatrics*, 43(2), 97-101. Available from: <https://europepmc.org/article/med/11432505>
73. Akal, C. (2019). Fenilketonüri hastalarında genotip-fenotip ilişkisi. Available from: <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/427317>
74. Kuş S.(2020) \_Klasik fenilketonürlü hastalarda genetik mutasyon çeşitliliği
75. Çınar M.(2021) Hiperfenilalaninemi ve fenilketonüri tanılı hastalarda *PAH* geni mutasyon spektrumu ve genotip-fenotip korelasyonunun değerlendirilmesi
76. Erdol, S., & Bilgin, H. (2022). Evaluation of patients with phenylalanine metabolism disorder: a single center experience. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2021-0737/html>
77. Li, N., He, C., Li, J., Tao, J., Liu, Z., Zhang, C., ... & Wang, Y. (2018). Analysis of the genotype-phenotype correlation in patients with phenylketonuria in mainland China. *Scientific reports*, 8(1), 1-7.]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-29640-y>
78. Gundorova, P., Stepanova, A. A., Kuznetsova, I. A., Kutsev, S. I., & Polyakov, A. V. (2019). Genotypes of 2579 patients with phenylketonuria reveal a high rate of BH4 non-responders in Russia. *PloS one*, 14(1), e0211048. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0211048>
79. Blau, N. (2016). Genetics of phenylketonuria: then and now. *Human mutation*, 37(6), 508-515. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/humu.22980>
80. Rocha, J. C., & MacDonald, A. (2016). Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives. *Pediatric health, medicine and therapeutics*, 7, 155. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc5683291/>
81. Cotugno, G., Nicolo, R., Cappelletti, S., Goffredo, B. M., Dionisi Vici, C., & Di Ciommo, V. (2011). Adherence to diet and quality of life in patients with phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, 100(8), 1144-1149. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1651-2227.2011.02227.x>
82. Martynyuk, A. E., Ucar, D. A., Yang, D. D., Norman, W. M., Carney, P. R., Dennis, D. M., & Laipis, P. J. (2007). Epilepsy in phenylketonuria: a complex dependence on serum phenylalanine levels. *Epilepsia*, 48(6), 1143-1150. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1528-1167.2007.01115.x>
83. Fava, P., Fierro, M. T., Brizio, M. G., Marra, E., Spada, M., & Bernengo, M. G. (2015). Atopic dermatitis in a phenylketonuric untreated patient.
84. Rouse, B., Matalon, R., Koch, R., Azen, C., Levy, H., Hanley, W., ... & De La Cruz, F. (2000). Maternal phenylketonuria syndrome: congenital heart defects, microcephaly, and developmental outcomes. *The Journal of pediatrics*, 136(1), 57-61.
85. Weng, H. L., Yang, F. J., Chen, P. R., Hwu, W. L., Lee, N. C., & Chien, Y. H. (2020). Dietary intake and nutritional status of patients with phenylketonuria in Taiwan. *Scientific Reports*, 10(1), 1-6. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-71361-8>

86. Bueno, M. A., González-Lamuño, D., Delgado-Pecellín, C., Aldámiz-Echevarría, L., Pérez, B., Desviat, L. R., & Couce, M. L. (2013). Molecular epidemiology and genotype–phenotype correlation in phenylketonuria patients from South Spain. *Journal of human genetics*, 58(5), 279-284. Available from: <https://www.nature.com/articles/jhg201316>
87. Waters, P. J., Parniak, M. A., Nowacki, P., & Scriver, C. R. (1998). In vitro expression analysis of mutations in phenylalanine hydroxylase: linking genotype to phenotype and structure to function. *Human mutation*, 11(1), 4-17. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1998\)11:1%3C4::AID-HUMU2%3E3.0.CO;2-L](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:1%3C4::AID-HUMU2%3E3.0.CO;2-L)
88. Yu, W., He, J., Yang, X., Zou, H., Gui, J., Wang, R., ... & Lei, Q. (2014). Characterization of phenylalanine hydroxylase gene mutations in phenylketonuria in Xinjiang of China. *International journal of clinical and experimental medicine*, 7(11), 4406.
89. Öz, Ö., Akbulut, E. D., Karadağ, M. E., Gönel, A., & Koyuncu, İ. (2021). Amino acid metabolism disorders and PAH gene mutations in Southeastern Anatolia Region. *Turkish Journal of Biochemistry*, 46(4), 387-392. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/tjb-2020-0338/html>
90. Dobrowolski, S. F., Heintz, C., Miller, T., Ellingson, C., Ellingson, C., Özer, I., ... & Blau, N. (2011). Molecular genetics and impact of residual in vitro phenylalanine hydroxylase activity on tetrahydrobiopterin responsiveness in Turkish PKU population. *Molecular genetics and metabolism*, 102(2), 116-121. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719210005512>
91. Zamanfar, D., Jalali, H., Mahdavi, M. R., Maadanisani, M., Zaeri, H., & Asadpoor, E. (2017). Investigation of five common mutations on phenylalanine hydroxylase gene of phenylketonuria patients from two provinces in north of Iran. *International journal of preventive medicine*, 8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5686925/>
92. Hosseini, E., Mousavi, S. S., Zamanfar, D., & Hashemi-Soteh, S. B. (2022). Frequency of PAH Mutations Among Classic Phenylketon Urea Patients in Mazandaran and Golestan Provinces, North of Iran. *Clinical Laboratory*, 68(1). Available from: <https://europepmc.org/article/med/35023679>

