

ASEN'A COŞGUN
TAHSİLDAROĞLU

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2024

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**FENİLKETONÜRİDE BESLENME TEDAVİSİNİN
METABOLİK FENOTİP VE GENOTİP İLE İLİŞKİSİ**

UZM. DR. ASENA COŞGUN TAHSİLDAROĞLU

**DANIŞMAN
PROF. DR. GÜLDEN FATMA GÖKÇAY**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
BESLENME DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2024

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile mesleki ve kişisel gelişimime katkı sağlayan, danışmanlığımı üstlenerek yol gösteren, İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gülden GÖKÇAY'a,

Doktora eğitimim boyunca bana yol gösteren, akademik ve kişisel olarak örnek olan, tezimin tasarımında yolumu açan ilk tez danışmanım, mentörüm, sevgili Hocam Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL'a,

Doktora eğitimimde tecrübe ve bilgilerini paylaşarak beni geliştiren, desteğini her zaman hissettiğim Prof. Dr. Asuman GEDİKBAŞI'na, moleküler analizler için Tıbbi Genetik AD laboratuvarı çalışanlarına,

Bu çalışmaya katılmayı kabul ederek katkıda bulunmuş olan çocuk, erişkin fenilketonüri hastalarına ve ailelerine,

Bu süreçte en büyük desteklerimden biri olarak yanımda olan sevgili kardeşim Dr.Öğr.Üyesi Buğu KOBAN'a,

Doktora ve tez süreçlerimin başından sonuna kadar beni yüreklendirip, her konuda destek olan canım annem Prof. Dr. Nilay COŞGUN'a,

Hiçbir desteği esirgemeyen sevgili eşim Tuna TAHSİLDAROĞLU ve babam Tamer COŞGUN'a,

Bu yolun bir kısmını birlikte aldığımız, bu konuya ayrıca çok emek vermiş olan sevgili arkadaşım Uzm. Diyetisyen Sevde KAHRAMAN'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2021-38089

İÇİNDEKİLER

BEYAN	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLolar LİSTESİ	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	IX
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	12
2. GENEL BİLGİLER.....	14
2.1. Fenilalanin Metabolizması.....	14
2.2. Fenilketonüri	15
2.2.1. Fenilketonüride Genetik Temeller	15
2.2.2. Fenilketonüri Tarihçesi ve Epidemiyolojisi	17
2.2.3. Fenilketonüri Tanı ve Taraması	18
2.2.4. Fenilketonüri Fenotip Sınıflaması.....	21
2.2.5. Fenilalanin Toleransı.....	22
2.2.6. Fenilketonüride Tıbbi Beslenme Tedavisi	22
2.2.7. Fenilketonüride Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR	28
4.1. Demografik Veriler	28
4.2. İlk Tanı ve Son Tanı, Klinik Fenotip ve Genotip İlişkisi, BH4 Yanıtlılık Durumu	36
4.3. Beslenme Tedavisinin ve Fenilalanin Toleransının Değerlendirilmesi	43
4.4. Vakaların Son Durum Değerlendirmesi.....	49
5. TARTIŞMA.....	53
5.1. Tanı, Klinik Fenotip ve Genotip İlişkisi	54
5.2. Beslenme Tedavisinin ve Fenilalanin Toleransının Değerlendirilmesi	59
6. SONUÇ.....	63

KAYNAKLAR.....	66
FORMLAR.....	74
ETİK KURUL KARARI.....	75
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	76
ÖZGEÇMİŞ.....	77



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Fenilketonüri besin değişimleri.....	24
Tablo 2-2: Fenilketonüride diyetle önerilen günlük fenilalanin, tirozin ve protein miktarları.....	25
Tablo 4-1: Vakaların cinsiyet ve yaş özellikleri	29
Tablo 4-2: Vakaların tanı yaşı özellikleri	29
Tablo 4-3: Vakaların doğum tarihi özellikleri	29
Tablo 4-4: Vakaların ebeveyn akrabalık ve ailede benzer durumları	30
Tablo 4-5: p.R261Q mutasyonu olan vakaların anne ve baba memleketlerinin bölgelere göre dağılımı	32
Tablo 4-6: p.P281L mutasyonu olan vakaların anne ve baba memleketlerinin bölgelere göre dağılımı	34
Tablo 4-7: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu vakaların ilk ve son tanıları	36
Tablo 4-8: Allel 1 mutasyonu p.R261Q olan vakaların APV'ye göre tahmin edilen fenotipleri ile son klinik tanıya göre klinik fenotip dağılımları.....	37
Tablo 4-9: Allel 1 mutasyonu p.P281L olan vakaların APV'ye göre tahmin edilen fenotipleri ile son klinik tanıya göre klinik fenotip dağılımları.....	38
Tablo 4-10: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu vakaların klinik fenotipe göre tetrahidrobiopterin yanıtılık durumu.....	39
Tablo 4-11: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu vakaların zigoziteye göre tetrahidrobiopterin yanıtılık durumu.....	39
Tablo 4-12: p.R261Q mutasyonuna sahip izlemde klinik fenotipi değişime uğrayan vakalar ile çalışma grubunda bulunan aynı genotipe sahip vakaların allel 2 mutasyonuna göre ilk tanı/son tanı dağılımları	40
Tablo 4-13: p.P281L mutasyonuna sahip izlemde klinik fenotipi değişime uğrayan vakalar ile çalışma grubunda bulunan aynı genotipe sahip vakaların allel 2 mutasyonuna göre ilk tanı/son tanı dağılımları	41
Tablo 4-14: Allel 1 mutasyonu p.R261Q olan gruptaki tanıları değişen vakalar ve Phe değerleri	42
Tablo 4-15: Allel 1 mutasyonu p.P281L olan gruptaki tanıları değişen vakalar ve Phe değerleri	42

Tablo 4-16: Anne sütü alma süresi, kesme ve tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanı verileri.....	43
Tablo 4-17: p.R261Q mutasyonu ve p.P281L mutasyonu olan vakaların yaş grubuna ve klinik fenotipe göre fenilalanin (Phe) toleransı (mg/kg/gün) değerlendirmesi.....	45
Tablo 4-18: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu vakaların üç günlük besin tüketim kaydı verileri.....	47
Tablo 4-19: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu klasik fenilketonüri vakalarının üç günlük besin tüketim kaydı verileri	48
Tablo 4-20: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu vakaların son başvuru fenilalanin, tirozin verileri.....	49
Tablo 4-21: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu kız vakaların son başvuru vücut kitle indeksi, kilo ve boy persentilleri.....	50
Tablo 4-22: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu erkek vakaların son başvuru vücut kitle indeksi, kilo ve boy persentilleri.....	51
Tablo 4-23: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu vakaların son başvuru yaş, kilo ve boy özellikleri	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Fenilalaninin hidroksilasyonu ile tirozin oluşumu	14
Şekil 2-2: Fenilketonürinin tarihsel gelişimi	18
Şekil 2-3: T.C. Sağlık Bakanlığı fenilketonüri taraması akış şeması (1mg/dl=60µmol/L)	20
Şekil 2-4: Fenilketonüri ve tetrahidrobiopterin eksikliklerinin laboratuvar teşhisi için teşhis akış şeması	20
Şekil 2-5: Tetrahidrobiopterine yanıt veren fenilketonüri hastalarında BH4 testi, taraması ve tedaviye başlanması için önerilen algoritma	21
Şekil 4-1: p.R261Q ve p.P281L mutasyonuna sahip vakalarda kardeş grupları	31
Şekil 4-2: p.R261Q mutasyonu olan vakaların anne ve baba memleketlerinin bölgelere göre dağılım oranları.....	33
Şekil 4-3: p.P281L mutasyonu olan vakaların anne ve baba memleketlerinin bölgelere göre dağılım oranları.....	35
Şekil 4-4: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu vakaların anne ve baba memleketlerinin bölgelere göre dağılım oranları.....	35

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AD	: Anabilim dalı
APV	: Allele bağılı fenotip değeri (Allelic Phenotype Values)
BeBİS	: Beslenme bilgi sistemi
BH4	: Tetrahidrobiopterin
BIA	: Bakteriyel baskılama analizi
BIOPKU	: International Database of Patients and Mutations Causing PKU
BTK	: Besin tüketim kaydı
HHPA	: Hafif hiperfenilalaninemi
HPA	: Hiperfenilalaninemi
HPKU	: Hafif fenilketonüri
IQ	: Intelligence Quotient
KPKU	: Klasik fenilketonüri
Mak	: Maksimum
Min	: Minimum
n	: Vaka sayısı
Ort	: Ortalama
PAH	: Fenilalanin hidroksilaz
Phe	: Fenilalanin
PKU	: Fenilketonüri
RDA	: Önerilen günlük besin miktarı (Recommended dietary allowances)
SPSS	: Statistical Package for Social Science
SS	: Standart sapma
Tyr	: Tirozin
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Coşgun Tahsildaroğlu A. (2024). Fenilketonüride Beslenme Tedavisinin Metabolik Fenotip ve Genotip ile İlişkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Doktora Tezi. İstanbul.

AMAÇ: Fenilketonüri (PKU) tüm dünyada en sık rastlanan, tedavi edilmediğinde mental retardasyon ile seyreden bir metabolik hastalıktır. Türkiye fenilketonüri sıklığının en yüksek olduğu ülkelerden biridir. Bu çalışmanın amacı, fenilketonüri hastalarında fenilalanin toleransı ile hastalığın genotip ve fenotip ilişkisini incelemek, hasta takip ve tedavisinin kişiselleştirilmesine katkı sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Polikliniğinde takip edilen PKU tanılı hastalardan EDTA'lı tüpe alınan tam kan örneğinden genomik DNA izolasyonu yapılarak fenilalanin hidrosilaz (PAH) gen mutasyonu analizi gerçekleştirilmiştir. Bunlardan p.R261Q veya p.P281L mutasyonlarından birine sahip PKU tanılı hastalar ile çalışmanın yürütülmesi planlanmıştır. Hastaların poliklinik kayıtları incelenmiş; demografik bilgileri, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları değerlendirmeye alınmıştır. Ayrıca hastalardan güncel olarak üç günlük besin tüketim kaydı (BTK) verileri alınmış ve bu veriler Beslenme Bilgi Sistemi (BeBis) programının 7.2 versiyonu ile değerlendirilmiştir. Tüm veriler istatistiksel (SPSS 22.0) olarak analiz edilmiş, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: p.R261Q ve p.P281L mutasyonuna sahip gruplardaki PKU vakalarının fenilalanin (Phe) toleransı (mg/kg/gün) yaş arttıkça doğrusal bir şekilde azalmıştır. Her iki mutasyonun ortalama Phe toleransları (mg/kg/gün) yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Güncel üç günlük BTK değerlendirildiğinde de Phe toleransları (mg/kg/gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

SONUÇ: Bu çalışma PKU hastalarında klinik fenotip belirlenirken izlem boyunca değerlendirilen Phe toleransının, ilk tanıda tedavi öncesi kantitatif Phe düzeyine göre yapılan tanıdan daha anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışma Phe toleransı izleminin PKU hastalarında yaşam boyu beslenme tedavisinin düzenlenmesinde büyük öneme sahip olduğunu vurgulamakta ve vakaya özgü değerlendirme yapılmasının önemini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: fenilketonüri, hiperfenilalaninemi, fenilalanin toleransı, genotip, fenotip, mutasyon, p.R261Q, p.P281L

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2021-38089.

ABSTRACT

Coşgun Tahsildaroğlu A. (2024). The Relationship of Nutritional Therapy with Metabolic Phenotype and Genotype in Phenylketonuria. Istanbul University Institute of Health Sciences, Department of Child Health and Diseases. Doctoral Thesis. Istanbul.

OBJECTIVE: Phenylketonuria (PKU) is a hereditary metabolic disease, characterized by mental retardation when untreated. Turkey is one of the countries with a high prevalence for PKU. The aim of the study is to evaluate the relationship between phenylalanine (Phe) tolerance and genotype in order to contribute to personalized patient follow-up and treatment in patients with PKU.