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

- Adı soyadı: Fatma Nur Kuzucu
- Doğum yeri ve tarihi:
- Uyuđu: Türkiye Cumhuriyeti
- Medeni durumu: Evli
- İletişim adresi
- Telefonu:
- Yabancı dili: İngilizce

### II- Eğitimi

- SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi – Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi (2018-2022)
- Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi (2011-2017)
- Çankaya Anadolu Lisesi (2007-2011)
- Ahmet Haşim İlkokulu (2004-2007)
- Reşat Şemsettin Sirer İlkokulu (1999-2004)

### III- Ünvanları

- Tıp Doktoru (2017)

### IV- Mesleki Deneyimi

- T.C. Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Asistan Doktor (2018-halen)
- Amasya Suluova Devlet hastanesi (2017 Aralık- 2018 Mart)

## **V- Bilimsel İlgi Alanları Yayınları:**

- Fatma Nur Kuzucu, Mutlu Uysal Yazıcı, Melek Melahat Oğuz, Ebru Azapağası. Mehmet Taşer. “Persistan solunum sıkıntısı ile çift aortik ark tanısı alan iki çocuk olgu” 17. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi-2021.Poster bildirir
- Meltem Akçaboy, Hüsniye Yücel, Fatma Nur Kaderli, Duygu Çetinkaya, Esmâ Altınel Açoğlu, Saliha Şenel. “Malnutrisyon nedeni olarak intrakraniyal kitle: olgu sunumu” 62. Türkiye Milli Pediatri Kongresi-2018. Poster bildirir

## **VI- Diğer Bilgiler**

- Neonatal Resüsitasyon Kursu (2018)
- Anne Sütü ve Emzirme Kursu (2019)
- 7. Ulusal Ergen Sağlığı Kongresi (2019)
- 5. Bahar Pediatri Günleri Kongresi (2020)
- Çocuk Nefrolojide Olgularla İnteraktif Aciller Kursu (2020)
- 64.Türkiye Milli Pediatri Derneği Online Kongresi (2020)
- 6. Genç Pediatristler Kongresi (2021)
- Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu (2021)
- 3. Direk Grafi Kursu (2021)
- 3. Pediatrik EKG Kursu (2021)
- 1. Neonatal Hemodinami Kursu (2021)

## 9. EKLER

### EK-1 Etik Kurul Onam Formu

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                  |                                                                                                                                  |
|----------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            |                  | FENİLKETONÜRİ TANISI İLE İZLENEN HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, BİYOKİMYASAL VE MOLEKÜLER GENETİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ     |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                  | 2021/06-183                                                                                                                      |
| ETİK KURUL BİLGİLERİ             | ETİK KURULUN ADI | SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |
|                                  | AÇIK ADRESİ:     | /ANKARA                                                                                                                          |
|                                  | TELEFON          | 0312 305 61 83                                                                                                                   |
|                                  | FAKS             | ---                                                                                                                              |
|                                  | E-POSTA          |                                                                                                                                  |