MATERIALS AND METHODS: Phenylalanine hydroxylase (PAH) gene mutation analysis was performed by isolating genomic DNA from whole blood sample taken into EDTA tube from patients with PKU who were followed up in Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Nutrition and Metabolism Division. It was planned to conduct a study with patients diagnosed with PKU who have one of the p.R261Q or p.P281L mutations. The outpatient records of the patients were examined; demographic information, physical examination findings, and laboratory findings were evaluated. Current three-day food consumption records (FCR) data were obtained from the patients and these data were evaluated with the 7.2 version of the Nutrition Information System (BeBis) program. The results were analyzed statistically (SPSS 22.0), and significance was tested at the $p < 0.05$ level.

FINDINGS: Phenylalanine (Phe) tolerance (mg/kg/day) of PKU cases in the groups with the p.R261Q and p.P281L mutations decreased linearly with increasing age. The comparison of two mutation groups' lifetime Phe tolerances (mg/kg/day) had no significant difference. The current three-day FCRs of the cases with p.R261Q and p.P281L mutations with respect to Phe tolerances (mg/kg/day) also had no significant difference.

RESULTS: This study reveals that Phe tolerance, evaluated during the follow-up, determining the clinical phenotype in PKU patients, is more decisive than the diagnosis according to Phe level before treatment at initial diagnosis. The study emphasizes the importance of Phe tolerance monitoring in the planning of lifelong nutritional therapy in PKU underlining the importance of personalized approach by case-specific evaluation.

Key words: phenylketonuria, hyperphenylalaninemia, phenylalanine tolerance, genotype, phenotype, mutation, p.R261Q, p.P281L

This study was supported by Istanbul University Scientific Research Projects Unit. Project No: TDK-2021-38089.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fenilketonüri (PKU) fenilalanin (Phe)'in tirozin (Tyr)'e dönüşümünü sağlayan fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin etkinliğindeki eksiklik sonucu gelişen otozomal resesif kalıtmalı metabolik bir hastalıktır. Phe dışarıdan besinlerle alınması gereken ve vücut için gerekli olan tüm proteinlerin yapısında bulunan elzem bir aminoasittir. Katabolizması bozulduğunda tirozine dönüşümü engellenerek vücutta Phe metabolitlerinin birikimine bağlı nörotoksisite gelişmektedir. Bu etkiler geri dönüşümsüz olarak bilişsel gerilik, epilepsi ve davranış problemleri gibi nörobilişsel hasarlara yol açabilir¹. Bununla birlikte göz, saç ve ciltte pigmentasyonun azalması, egzama ve idrarda biriken fenilketonlara bağlı olarak spesifik küf kokusu ortaya çıkmaktadır².

Vücut sıvılarında Phe düzeyinin artması hiperfenilalaninemi (HPA) olarak adlandırılmaktadır. Bu durum metabolik fenotip bakımından çeşitlilik göstermekte hafif vakalardan klasik ağır fenilketonüriye kadar geniş bir yelpazede değerlendirilmektedir. PKU her zaman HPA'ya yol açıyor olsa da her HPA durumu PKU değildir³. Hastalığın şiddetinin sınıflandırılmasında geçmişten günümüze çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Dünyada çeşitli şiddetlerdeki PKU vakalarının prevalanslarını inceleyen çalışmaların çoğu, tedavi öncesi kan Phe konsantrasyonlarına göre yapılmış sınıflandırmaları esas almaktadır². Fakat günümüzde vakalar maksimum Phe konsantrasyonlarına ulaşmadan evvel tespit edilebildiği için bu sınıflandırmaya temkinli yaklaşılmaktadır^{1,4}. Bir diğer sınıflandırma yöntemi ise Phe toleransının temel alınması şeklinde yapılmıştır. Fakat bu da hastanın yaşına, hastaya özgü hedeflenen Phe düzeylerine, büyüme hızına veya mevcut metabolik durumuna göre de değişebildiğinden günümüzde pek kullanılmamaktadır. Bu sebeple; Avrupa PKU Rehberi'nin de önerileri doğrultusunda PAH eksikliği sınıflandırması güncellenmiştir⁵. Tedavi edilmesine gerek duyulmayan hafif HPA vakalarında kan Phe seviyeleri 120-360 $\mu\text{mol/L}$ aralığında iken; PKU vakalarının plazma seviyeleri $>360 \mu\text{mol/L}$ 'dir¹.

PKU vakalarında, günümüzde altın standart olarak kabul edilen tedavi şekli Phe'den kısıtlı beslenme olarak kabul edilmektedir. Fenilalaninin tirozine dönüştürülmesini katalizleyen enziminin kofaktörünün metabolizma bozukluklarında fenilalanin kısıtlamasının yanı sıra eksik nörotransmitterlerin desteği planlanmaktadır.

Bunun yanı sıra erişkin PKU hastalarında sentetik enzim replasmanı üzerinde çalışmalar devam etmektedir⁶.

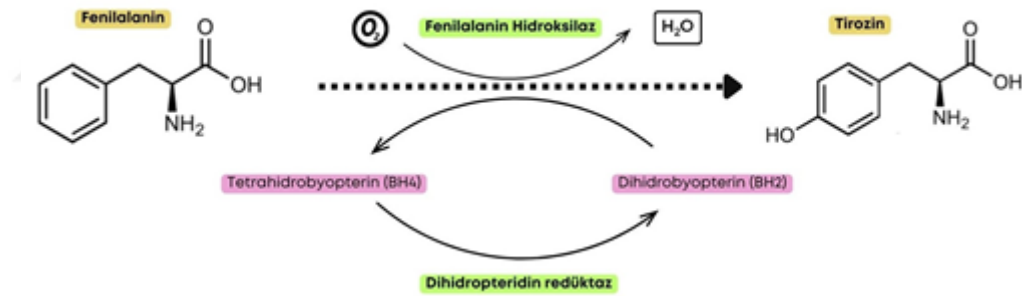
Türkiye, PKU sıklığı açısından dünyada en yüksek prevalansa sahip ülkeler arasında sayılmaktadır. Bu durumun temelinde akraba evliliklerinin sık olmasının yattığı düşünülmektedir. Bu bakımdan ülkemizde PKU tanılı hastaların erken tespiti, etkin takip ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Her 6.500 doğumdan 1'inde PKU görüldüğü düşünüldüğünde, mental retardasyonun gelişiminin engellenmesi mümkün olan bu genetik hastalıkta beslenme tedavisinin rolü öne çıkmaktadır⁷.

Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Polikliniğinde takip edilen PKU tanılı hastaların Phe toleransı ile hastalığa neden olan mutasyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Farklı mutasyonlardaki metabolik fenotipi yansıtacak Phe toleransları karşılaştırılarak, izlemdeki yerinin öneminin gösterilmesi amaçlanmıştır. PKU tanısıyla izlenen hastalarda aralıklı kan Phe ve Tyr düzeyleri ile diyet düzenlenmesine ek olarak besin tüketim kayıtları alınarak Phe toleransının belirlenmesi ile hasta değerlendirilmesi metabolik fenotip ile genotip ilişkisinin ortaya konmasında da etkili olabilir ve hastaların kişiselleştirilmiş tedavi ve takip planları bu temelde oluşturulabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fenilalanin Metabolizması

İnsan vücudunda bulunan proteinler 20 farklı aminoasidin çeşitli kombinasyonları sonucu meydana gelmektedir. Yapıtaşı görevi gören bu aminoasitlerden on tanesi vücutta sentezlenemediğinden beslenme yolu ile alınması zorunlu olan aminoasitlerdir. Beslenme yolu ile alınan bu aminoasitler “esansiyel aminoasit” olarak adlandırılır⁸. Bu esansiyel aminoasitlerden biri olan Phe ise vücuttaki aminoasit havuzunun %4-6 kadarını oluşturur⁹. Bir aromatik aminoasit olan Phe, 3-fenil-2-aminopropiyonik asitten oluşmaktadır ve PAH enzimi tarafından Tyr’e dönüştürülmektedir. Demire bağımlı olan bu enzimin reaksiyonunda C vitamini koenzim olarak görev alır. Ayrıca reaksiyonun gerçekleşmesi için kofaktör olarak moleküler oksijen ve ko-substrat olarak redükte tetrahidrobiopterin (BH4) gereklidir^{4,1}. (Şekil 2-1)



Şekil 2-1: Fenilalaninin hidroksilasyonu ile tirozin oluşumu

PAH enziminin metabolizması, Phe katabolik yolağındaki kritik değere sahip olan hız kısıtlayıcı basamağa dahil olması açısından önem taşımaktadır. Günümüzde mevcut çalışmalara dayanarak net protein metabolizması için kullanılmakta olan Phe miktarını tam olarak belirlemek mümkün olmamaktadır. Buna karşılık sağlıklı çocuk ve erişkinlerdeki Phe ihtiyacı ile PKU tanılı vakalarınki kıyaslanarak yapılan yorumlamalarda, beslenme yoluyla alınan Phe miktarının yaklaşık %80-90’ı PAH aracılığı ile Tyr’e dönüştürülmektedir¹. PAH biyolojik olarak sadece Phe yıkımında değil ayrıca bu reaksiyon sayesinde organizma için elzem olmaktan çıkan Tyr’nin de novo sentezi açısından önemlidir². Tyr vücutta dopamin, epinefrin ve norepinefrin gibi

nörotransmitterlerin, melaninin ve tiroksinin sentezinde de görev almaktadır^{10,11}. PAH yetersizliğinde ise vücutta HPA, Tyr eksikliği, Phe deaminasyonu ile meydana gelen fenilpirüvat ve diğer fenilketonların idrarda artışı meydana gelmektedir¹.

HPA kanda ölçülen Phe düzeyinin 120 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Bu durumun genetik ve genetik olmayan birçok sebebi olduğu düşünülmeyle birlikte PAH enzimini kodlayan gendeki mutasyon ve BH4 sentezi ile tekrar kullanımında rol oynayan genlerdeki mutasyonlar genetik mekanizmaların çoğunluğundan sorumlu tutulmaktadır³. Özellikle BH4 geni ilişkili mutasyonlar tüm HPA'ların %1-2'sinin sebebi olarak görülmektedir¹². Genetik haricindeki sebepler arasında ise maternal PKU, klasik galaktozemi, tirozinemi tip 1, geçici neonatal hiperfenilalaninemi/tirozinemi, prematürite, PAH enzim bozukluğu yapan ilaçlar (metotreksat, trimetoprim vb.), aspartam, ağır inflamatuvar yanıt, renal ve karaciğer hastalıkları sayılabilir^{13,14}.

2.2. Fenilketonüri

PKU, otozomal resesif geçişli metabolik bir hastalıktır. PAH enzimini kodlayan ve 12. kromozomun 12q22-24.1 bölgesinde yer alan gendeki mutasyon, bu hastalığın temel sebebini oluşturmaktadır¹⁵.

Enzim eksikliği sonucunda Phe katabolizması gerçekleşemediğinden fenil ketonlarında bir yükselme meydana gelmektedir. Hiperfenilalaninemi beraberinde fenillaktat, fenilpirüvat ve fenilasetat gibi metabolitlerin birikimi ve hipotirozinemi meydana gelir^{16,17}. PAH yanı sıra tirozin hidroksilaz, triptofan hidroksilaz, alkilgliserol monooksijenaz (AGMO) ve nitrik oksit sentaz enzimlerinin de kofaktörü olan BH4 ilişkili mutasyonlar dopamin, serotonin gibi nöromoleküllerin, melaninin ve katekolaminlerin üretiminde de bozukluğa yol açar¹⁵.

2.2.1. Fenilketonüride Genetik Temeller

Hiperfenilalaninemi sıklıkla 12. kromozomda bulunan ve otozomal resesif şekilde kalıtılan PAH geninin mutasyonu sonucu PAH monomerlerinin etkinliğinin azalması ya da PAH proteininin oluşmaması durumunda meydana gelmektedir^{1,3}. Bu patolojiden sonra en sık rastlanan sebep ise, BH4 eksikliği nedeniyle PAH enziminde eksiklik olmasıdır. Bu durum, bioprotein yapımındaki veya BH4 döngüsündeki kalıtsal defektler nedeniyle ortaya çıkar¹⁸. Özellikle fonksiyonel PAH monomerlerinin katlanma

ve birleşmesinde rol oynayan DNAJC12 adlı şaperonun yokluğu da son zamanlarda HPA etyolojisinde tanımlanan ve araştırılan faktörler arasında yer almaktadır^{1,19,20}.

PKU çok sayıda genetik mutasyondan kaynaklanmaktadır. Dünyada yapılmış araştırmalarda binden fazla PAH varyantı keşfedilmiş olup vakaların çoğunluğu farklı varyantlar taşıyan birleşik heterozigot bireylerdir^{18,21}. Genetik varyasyonların tanımlanmasını oldukça zorlaştıran bu durum, aynı zamanda genotip-fenotip ilişkisinde de belirleyici olabilmektedir. Çünkü farklı varyantların bir araya gelmesi sonucu fonksiyonu bozulmuş ya da aktivitesi azalmış PAH monomerleri oluşabilmekte; oluşan instabil mutant monomerler ise defektif enzim yapımına yol açabilmektedir^{22,23}. Dolayısıyla, mutant gen taşıyan bireylerde mevcut PAH enzim aktivitesi BH4'e yanıt veren (oral BH4 takviyesi ile tetramer stabilizasyonunun sağlanabildiği) bireyler olabileceği gibi, karaciğerdeki PAH aktivitesindeki artış ile beslenme yoluyla alınan Phe toleransının yükseldiği vakalar da olabilirler²⁴.

PAH geninde meydana gelen baz çifti değişimi "substitutions" ile kodlanan proteinde çeşitli hatalar oluşabilir. Bunlardan %65'inin sonucu dizide erken dur kodonu "premature stop kodon, nonsense" oluşmasıdır. Ayrıca %15 kadarı silinmeler "deletions", %12'si RNA işlenmesinin bozulması sonucu kırılma "splice" hataları, %4'ü eklenme (insertions) ve duplikasyonlar ve proteinin primer yapısındaki aminoasit dizisini değiştiren ve farklı bir protein oluşturan yanlış anlamlı "missense" mutasyonlardır²⁵. Bunun yanı sıra kodlanmayan "intron" bölgelerdeki nokta mutasyonları da çerçeve kaymasına veya erken dur kodonu oluşmasına yol açabilir^{21,23}.

Mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan farklı genotipteki PKU hastalarının metabolik fenotipleri arasında çeşitli korelasyonların arandığı birçok çalışma mevcuttur²⁵. DNA metilasyonu gibi epigenetik faktörler, proteinlerin stabilitesinde rol oynayan elemanlar (şaperon ve proteolitik enzimler) ve pozitif ya da negatif interallelik komplemanlar da fenotipi değiştirmede rol oynayabilmektedir²⁶.

p.P281L Mutasyonu: Nükleotit aberasyonu c.842C→T, protein varyantı Pro281Leu olan mutasyon, sitogenetik olarak 12q23.2'de yer alır²⁷. Ekzon 7'nin katalitik bölgesindeki tek nükleotid varyantı tipindeki bu değişiklik, enzimin aktif bölgesinde instabilite yaratarak fonksiyon kaybına neden olur²⁸.

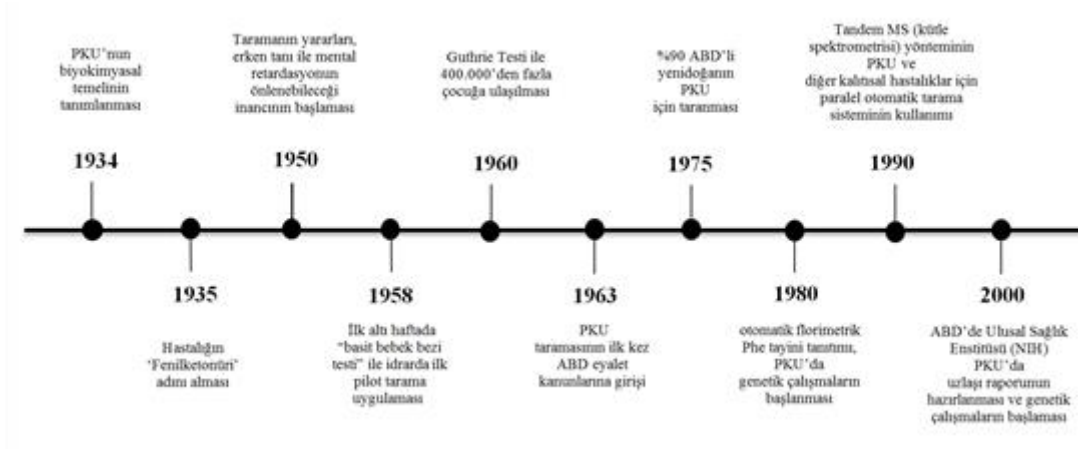
p.R261Q Mutasyonu: Nükleotit aberasyonu c.782G→A, protein varyantı Arg261Gln olan “missense” mutasyon, sitogenetik olarak 12q23.2’de yer alır²⁷. Ekzon 7’nin katalitik bölgesindeki tek nükleotid varyantı tipindedir²⁸.

2.2.2. Fenilketonüri Tarihçesi ve Epidemiyolojisi

PKU metabolik hastalıkların tarihçesinde birçok açıdan kritik bir yere sahiptir. Hem en sık rastlanan doğumsal aminoasit mekanizması bozukluğu olması hem de mental retardasyonun saptanabilmiş ilk spesifik sebebi olmasının yanı sıra, etkin bir tedavi planı oluşturulabilmiş ilk genetik hastalık olması açısından oldukça önemlidir^{3,29}.

PKU’nun ilk tarifi muhtemelen Pulitzer ve Nobel ödüllü yazar Pearl S. Buck tarafından kızı Carol’un betimlenmesi esnasında yapılmıştır. Ciddi anlamda mental retardasyonu olan ve New Jersey’de özel bir okulda öğrenim gören Carol’un tanı alması ise bu tanımdan çok sonraya 1960’lı yıllara uzanmaktadır³.

PKU hastalığının tanımlanması için kritik gelişme 1920’li ve 30’lu yıllarda Norveç’te Dr Asbjorn Følling’in çalışmaları sonucunda meydana gelmiştir. 1920’lerin sonlarında Harry ve Borgny Egeland isimindeki çift, çocukları Liv ve Dag’ın idrarında küf kokusu fark ederek onları Dr Følling’e götürmüştür^{30,31}. O yıllarda idrar örneğinde keton tayini asitlenmiş idrara ferri-klorür eklenmesi ile yapılmaktadır ve bu çocukların tahlilinde ilk defa ‘geçici koyu yeşil’ renkte bir reaksiyon görülmüştür. Bu duruma sebep olan maddenin idrarda miktarı artmış olan fenilpirüvik asit olduğu tespit edilmiş ve böylece ilk kez hastalığın idrar bulgusunun biyokimyasal nedeni belirlenmiştir³¹. Aynı yıllarda Birleşik Krallık’ta çalışmakta olan Lionel Penrose, “mental retarde” kişilerin kaldıkları kurumları ziyaret etmiş ve idrarlarındaki karakteristik küf kokusuyla PKU hastalarını belirlemiştir^{32,33}. Penrose ayrıca bu hastalarla yaptığı çalışmalar sonucunda hastalığın otozomal resesif geçişli olduğunu da saptamıştır^{33,34}. Hastalığın fenilalaninin tirozine dönüşmesini sağlayan enzimdeki bir eksiklik olduğu ise 1940’lı yılların sonunda Amerika Birleşik Devletleri’nde Dr George Levis tarafından belirlenmiş ve 1953’te farelerde yapılan araştırmalar ile PAH enzim eksikliği saptanmıştır³⁴. Aynı yıllarda Horst Bickel tarafından fenilalaninin kısıtlandığı bir beslenme ile nörotoksisitesinin önlenebileceğine dair sonuçlar yayınlanmıştır³⁵ (Şekil 2-2).



Şekil 2-2: Fenilketonürinin tarihsel gelişimi

Dünyada PKU sıklığı yenidoğan tarama programı verilerine göre incelendiğinde, etnik kökene göre çeşitli bölgelerde farklılık gösterdiği görülmektedir. Avrupa genelinde PKU prevalansı çok geniş bir aralıkta bildirilmektedir. Örneğin İtalya'da 2700 canlı doğumda 1 vaka olarak hesaplanırken, Finlandiya'da 100.000 canlı doğumda 1'den daha düşük bir prevalans saptanmıştır¹⁸. Orta Doğu ülkelerine bakıldığında, PKU sıklığının nispeten yüksek olduğu görülmektedir. Özellikle bazı bölgelerde sıklık oldukça yüksektir. Bu bölgelerden biri olan Karaçay-Çerkesya Cumhuriyeti'nde bu oran 1:850'ye ulaşmaktadır³⁶. Bunun altında yatan temel nedenin akraba evlilikleri olduğu düşünülmektedir¹. PKU prevalansı Tayland ve Japonya gibi Asya ülkelerinde ise sırasıyla 1:212.535 ve 1:120.000 olarak hesaplanmıştır^{37,38}. Yaklaşık sıklık; Amerika Birleşik Devletleri'nde 1:15.000, Latin Amerika'da 1:50.000-1/25.000 iken; Afrika'da ise PKU sıklığı çok düşük bulunmuştur^{2,39}. Türkiye'de prevalans 1:4000 olarak bildirilmiştir².

2.2.3. Fenilketonüri Tanı ve Taraması

PKU günümüzde mental retardasyonun en önemli sebeplerinden biri olarak sayılmaktadır. Dolayısıyla nörolojik semptomların gelişmesinin önüne geçmek ve etkin bir takip ve tedavi sunabilmek bakımından yenidoğanlarda tarama yapılması kritik bir sağlık stratejisidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yenidoğan PKU taraması 3 farklı yöntemle gerçekleştirilmektedir. Bunlar orijinal Guthrie testi olan Bakteriyel Baskılama Analizi (BIA), fluorometrik saptama ve kütle spektrometridir. BIA, bu testler arasında en ucuz ve kolay test olup güvenilirliği de oldukça yüksektir. Bu nedenle tüm dünyada

yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve PKU tanısında önemli bir yöntem olmuştur⁴⁰. Günümüzde yaklaşık 50 ülkede PKU taramalarında Guthrie testi, geri kalanlarda ise fluorometrik test yöntemi kullanılmaktadır¹⁵.