|                                    |                                                                                        |                                                                                                    |                                       |  |  |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ                  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                      | DOÇ. DR. MUSTAFA KILIÇ                                                                             |                                       |  |  |
|                                    | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                      | ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI                                                                     |                                       |  |  |
|                                    | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                    | SBÜ. ANAKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ |                                       |  |  |
|                                    | VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI                                                  | DOÇ. DR. MUSTAFA KILIÇ                                                                             |                                       |  |  |
|                                    | DESTEKLEYİCİ                                                                           |                                                                                                    |                                       |  |  |
|                                    | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) |                                                                                                    |                                       |  |  |
|                                    | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                                                       |                                                                                                    |                                       |  |  |
|                                    | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                                                              | FAZ 1                                                                                              | <input type="checkbox"/>              |  |  |
|                                    |                                                                                        | FAZ 2                                                                                              | <input type="checkbox"/>              |  |  |
|                                    |                                                                                        | FAZ 3                                                                                              | <input type="checkbox"/>              |  |  |
|                                    |                                                                                        | FAZ 4                                                                                              | <input type="checkbox"/>              |  |  |
|                                    |                                                                                        | Gözlemsel ilaç çalışması                                                                           | <input type="checkbox"/>              |  |  |
|                                    |                                                                                        | Tıbbi cihaz klinik araştırması                                                                     | <input type="checkbox"/>              |  |  |
|                                    |                                                                                        | İnvitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları                      | <input type="checkbox"/>              |  |  |
| İlaç dışı klinik araştırma         |                                                                                        | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                |                                       |  |  |
| Diğer ise belirtiniz. UZMANLIK TEZ |                                                                                        |                                                                                                    |                                       |  |  |
| TEK MERKEZ                         | ÇOK MERKEZLİ                                                                           | ULUSAL                                                                                             | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |  |  |



### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                                                                                                                              |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | FENİLKETONÜRİ TANISI İLE İZLENEN HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, BİYOKİMYASAL VE MOLEKÜLER GENETİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 2021/06-183                                                                                                                  |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER       | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Tarihi                              | Versiyon Numarası | Dili                                                                                                         |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                     |                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                     |                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                     |                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                     |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                     |                   | Açıklama                                                                                                     |
|                                | SİGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/>            |                   |                                                                                                              |
|                                | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input checked="" type="checkbox"/> |                   |                                                                                                              |
|                                | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>            |                   |                                                                                                              |
|                                | İLAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/>            |                   |                                                                                                              |
|                                | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/>            |                   |                                                                                                              |
|                                | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/>            |                   |                                                                                                              |
|                                | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/>            |                   |                                                                                                              |
|                                | DİĞER:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/>            |                   |                                                                                                              |
| KARAR BİLGİLERİ                | Karar No:2021-183                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tarih: 02.06.2021                   |                   |                                                                                                              |
|                                | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |                                     |                   |                                                                                                              |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |                                                                                                    |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI      | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulama Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | PROF. DR. CAN DEMİR KARACAN                                                                        |

| Unvanı/Adı/Soyadı           | Uzmanlık Alanı                           | Kurumu                                                                                           | Cinsiyet                              |                                       | Araştırma ile ilişkisi                |                                       | Katıl                                 |
|-----------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Prof. Dr. Can Demir KARACAN | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları            | SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. İlknur BOSTANCI   | Çocuk İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları | SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |
|                             | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları            | SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            |
|                             | Yenidoğan                                | SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI E.A.H                         | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |

.RACAN



**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

|                                  |                                  |                                                                                                                              |                                       |                                       |                            |                                       |                                       |
|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            |                                  | FENİLKETONÜRİ TANISI İLE İZLENEN HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK, BİYOKİMYASAL VE MOLEKÜLER GENETİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ |                                       |                                       |                            |                                       |                                       |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                                  | 2021/06-183                                                                                                                  |                                       |                                       |                            |                                       |                                       |
| Prof. Dr. Ayşe KARAMAN           | Çocuk Cerrahisi                  | SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ                             | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE     | Çocuk Endokrinoloji              | SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ                             | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Melikşah KESKİN         | Çocuk Endokrinoloji              | SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ                             | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Fatma Nur ÖZ            | Çocuk Enfeksiyon                 | SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ                             | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Ali FETTAH              | Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi | SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ                             | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Elif YILMAZ             | Kadın Hastalıkları ve Doğum      | SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ                             | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Leyla AYDIN             | Fizyoloji                        | ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ                                                                                         | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |
| Uzm. Dr. Murat BÜYÜKŞEKERCİ      | Farmakoloji                      | ANKARA MESLEKİ VE ÇEVRESEL HASTALIKLARI HASTANESİ                                                                            | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dr. Öğretim Üyesi Hülya ŞİRİN    | Halk Sağlığı                     | ANKARA GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ                                                                                                 | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |
|                                  |                                  | ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ                                                                                                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |
|                                  |                                  | SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ                             | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> |

*Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.*



T.C  
ANKARA VALİLİĞİ  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
SBÜ. ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

02/06/2021

Sayı: 2020-KAEK-141/188  
Protokol No: E-21/06-183  
Konu: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı

**Dr. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

‘Fenilketonüri Tanısı ile İzlenen Hastaların Demografik, Klinik, Biyokimyasal ve Moleküler Genetik Özelliklerinin İncelenmesi’ adlı klinik araştırmalar başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Can Demir KARACAN  
Etik Kurul Başkanı

---

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Plevne Mahallesi Babür Cad.No:44 Altındağ/ANKARA Tel: 0312 305 6183-6184