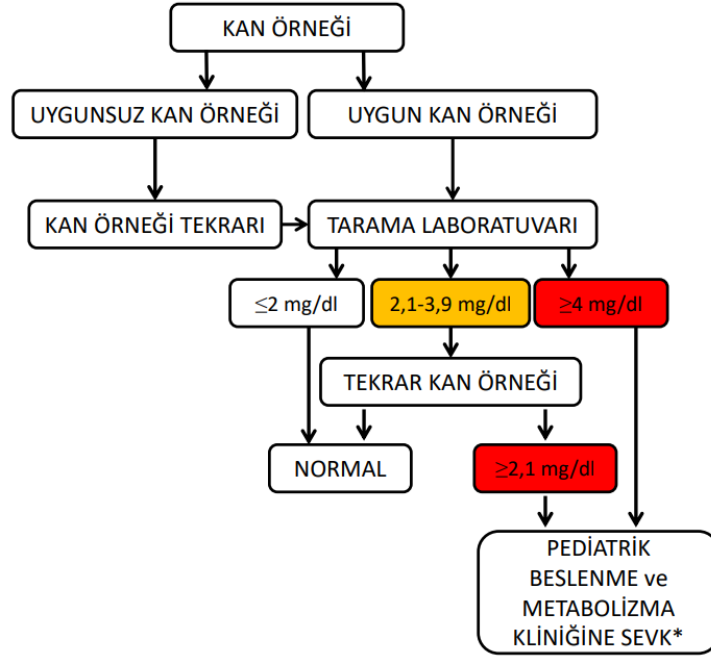
Tarama testi için yenidoğandan özel tarama kartına birkaç damla topuk kanı alınır. Bu kanın alınma zamanı ile ilgili yönergeler ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte, doğum sonrası 24-72 saat içerisinde işlem yapılır. Topuk kanı Guthrie kağıdı adı verilen filtreli bir kart üzerine damlatılır ve kart üzerindeki halka şeklindeki işaretlerin tamamen doyması sağlanır. BIA yönteminde kuruyan kan örneği, *Bacillus Subtilis* yanında bakteriyel çoğalmayı inhibe eden bir Phe analogu “ β -2-thienylalanine” içeren agar üzerine yerleştirilir. Eğer kanda yüksek miktarda Phe bulunuyorsa, bakteriyel çoğalma gerçekleşir ve test sonuçlanmış olur¹ (Şekil 2-4, Şekil 2-5).

T.C Sağlık Bakanlığı PKU taraması için akış şeması Şekil 2-3'te sunulmuştur. Sağlık Bakanlığı PKU taramasında kuru kan örneğinden flourometrik yöntemle analiz edilmektedir⁴¹.

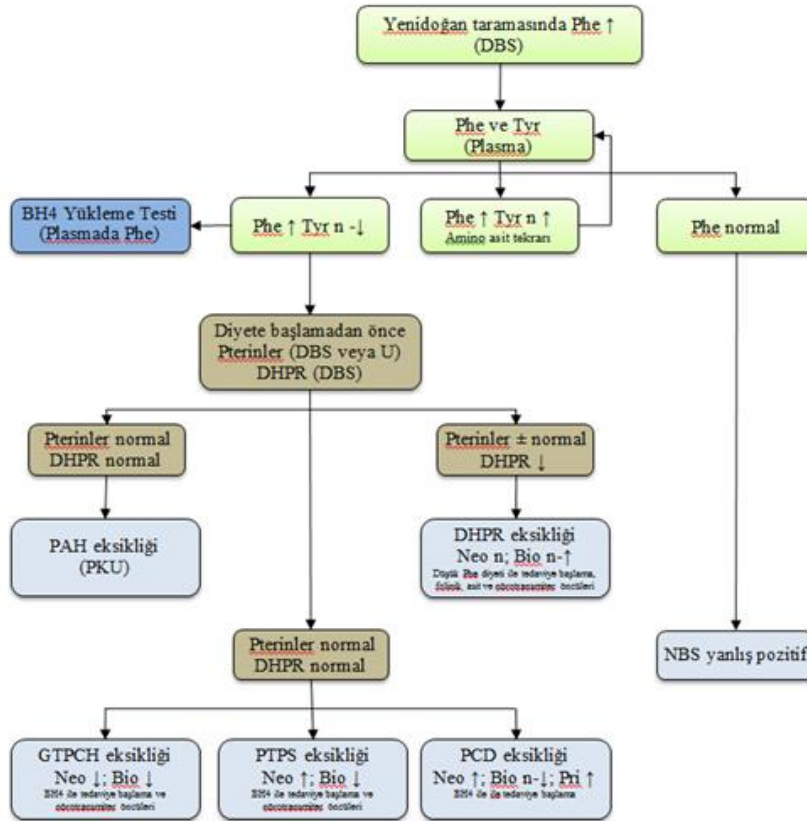
Tandem Kütle Spektrometri (Tandem MS), birden fazla amino asit ve asil karnitinlerin ölçümüne izin veren semikantitatif bir yöntemdir. Bu yöntem ile Phe ve Tyr'in aynı anda ölçülmesine de olanak tanıyarak PKU taraması için hassas bir strateji sağlar^{42,43}.

Yüksek basınçlı likit kromatografisi (HPLC, high pressure liquid chromatography); kantitatif fenilalanin, tirozin ve diğer amino asitlerin ölçümüne olanak veren bir yöntemdir. PKU açısından tanıyı doğrulama ve takip için kullanılır¹².

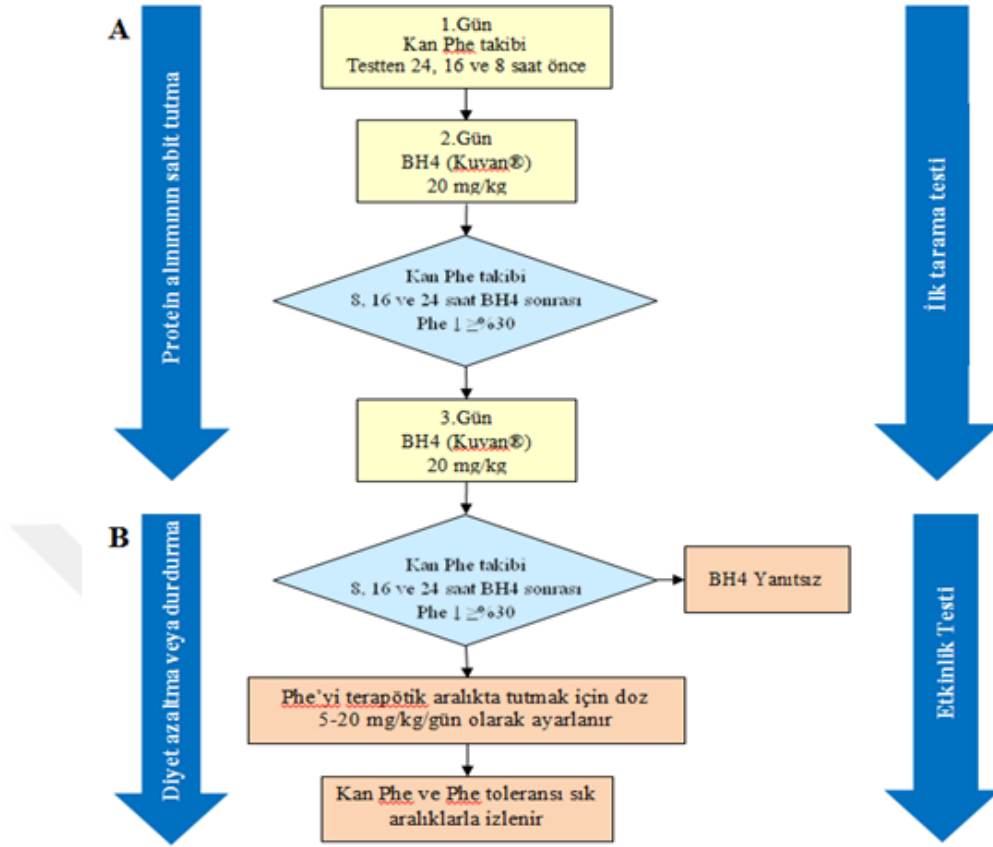
Fenilketonüri Sonuç Değerlendirme



Şekil 2-3: T.C. Sağlık Bakanlığı fenilketonüri taraması akış şeması (1mg/dl=60µmol/L)



Şekil 2-4: Fenilketonüri ve tetrahidrobiyopterin eksikliklerinin laboratuvar teşhisi için teşhis akış şeması¹²



Şekil 2-5: Tetrahidrobiopterine yanıt veren fenilketonüri hastalarında BH4 testi, taraması ve tedaviye başlanması için önerilen algoritma¹²

2.2.4. Fenilketonüri Fenotip Sınıflaması

PKU hastalarının fenotipi, beslenme tedavisine başlamadan önceki kan Phe değerlerine göre hafif HPA (HHPA) (120-600(360) $\mu\text{mol/L}$), hafif PKU (HPKU) (600(360)-1200 $\mu\text{mol/L}$) ve klasik PKU (KPKU) (>1200 $\mu\text{mol/L}$) olarak sınıflandırılır².

Garbade ve arkadaşları tarafından 2019'de yayınlanmış bir makalede PKU fenotipik sınıflandırması için allele bağlı değerler belirlenmiştir. Allele bağlı fenotip değeri (APV {Allelic Phenoytpe Values}) 0-10 arasında değerlendirilmiş ve sınıflandırılmıştır. Buna göre APV sınıflandırmasına göre HHPA (6,7-10,0), HPKU (6,6-2,8), KPKU (0,0-2,7) olarak tanımlanmaktadır²⁵.

2.2.5. Fenilalanin Toleransı

Phe toleransı, PKU olgularında, hastanın yaşına göre hedeflenmiş olan plazma Phe seviyesini aşmamak üzere doğal proteinlerden alınabilecek Phe miktarına verilen isimdir. Bu miktar, diyetle alınan günlük Phe (mg) miktarının, vücut ağırlığına (kg) bölünmesiyle de hesaplanabilir (mg/kg/gün). Phe toleransı; KPKU hastalarında <20 mg/kg/gün (250-350 mg/gün), HPKU'da 20-50 mg/kg/gün (350-600mg/gün) ve HHPA'da >50 mg/kg/gün (>600 mg/gün) sınırında belirlenmektedir⁴⁴⁻⁴⁶. Toleransın, kişinin PAH enzim aktivitesine göre değişkenlik gösterebildiği ileri sürülmüştür⁴⁷. Bununla birlikte literatür verilerinde, enzimdeki mutasyonların fenotiple ilişkisi üzerinde durulmuştur.

2.2.6. Fenilketonüride Tıbbi Beslenme Tedavisi

PKU'da beslenme tedavisi altın standart olup doğal protein kaynakları kısıtlanmış, Phe'den kısıtlı ve tirozinden zengin bir diyet uygulanması gerekmektedir. Tedaviye karar verilmesi açısından PKU hastalarında sınıflandırma esastır. Hafif hiperfenilalaninemi durumunda herhangi bir tedaviye gerek duyulmazken, PKU teşhisi Phe'den fakir beslenme gerektirmektedir. Beslenme tedavisine, kan Phe düzeyi ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ olan çocuklarda kesin olarak başlanırken, Phe düzeyi 360-600 $\mu\text{mol/L}$ olan olgularda beslenme tedavisinin gerekliliği açısından henüz görüş birliği bulunmamaktadır⁴⁸.

Beslenme tedavisinde doğal protein alımının kısıtlanması, Phe içermeyen aminoasit karışımları ile protein gereksiniminin karşılanması ve düşük fenilalanin içerikli beslenmenin tercih edilmesi uygulanır¹. Bu yaklaşımda Phe kısıtlanma derecesi ise kişinin yaşına, ek hastalıklarına, PAH enzim yetersizliği düzeyi bunun gibi protein metabolizmasını etkileyen diğer faktörlere göre düzenlenmektedir¹.

Literatüre göre çocuklardaki Phe toleransı yaşa göre değişmektedir. Örneğin, KPKU'lu sütçocukları için diyetle belirlenen üst sınır 200 mg/gün Phe olarak kabul edilirken, daha büyük çocuklarda 600 mg/gün Phe alımına kadar çıkılabilmektedir⁴⁸. Yaş ilerledikçe kan Phe hedefleri daha esnek hale geldiğinden, diyetle tüketilecek miktarlar da bu doğrultuda yeniden düzenlenebilmektedir⁴⁹.

Beslenme tedavisi düzenlenirken besin gruplarının miktarları RDA "Recommended Dietary Allowances" önerileri doğrultusunda boya (cm) ve yaşa göre hesaplanmaktadır. Bunun yanı sıra 0-2 yaşta haftalık, ardından 15 günde bir plazma Phe

düzeyi ölçümlerine göre diyet gözden geçirilmelidir⁵⁰. Bu bağlamda ilk 2 yaşta anne sütü ile beslenmenin desteklenmesi PKU'lu bebekler için gerek besin değeri, gerek ailenin ekonomik süreç yönetimi açısından oldukça önemlidir. Anne sütü alan PKU hastası bebekler ile yürütülmüş bir çalışmada, hedef kan Phe değerleri korunmuş ve hem mental hem de fiziksel gelişim normal ilerlemiştir. Dolayısıyla bu bebeklerde Phe içermeyen aminoasit formülü yanı sıra anne sütü ile de beslenme de teşvik edilmelidir⁵¹.

Besinlerdeki Phe miktarı doğal olarak protein içeriği ile orantılıdır. Bu bakımdan sebze ve meyvelerde Phe oranı oldukça düşük, tahıllarda orta düzeyde ve hayvansal gıdalarda yüksek miktardadır. PKU hastalarında bu temel prensip çerçevesinde değişim listeleri hazırlanarak çeşitlilik gösteren bir beslenme planı uygulanmaktadır¹ (Tablo 2-1).

2.2.7. Fenilketonüride Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

PKU hastalarında tedavinin en önemli bileşeninin beslenme olduğu göz önünde bulundurulduğunda, hastaların beslenme kayıtlarının izlenmesi ve tedavinin doğru yönlendirilmesi önemlidir. Özellikle büyüme çağındaki çocuk hastaların yetersiz gıda alımı büyüme ve gelişmeyi olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu bakımdan makro ve mikro besin öğelerinin kişinin yaşına uygun şekilde gereksinimlerini karşılar düzeyde ayarlanması gerekmektedir.

Bir bireyin günlük gereksinimi ile tükettiği besin miktarını karşılaştırmak amacıyla besin tüketim kaydı (BTK), besin tüketim sıklığı değerlendirmeleri, antropometrik ölçümler, biyokimyasal ve biyofizik parametrelerin ölçülmesi gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Beslenme kayıtları geriye dönük veya günlük tüketilen besinlerin yazılması ile tutulabiliyor olsa da en gerçekçi değerlendirmeler 24 saatlik, tercihen biri hafta sonu ve ikisi hafta içi olmak üzere 3 günlük verilerin kaydedilmesi ile elde edilmektedir^{49,52}.

Tablo 2-1: Fenilketonüri besin değişimleri⁵³

Besin adı	Miktarı (g)	Fenilalanin miktarı (mg)	Protein miktarı (g)
MEYVELER			
Karpuz	320	30	0,8
Elma	280	30	0,8
Ayva	250	30	0,8
Armut	215	30	0,8
Ananas	170	30	0,8
Kavun	135	30	0,8
Şeftali	130	30	0,8
Kayısı	125	30	0,8
Greyfurt	115	30	0,8
Çilek	110	30	0,8
Nar	100	30	0,8
Mandalina, vişne, incir	95	30	0,8
Kiraz	90	30	0,8
Portakal	80	30	0,8
Muz	60	30	0,8
Portakal suyu (hazır veya taze sıkılmış)	105 cc	30	0,9
Kuş üzümü	85	30	1
Kuru üzüm	60	30	1
SEBZELER			
Salatalık	215	30	0,8
Domates	150	30	0,8
Bal kabağı	120	30	0,8
Havuç	90	30	0,8
Patlıcan, pancar	80	30	0,8
Biber (sivri, dolma)	75	30	0,8
Kıvırcık salata, beyaz lahana	60	30	0,8
Kabak, karnabahar, kereviz (yumrusu), kuşkonmaz, taze fasulye	45	30	0,8
Bamya, brokoli	35	30	0,8
Ebegümeci, semizotu, domates salçası	30	30	0,8
Enginar, ıspanak	25	30	0,8
Bezelye, maydanoz, taze mısır	15	30	0,8
EKMEK (UNLU BESİN) DEĞİŞİMİ			
Patates	35	30	0,6
Pirinç	10	30	0,6

Tablo 2-2: Fenilketonürde diyetle önerilen günlük fenilalanin, tirozin ve protein miktarları⁵³

Yaş	Phe (mg/gün)	Tyr (mg/gün)	Protein
< 3 ay	130 - 430	1100 - 1300	3 - 3,5 g/kg
3-5 ay	135 - 400	1400 - 2100	3 - 3,5 g/kg
6-8 ay	145 - 370	2500 - 3000	2,5 - 3 g/kg
9-11 ay	135 - 330	2500 - 3000	2,5 - 3 g/kg
1-3 yaş	200 - 320	2800 - 3500	≥30 g/gün
4-7 yaş	200 - 400	3200 - 4000	≥40 g/gün
7-11 yaş	220 - 500	4000 - 5000	≥50 g/gün
11-19 yaş	220 - 1000	5200 - 6500	≥65 g/gün
Yetişkin	220 - 1000	5600 - 7000	≥70 g/gün
Gebelik/Laktasyon			
1.Trimester	265 - 770	6000 - 7600	≥70 g/gün
2.Trimester	400 - 1650	6000 - 7600	≥70 g/gün
3. Trimester	700 - 2275	6000 - 7600	≥70 g/gün
Laktasyon	700 - 2275	6000 - 7600	≥70 g/gün

Phe: fenilalanin, Tyr: tirozin

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel tipteki bu çalışmanın, Ocak 2019 ile Aralık 2019 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğinden PKU tanılı ve takipli hastalar ile yürütülmesi planlanmıştır.

Katılımcının anlayabileceği dilde, tıbbi kelimelerden arındırılmış olarak hazırlanan bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun tüm gönüllülerden alınması planlanmıştır. 18 yaş altındaki hastalarda ise ebeveynlerinden onam alınarak katılımcıların yaşlarına uygun şekilde bilgilendirilmesi planlanmıştır.

Katılımcıların poliklinik hasta izlem sistemindeki kayıtlarından yaş, cinsiyet bilgileri, anne baba memleketi ve akrabalık derecesi, kardeş kayıtları ve varsa kardeşlerin sağlık durumu, ilk ve son tanıları mental durum bilgisi, doğum tartısı, doğum boyu, doğum ile ilgili tıbbi özellik varlığı, annenin hamilelik sürecine ait tıbbi özellik bilgisi, başvuru anındaki antropometrik ölçümler, IQ düzeyi, okul-iş başarısına ait bilgiler ile beslenme önerilerine ilişkin notların izlem formuna kaydedilmesi planlanmıştır.

Katılımcıların 24 saatlik beslenme bilgisini içeren, biri hafta sonuna denk gelecek şekilde ardışık 3 günlük besin tüketim kaydı (BTK) yapılması ve BTK verilerinin Beslenme Bilgi Sistemi (BeBis) programının 7.2 versiyonu ile değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu değerlendirme ile günlük alınan enerji (kcal/gün), toplam protein (g/gün), doğal protein kaynaklarından ve PKU tıbbi formuladan sağlanan protein miktarları (g/gün), karbonhidrat (g/gün), yağ (g/gün) ve Phe (mg/gün ve mg/kg/gün) alım miktarlarının hesaplanması planlanmıştır.

Moleküler analizler, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD laboratuvarında gerçekleştirilmesi planlanmıştır. Hastalardan, steril K3EDTA'lı tüplere alınan, 3 ml periferik venöz kan örneklerinden, QIAGEN EZ1 Advanced XL otomatik sistemle genomik DNA izolasyonu yapılması planlanmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu ile hedef bölge çoğaltma işlemi Thermo Scientific™ DNA Polimeraz enzimi, dNTP Mix (25 mM each) nükleotidleri, tasarlanan ileri ve geri yönlü primerler kullanılarak yapılması planlanmıştır. Purifikasyon sonrası, örnekler nonspesifik bant kontrolü

açısından agaroz jel elektroforezi ile kontrol edilmesi planlanmıştır. Sanger dizileme için, Tıbbi Genetik AD laboratuvarında bulunan ABI3500 otomatik sekiz kapillerli elektroforezi (Applied Biosystem) kullanılması ve SeqScape v2.7 programında analiz edilerek tüm varyantların konfirmasyonunun sağlanması planlanmıştır.

Araştırmanın etik kurul onayı 12.11.2018 tarihinde, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır (Karar no:1528).

İstatistiksel yöntem: Çalışmada veri analizi için SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik bilgilerine dair tanımlayıcı veriler frekans (n, %) tabloları şeklinde; hasta ve kontrol gruplarına ait sürekli değişkenler ise (ortalama±standart sapma) şeklinde verilmesi planlanmıştır. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları grafik incelemeler ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen nicel veriler Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılması planlanmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher Exact Test kullanılmış, istatistiksel anlamlılık ise $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmesi planlanmıştır.

4. BULGULAR

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Polikliniği'nde takip edilen PKU tanılı hastalara yapılan genetik testler sonucu p.R261Q (n=60) veya p.P281L (n=60) mutasyonlarından birine sahip olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Phe toleransı ile hastalığa neden olan mutasyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenen bu çalışmaya 118 hasta katılmıştır. Hastalar bu mutasyonları taşıma durumuna göre 2 gruba ayrılmıştır. İki vaka p.R261Q/p.P281L heterozigot olduğu için her iki gruba da dahil edilmiştir.

4.1. Demografik Veriler

Yaş ve cinsiyet: p.R261Q ve p.P281L mutasyonu olan vakaların cinsiyet ve yaş bilgisi Tablo 4-1'de sunulmuştur. Vakaların 66'sı erkek, 52'i kızdır. p.R261Q mutasyonu bulunan grubun yaş ortalaması $17,21 \pm 5,82$ yıl iken p.P281L mutasyonu bulunan grubun yaş ortalaması $18,55 \pm 5,87$ yıldır (Tablo 4-1).

Tanı yaşı: 110 hastanın tanı yaşı verisi bulunmaktadır. p.R261Q mutasyonu olan vakaların (n=55) tanı yaşı $4,40 \pm 11,71$ aydır. p.P281L mutasyonu olan vakaların (n=55) tanı yaşı $11,70 \pm 18,80$ aydır (Tablo 4-2).

Doğum tartısı: 106 hastanın doğum tartısı verisi bulunmaktadır. p.R261Q mutasyonu olan tüm vakaların doğum tartısı ortalaması $3082,59 \pm 516,86$ g iken, kızlarda (n=27) $3115,56 \pm 470,34$ g, erkeklerde (n=31) $3053,87 \pm 560,37$ g'dır. p.P281L mutasyonu olan tüm vakaların doğum tartısı ortalaması $3251,46 \pm 514,43$ g iken, kızlarda (n=19) $3076,32 \pm 510,37$ g, erkeklerde (n=29) $3366,21 \pm 492,26$ g'dır (Tablo 4-3).

Tablo 4-1: Vakaların cinsiyet ve yaş özellikleri

Vakaların özellikleri (n=118)		Mutasyon	
		p.R261Q (n=60)*	p.P281L (n=60)*
Cinsiyet	Kız [n (%)]	27 (45,00)	26 (43,33)
	Erkek [n (%)]	33 (55,00)	34 (56,67)
Yaş (yıl)	Ort±SS (n)	17,21 ± 5,82 (60)	18,55 ± 5,87 (60)
	Min-Mak	10,01 – 32,51	10,72 – 33,24
	Medyan	15,87	17,63
Kızlarda yaş (yıl)	Ort±SS (n)	17,03 ± 5,32 (27)	18,71 ± 5,90 (26)
	Min-Mak	10,01 – 32,23	10,72 – 28,23
	Medyan	16,73	16,87
Erkeklerde yaş (yıl)	Ort±SS (n)	17,36 ± 6,32(33)	18,43 ± 5,90 (34)
	Min-Mak	10,16 – 32,51	10,89 – 33,24
	Medyan	15,81	17,63

Ort±SS: ortalama±standart sapma, Min-Mak: minimum-maksimum, n: vaka sayısı

*İki vaka p.R261Q/p.P281L heterozigot olduğu için her iki gruba da dahil olmuştur.

Tablo 4-2: Vakaların tanı yaşı özellikleri

Vakaların özellikleri (n=110)		Mutasyon	
		PKU p.R261Q (n=55)	PKU p.P281L (n=55)
Tanı yaşı (ay)	Min-Mak	0,13 – 72,00 (55)	0,17 – 84,00 (55)
	Medyan	1,00	2,47
Kızlarda tanı yaşı (ay)	Min-Mak	0,17 – 72,00 (26)	0,17 – 51,00 (24)
	Medyan	0,97	2,37
Erkeklerde tanı yaşı (ay)	Min-Mak	0,13 – 48,00 (29)	0,20 – 84,00 (31)
	Medyan	1,00	3,00

PKU: Fenilketonüri, Ort±SS: ortalama±standart sapma, Min-Mak: minimum-maksimum, n: vaka sayısı

Tablo 4-3: Vakaların doğum tartısı özellikleri

Vakaların özellikleri (n=106)		Mutasyon	
		PKU p.R261Q (n=58)	PKU p.P281L (n=48)
Doğum tartısı (g)	Ort±SS (n)	3082,59 ± 516,86 (58)	3251,46 ± 514,43 (48)
	Min-Mak	1750,00 – 4150,00	1950,00 – 4350,00
	Medyan	3045,00	3225,00
Kızlarda doğum tartısı (g)	Ort±SS (n)	3115,56 ± 470,34 (27)	3076,32 ± 510,37 (19)
	Min-Mak	1950,00 – 3900,00	1950,00 – 4000,00
	Medyan	3150,00	3000,00
Erkeklerde doğum tartısı (g)	Ort±SS (n)	3053,87 ± 560,37 (31)	3366,21 ± 492,26 (29)
	Min-Mak	1750,00 – 4150,00	2200,00 – 4350,00
	Medyan	3000,00	3500,00

PKU: Fenilketonüri, Ort±SS: ortalama±standart sapma, Min-Mak: minimum-maksimum, n: vaka sayısı

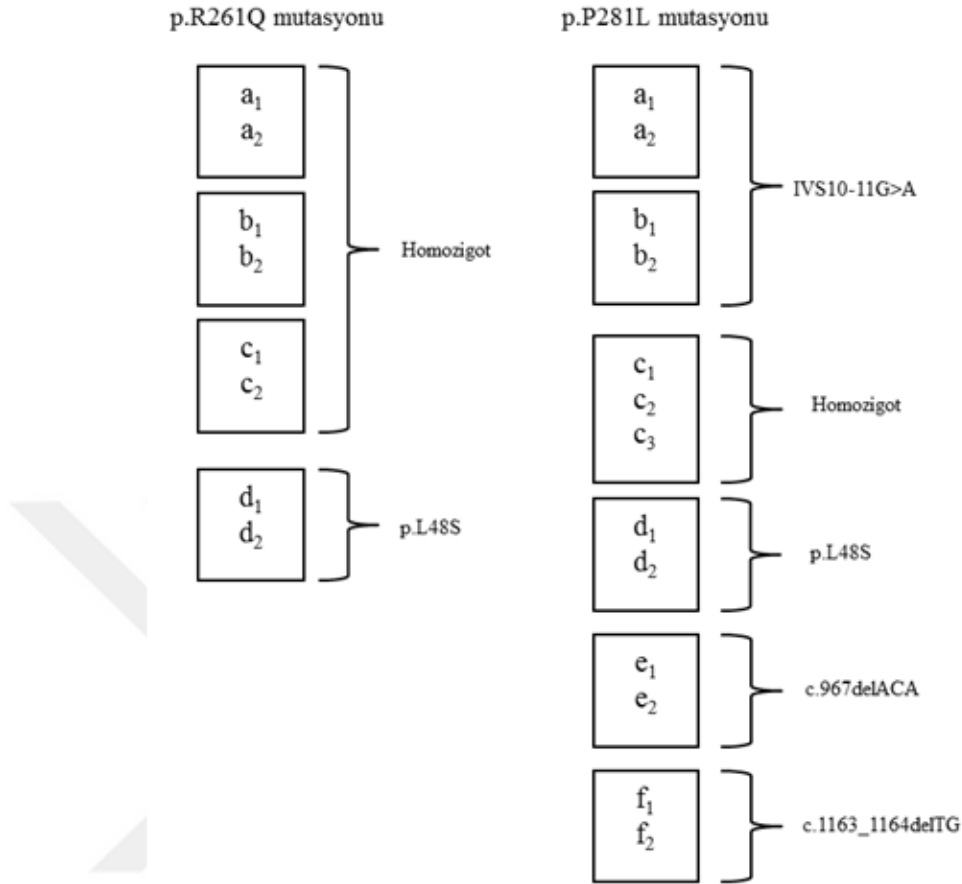
Akrabalık: Ebeveyn akrabalığı yüzdeleri aile sayıları üzerinden çalışılmıştır. p.R261Q mutasyonunu taşıyan vakaların kardeşleri de düşünüldüğünde ailelerde ebeveynleri arasındaki akraba evliliği oranı %43,64'tür. Aynı ve yakın köyden olan ebeveynlerin aile olarak yüzdesi ise %29,09 (n=16) saptanmıştır. p.P281L mutasyonu bulunan vakaların ebeveynleri arasındaki akraba evliliği oranı %39,58'dir. Aynı ve yakın köylerden olan ebeveynlerin oranı %25'tir (n=12) (Tablo 4-4). Ebeveyn akrabalığını değerlendirirken homozigotluk durumu önem arz etmektedir. Bu açıdan ele almak gerekirse; p.R261Q homozigot olan vakaların %96'sı akrabadır. p.P281L homozigot olan vakaların %88'i akrabadır. Akraba evliliği olan ailelerde, bölgesel sıklığa baktığımızda p.R261Q homozigot vakalarda %35 oranıyla en sık Doğu Anadolu Bölgesi, p.P281L homozigot vakalarda %30 oranıyla en sık Karadeniz Bölgesi göze çarpmaktadır.

Ailede benzer vaka: p.R261Q mutasyonu olan grupta 30 vakanın %56,67'sinin (n=17) ailesinde benzer vaka vardır. Bunların 8'i kardeş ikilisidir ve 4 ailenin 3'ü homozigottur. p.P281L mutasyonu olan grupta 24 vakanın %87,50'sinde (n=21) ailede benzer vaka bulunmaktadır. Bunlar da 5 kardeş ikilisi, 1 kardeş üçlüsü olmak üzere 13 kişidir. p.P281L mutasyonuna sahip vakalarda kardeş üçlüsü olan aile homozigot allelelere sahiptir (Tablo 4-4, Şekil 4-1). Şekil 4-1'de kardeş grupları şemalaştırılmıştır.

Tablo 4-4: Vakaların ebeveyn akrabalık ve ailede benzer durumları

Vakaların özellikleri (n=103)		Mutasyon	
		p.R261Q	p.P281L
Ebeveyn akrabalığı	Yok [n (%) (n_{aile})]	31 (56,36) (55)	29 (60,42) (48)
	Var [n (%) (n_{aile})]	24 (43,64) (55)	19 (39,58) (48)
Akrabalık derecesi	1. kuzen [n (%) (n_{aile})]	13 (54,16) (24)	14 (73,68) (19)
	2. kuzen [n (%) (n_{aile})]	7 (29,17) (24)	1 (5,26) (19)
	3. kuzen [n (%) (n_{aile})]	4 (16,67) (24)	4 (21,05) (19)
Ailede benzer vaka	Var [n (%) (n_{aile})]	17 (56,67) (30)	21 (87,50) (24)
	Yok [n (%) (n_{aile})]	13 (43,33) (30)	3 (12,50) (24)

n: vaka sayısı



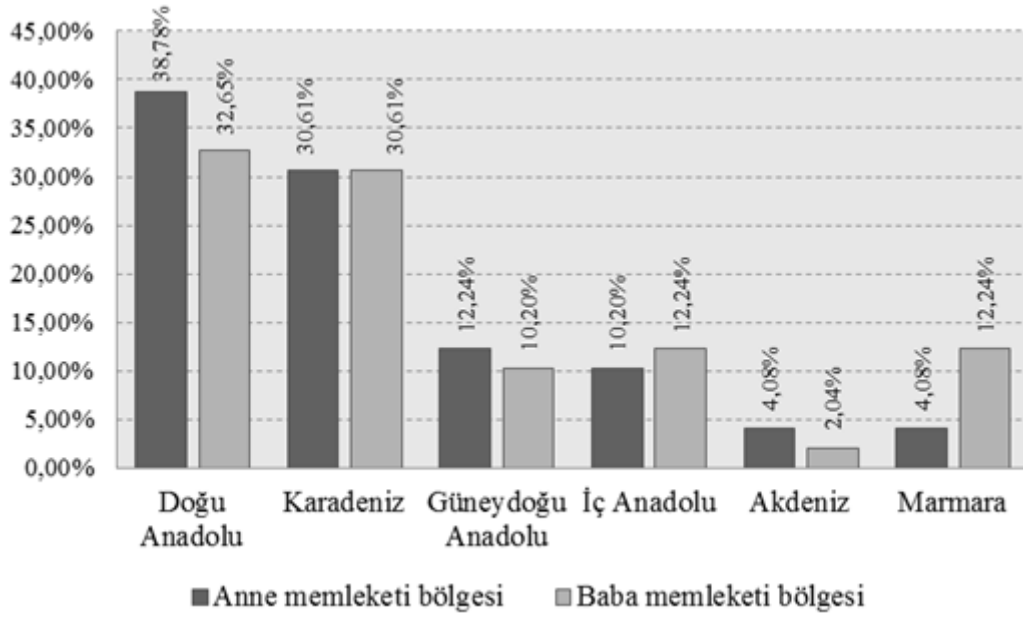
Şekil 4-1: p.R261Q ve p.P281L mutasyonuna sahip vakalarda kardeş grupları

Anne ve baba memleket verileri: p.R261Q mutasyonuna sahip vakaların anne ve baba memleketleri en sık Doğu Anadolu Bölgesindedir (anne: %38,78, baba: %32,65). İl düzeyinde değerlendirildiğinde, anne memleketi en sık Rize (%8,16), baba memleketi ise Erzurum'dur (%8,16) (Tablo 4-5, Şekil 4-2). Bölgelere göre ele alındığında baba memleketi Doğu Anadolu Bölgesinde olan ailelerin (n=16) 15'inin anne memleketi de Doğu Anadolu Bölgesidir. Ebevenylerin her ikisi de Doğu Anadolu Bölgesinden olan ailelerde ebeveyn akrabalığı oranı %60'tır (n=9). Kalan 6 ailenin ise 3'ünün anne ve baba memleketlerinin il ve ilçeleri aynıdır. Anne memleketi Rize olan 4 ailede baba memleketleri de Rize'dir. 4 ailenin 2'sinin ebevenyleri arasında akrabalık vardır, 1 ailede ebevenyler aynı köyden, 1 ailede ise ebeveynler aynı ilçedendir. Baba memleketi Erzurum olan ailelerin 2'sinin anne memleketleri de Erzurum'dur. Bu 2 aileden 1 ailede ebevenyler arasında akrabalık vardır, 1 ailedeki ebeveynler aynı ilçedendir.

Tablo 4-5: p.R261Q mutasyonu olan vakaların anne ve baba memleketlerinin bölgelere göre dağılımı

Anne memleketi n_{aile}=49	n_{aile} (%)	Baba memleketi n_{aile}=49	n_{aile} (%)
<i>Doğu Anadolu</i>	19 (38,78)	<i>Doğu Anadolu</i>	16 (32,65)
Van	3 (6,12)	Erzurum	4 (8,16)
Bingöl	2 (4,08)	Van	3 (6,12)
Bitlis	2 (4,08)	Kars	2 (4,08)
Erzurum	2 (4,08)	Tunceli	2 (4,08)
Kars	2 (4,08)	Ardahan	1 (2,04)
Muş	2 (4,08)	Bingöl	1 (2,04)
Malatya	2 (4,08)	Bitlis	1 (2,04)
Elazığ	1 (2,04)	Elazığ	1 (2,04)
Ardahan	1 (2,04)	Malatya	1 (2,04)
Erzincan	1 (2,04)	<i>Karadeniz</i>	15 (30,61)
Tunceli	1 (2,04)	Rize	4 (8,16)
<i>Karadeniz</i>	15 (30,61)	Çorum	2 (4,08)
Rize	4 (8,16)	Giresun	2 (4,08)
Amasya	2 (4,08)	Sinop	2 (4,08)
Çorum	2 (4,08)	Amasya	1 (2,04)
Giresun	2 (4,08)	Artvin	1 (2,04)
Artvin	1 (2,04)	Kastamonu	1 (2,04)
Kastamonu	1 (2,04)	Ordu	1 (2,04)
Ordu	1 (2,04)	Samsun	1 (2,04)
Sinop	1 (2,04)	<i>İç Anadolu</i>	6 (12,24)
Tokat	1 (2,04)	Sivas	4 (8,16)
<i>Güneydoğu Anadolu</i>	6 (12,24)	Kayseri	2 (4,08)
Mardin	2 (4,08)	<i>Marmara</i>	6 (12,24)
Siirt	2 (4,08)	İstanbul	4 (8,16)
Diyarbakır	1 (2,04)	Bursa	1 (2,04)
Urfa	1 (2,04)	Sakarya	1 (2,04)
<i>İç Anadolu</i>	5 (10,20)	<i>Güneydoğu Anadolu</i>	5 (10,20)
Sivas	4 (8,16)	Siirt	3 (6,12)
Eskişehir	1 (2,04)	Mardin	1 (2,04)
<i>Akdeniz</i>	2 (4,08)	Urfa	1 (2,04)
Isparta	1 (2,04)	<i>Akdeniz</i>	1 (2,04)
Kahramanmaraş	1 (2,00)	Kahramanmaraş	1 (2,04)
<i>Marmara</i>	2 (4,08)		
İstanbul	2 (4,08)		

n: vaka sayısı



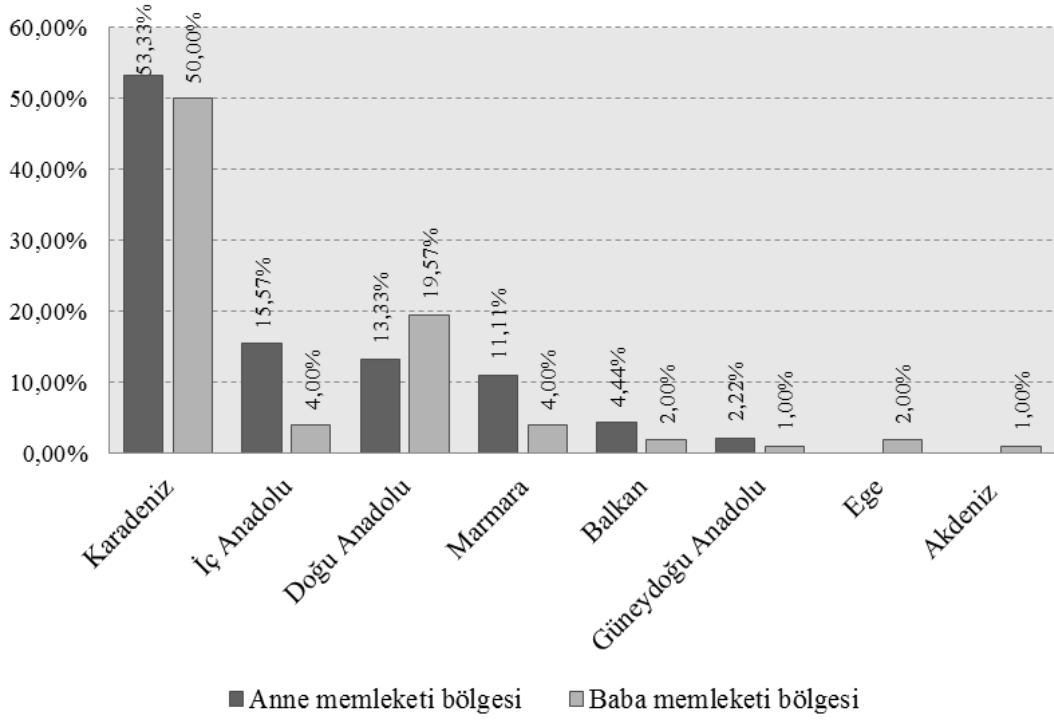
Şekil 4-2: p.R261Q mutasyonu olan vakaların anne ve baba memleketlerinin bölgelere göre dağılım oranları

p.P281L mutasyonuna sahip vakalar incelendiğinde anne ve baba memleketleri en sık Karadeniz Bölgesindedir (anne: %53,33, baba: %50,00). Anne memleketi en sık Trabzon (%11,11), baba memleketi en sık Giresun'dur (%10,87) (Tablo 4-6, Şekil 4-3). Anne ve baba memleketlerinin her ikisinin de Karadeniz bölgesinde olduğu 22 ailenin %50'sinde (n=11) ebeveyn akrabalığı vardır. Kalan 11 ailenin 8'i aynı ilden, bu 8 ailenin de 7'sinin ebeveynleri aynı veya yakın köyden veya aynı ilçedendir. Diğer bir ifadeyle 22 ailede ebeyevnleri aynı il, ilçe veya köyden olmayan 3 aile vardır. Şekil 4-3'de p.R261Q mutasyonu ve p.P281L mutasyonuna sahip vakaların anne ve baba memleketlerinin bölgelere göre dağılım oranları verilmiştir. Her iki mutasyon sıklığının en az rastlandığı Marmara Bölgesindeki ailelerde akraba evliliğinin olmadığı tespit edilmiştir. Şekil 4-4'de p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu vakaların anne ve baba memleketlerinin bölgelere göre dağılım oranları birarada verilmiştir.

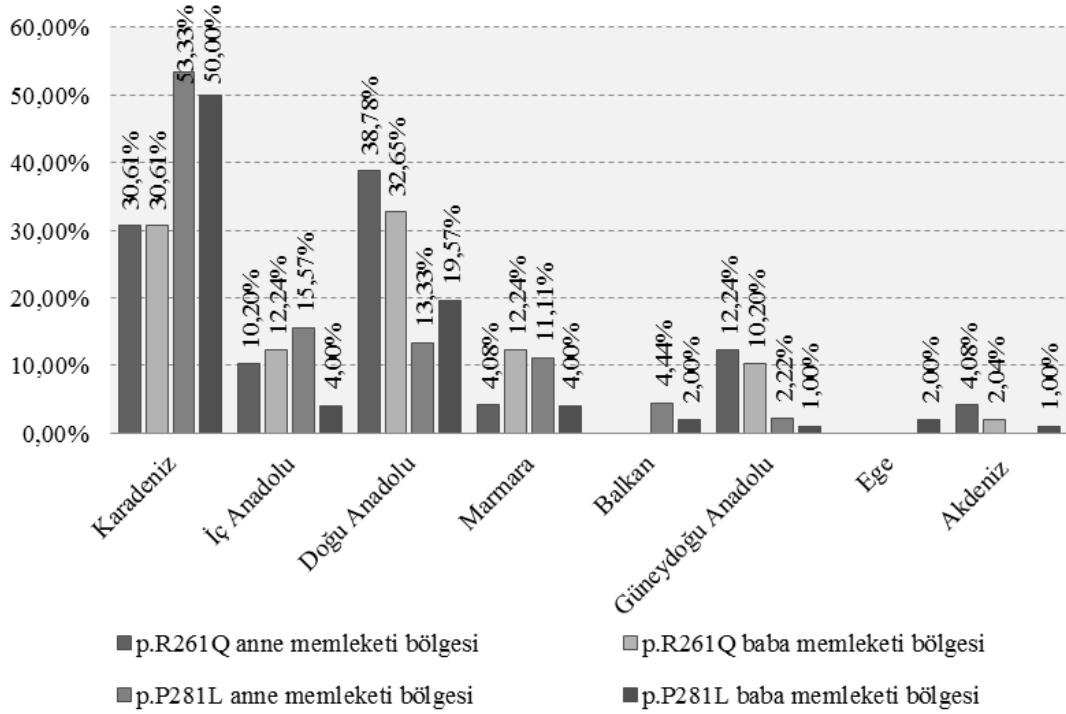
Tablo 4-6: p.P281L mutasyonu olan vakaların anne ve baba memleketlerinin bölgelere göre dağılımı

Anne memleketi n_{aile}=45	n_{aile} (%)	Baba memleketi n_{aile}=46	n_{aile} (%)
Karadeniz	24 (53,33)	Karadeniz	23 (50,00)
Trabzon	5 (11,11)	Giresun	5 (10,87)
Giresun	4 (8,89)	Artvin	3 (6,52)
Artvin	4 (8,89)	Tokat	3 (6,52)
Tokat	3 (6,67)	Trabzon	3 (6,52)
Bayburt	2 (4,44)	Bayburt	2 (4,35)
Rize	1 (2,22)	Rize	2 (4,35)
Samsun	2 (4,44)	Gümüşhane	1 (2,17)
Karabük	1 (2,22)	Karabük	1 (2,17)
Kastamonu	1 (2,22)	Kastamonu	1 (2,17)
Ordu	1 (2,22)	Ordu	1 (2,17)
İç Anadolu	7 (15,56)	Samsun	1 (2,17)
Sivas	2 (4,44)	Doğu Anadolu	9 (19,57)
Kayseri	2 (4,44)	Erzincan	4 (8,70)
Konya	1 (2,22)	Erzurum	2 (4,35)
Nevşehir	1 (2,22)	Kars	1 (2,17)
Niğde	1 (2,22)	Bingöl	1 (2,17)
Doğu Anadolu	6 (13,33)	Bitlis	1 (2,17)
Erzurum	2 (4,44)	İç Anadolu	4 (8,70)
Bingöl	1 (2,22)	Niğde	2 (4,35)
Bitlis	1 (2,22)	Kayseri	1 (2,17)
Elazığ	1 (2,22)	Konya	1 (2,17)
Erzincan	1 (2,22)	Marmara	4 (8,70)
Marmara	5 (11,11)	Bursa	2 (4,34)
Bursa	1 (2,22)	İzmit	1 (2,17)
İstanbul	1 (2,22)	Kırklareli	1 (2,17)
İzmit	1 (2,22)	Ege	2 (4,35)
Kırklareli	1 (2,22)	Afyon	1 (2,17)
Yalova	1 (2,22)	Manisa	1 (2,17)
Balkan	2 (4,44)	Balkan	2 (4,35)
Bulgaristan	1 (2,22)	Bulgaristan	1 (2,17)
Yugoslavya	1 (2,22)	Selanik	1 (2,17)
Güneydoğu Anadolu	1 (2,22)	Güneydoğu Anadolu	1 (2,17)
Mardin	1 (2,22)	Mardin	1 (2,17)
		Akdeniz (Adana)	1 (2,17)

n: vaka sayısı



Şekil 4-3: p.P281L mutasyonu olan vakaların anne ve baba memleketlerinin bölgelere göre dağılım oranları



Şekil 4-4: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu vakaların anne ve baba memleketlerinin bölgelere göre dağılım oranları

4.2. İlk Tanı ve Son Tanı, Klinik Fenotip ve Genotip İlişkisi, BH4 Yanıtlılık Durumu

Fenotip genotip ilişkisi: vakaların ilk tanı ve son tanıya göre klinik fenotip verileri Tablo 4-7’de sunulmuştur. PKU hastalarının fenotipi, beslenme tedavisine başlamadan önceki kan Phe değerlerine göre HHPA (120-600(360) $\mu\text{mol/L}$, HPKU (600(360)-1200 $\mu\text{mol/L}$) ve KPKU (>1200 $\mu\text{mol/L}$) olarak sınıflandırılmıştır. İlk tanı tanı anındaki kan Phe değerine göre, son klinik tanı ise Phe toleransına göre belirlenmiştir. p.R261Q mutasyonlu vakaların çoğunluğu %38,33 oranıyla HPKU iken, son tanıda %46,67’sinin HPKU olduğu belirlenmiştir. p.P281L mutasyonlu vakaların çoğunluğu %75,00 oranıyla KPKU iken, son tanıda bu değer %85,00’dir (Tablo 4-7).

Tablo 4-7: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu vakaların ilk ve son tanıları

	Klinik fenotip	İlk tanı özellikleri	Son tanı özellikleri
p.R261Q (n=60*)	HHPA [n (%)]	18 (30,00)	10 (16,67)
	HPKU [n (%)]	23 (38,33)	28 (46,67)
	KPKU [n (%)]	19 (31,67)	22 (36,66)
p.P281L (n=60*)	HHPA [n (%)]	3 (5,00)	3 (5,00)
	HPKU [n (%)]	12 (20,00)	6 (10,00)
	KPKU [n (%)]	45 (75,00)	51 (85,00)

HHPA: Hiperfenilalaninemi, HPKU: Hafif fenilketonüri, KPKU: Klasik fenilketonüri, n: vaka sayısı

*İki vaka p.R261Q/p.P281L heterozigot olduğu için her iki gruba da dahil olmuştur.

p.R261Q mutasyonu taşıyan vakaların (n=60) 8’i kardeş ikilisidir (n=56 aile). Vakalarda 18 farklı allel mevcuttur (Tablo 4-8). p.R261Q homozigotluğu, çalışmaya katılan vakaların (n=60) %40,00’ında (n=24) ailelerin ise %35,59’unda (n=21) belirlenmiştir. Tablo 4-8’de p.R261Q mutasyonuna sahip vakaların allel varyasyonları vaka sayılarıyla ve klinik tanıları ile sunulmuş, BIOPKU veritabanındaki tanı yüzdeleri ile karşılaştırılmıştır²⁸ (Tablo 4-8).

p.P281L mutasyonu olan vakalarda toplam kişi sayısı 60 iken 13 kişi 5 kardeş ikilisi, 1 de kardeş üçlüsü olduğu için aile sayısı 53’tür. p.P281L homozigotluğu, vaka sayısının %41,60’ında (n=25), ailelerin (n=53) ise %41,50’sinde (n=22) belirlenmiştir. Vakalarda 15 farklı allel mevcuttur. Tablo 4-9’da p.P281L mutasyonuna sahip vakaların klinik tanıları sayılarıyla verilmiş, BIOPKU veritabanındaki tanı yüzdeleri ile karşılaştırılmıştır²⁸ (Tablo 4-9).

Tablo 4-8: Allel 1 mutasyonu p.R261Q olan vakaların APV'ye göre tahmin edilen fenotipleri ile son klinik tanıya göre klinik fenotip dağılımları

Allel 2 mutasyonu	APV 1	APV 2	GPV	Tahmin edilen fenotip	BIOPKU veritabanı (HHPA / HPKU / KPKU) (%)	Vaka sayısı [n (%)] n=60	Klinik fenotip		
							HHPA [n (%)] n=10	HPKU [n (%)] n=28	KPKU [n (%)] n=22
p.R261Q	1,7	1,7	1,7	KPKU	0 / 65 / 35	24 (40,00)	-	16 (66,67)	8 (33,33)
IVS10-11G>A	1,7	0,0	1,7	KPKU	0 / 24 / 76	5 (8,33)	-	1 (20,00)	4 (80,00)
p.L48S	1,7	2,1	2,1	KPKU	0 / 74.6 / 25.4	5 (8,33)	-	2 (40,00)	3 (60,00)
p.A300S	1,7	9,2	9,2	HHPA	100 / 0 / 0	4 (6,66)	4 (100)	-	-
p.A403V	1,7	9,3	9,3	HHPA	100 / 0 / 0	3 (5,00)	3 (100)	-	-
p.E390G	1,7	6,8	6,8	HHPA	75 / 25 / 0	3 (5,00)	-	3 (100)	-
Mut. tespit edilemedi	1,7	-	-	KPKU	-	3 (5,00)	-	3 (100)	-
p.P281L	1,7	0,0	1,7	KPKU	0 / 60 / 40	2 (3,33)	-	-	2 (100)
p.(Val388GlyfsTer5)	1,7	0,0	1,7	KPKU	-	1 (1,66)	-	-	1 (100)
p.E178G	1,7	7,4	7,4	HHPA	60 / 40 / 0	1 (1,66)	1 (100)	-	-
p.A434D	1,7	3,0	3,0	HPKU	0 / 0 / 100	1 (1,66)	-	1 (100)	-
p.I306V	1,7	9,7	9,7	HHPA	100 / 0 / 0	1 (1,66)	-	1 (100)	-
p.L333F	1,7	5,0	5,0	HPKU	-	1 (1,66)	-	-	1 (100)
p.P119S	1,7	6,7	6,7	HHPA	0 / 0 / 100	1 (1,66)	-	1 (100)	-
p.P211T	1,7	9,7	9,7	HHPA	56 / 44 / 0	1 (1,66)	1 (100)	-	-
p.R243X	1,7	0,0	1,7	KPKU	0 / 60 / 40	1 (1,66)	-	-	1 (100)
p.R252W	1,7	0,0	1,7	KPKU	0 / 13 / 87	1 (1,66)	-	-	1 (100)
p.R408W	1,7	0,0	1,7	KPKU	0 / 20 / 80	1 (1,66)	-	-	1 (100)
p.T380M	1,7	9,9	9,9	HHPA	100 / 0 / 0	1 (1,66)	1 (100)	-	-

APV: allelik fenotip değeri, GPV: genotipik fenotip değeri, HHPA: Hiperfenilalaninemi, HPKU: Hafif fenilketonüri, KPKU: Klasik fenilketonüri, n: vaka sayısı

Tablo 4-9: Allel 1 mutasyonu p.P281L olan vakaların APV'ye göre tahmin edilen fenotipleri ile son klinik tanıya göre klinik fenotip dağılımları

Allel 2 mutasyonu	APV 1	APV 2	GPV	Tahmin edilen fenotip	BIOPKU veritabanı (HHPA, HPKU, KPKU) (%)	Vaka sayısı [n (%)] n=60	Klinik fenotip		
							HHPA [n (%)] n=3	HPKU [n (%)] n=6	KPKU [n (%)] n=51
p.P281L	0,0	0,0	0,0	KPKU	0 / 1 / 99	25 (41,60)	-	1 (4,00)	24(96,00)
IVS10-11G>A	0,0	0,0	0,0	KPKU	0 / 0 / 100	9 (15,00)	-	1 (11,10)	8 (88,90)
p.L48S	0,0	2,1	2,1	KPKU	0 / 0 / 100	7 (11,66)	-	4 (57,20)	3 (42,80)
p.(Val388GlyfsTer5)	0,0	0,0	0,0	KPKU	-	3 (5,00)	-	-	3 (100)
p.R408W	0,0	0,0	0,0	KPKU	0 / 0 / 100	3 (5,00)	-	-	3 (100)
p.(Thr323del)	0,0	0,0	0,0	KPKU	-	2 (3,33)	-	-	2 (100)
p.E390G	0,0	6,8	6,8	HHPA	60 / 40 / 0	2 (3,33)	2 (100)	-	-
p.R261Q	0,0	1,7	1,7	KPKU	0 / 60 / 40	2 (3,33)	-	-	2 (100)
p.(Trp120GlyfsTer75)	0,0	0,0	0,0	KPKU	-	1 (1,66)	-	-	1 (100)
p.D415N	0,0	10,0	10,0	HHPA	100 / 0 / 0	1 (1,66)	1 (100)	-	-
p.P281L + p.N438D	0,0	0,0	0,0	KPKU	0 / 1 / 99	1 (1,66)	-	-	1 (100)
p.R111	0,0	0,0	0,0	KPKU	0 / 0 / 100	1 (1,66)	-	-	1 (100)
p.R243Q	0,0	0,0	0,0	KPKU	0 / 0 / 100	1 (1,66)	-	-	1 (100)
p.V399A	0,0	0,0	0,0	KPKU	-	1 (1,66)	-	-	1 (100)
Mut. tespit edilemedi	0,0	-	-	KPKU	-	1 (1,66)	-	-	1 (100)

APV: allelik fenotip değeri, GPV:genotipik fenotip değeri, HHPA: Hiperfenilalaninemi, HPKU: Hafif fenilketonüri, KPKU: Klasik fenilketonüri, n: vaka sayısı

Yenidoğanda 24 saatlik tetrahidrobiopterin (BH4) yükleme testine yanıtılık

durumu: p.R261Q mutasyonuna sahip, yenidoğanlarda 24 saatlik BH4 yükleme testi yapılan 43 vakanın %34,88 (n=15)'si BH4 yanıtılı saptanmıştır. p.P281L mutasyonuna sahip vakalarda BH4 yanıtılık oranı ise %9,09 (n=4)'dir.

p.R261Q mutasyonunda BH4 yanıtılılığı klinik fenotipe göre değerlendirildiğinde, $p: 0,02 < 0,05$ olduğundan istatistiksel açıdan anlamlı farklı olarak değerlendirilmiştir. p.P281L mutasyonunda BH4 yanıtılılığı klinik fenotipe göre değerlendirildiğinde $p: 0,39 > 0,05$ olduğundan istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4-10).

Zigozite durumuna göre BH4 yükleme testine yanıtın dağılımı Tablo 4-11'de gösterilmiştir. Her iki mutasyon grubunda da zigozite değişken olarak kabul edildiğinde, zigozite ile BH4 yanıtlılığı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktur (Tablo 4-11).

Tablo 4-10: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu vakaların klinik fenotipe göre tetrahidrobiopterin yanıtlılık durumu

BH4 yükleme	Mutasyon					
	p.R261Q (n=43)			p.P281L (n=44)		
	HPKU [n (%)]	KPKU [n (%)]	Toplam [n (%)]	HPKU [n (%)]	KPKU [n (%)]	Toplam [n (%)]
Yanıtlı	12 (27,91)	3 (6,97)	15 (34,88)	1 (2,27)	3 (6,82)	4 (9,09)
Yanıtızsız	12 (27,91)	16 (37,21)	28 (65,12)	4 (9,09)	36 (81,81)	40 (90,91)
Toplam	24 (55,82)	19 (44,18)	43 (100)	5 (11,36)	39 (88,63)	44 (100)
Fisher Exact Test	p: 0,026*			p: 0,394		

HPKU: Hafif fenilketonüri, KPKU: Klasik fenilketonüri, BH4: Tetrahidrobiopterin, n: vaka sayısı

Tablo 4-11: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu vakaların zigoziteye göre tetrahidrobiopterin yanıtlılık durumu

BH4 yükleme	Mutasyon					
	p.R261Q (n=33)			p.P281L (n=27)		
	Homozigot [n (%)]	Heterozigot [n (%)]	Toplam [n (%)]	Homozigot [n (%)]	Heterozigot [n (%)]	Toplam [n (%)]
Yanıtlı	9 (20,93)	6 (13,95)	15 (34,88)	1 (2,27)	3 (6,81)	4 (9,09)
Yanıtızsız	14 (32,56)	14 (32,56)	28 (65,12)	18 (40,90)	22 (50,00)	40 (90,91)
Toplam	23 (53,49)	20 (46,51)	43 (100)	19 (43,18)	25 (56,81)	44 (100)
Fisher Exact Test	p: 0,749			p: 0,622		

BH4: Tetrahidrobiopterin, n: vaka sayısı

Klinik fenotip değişimi: p.R261Q mutasyonuna sahip vakaların ilk tanı ve son tanıları karşılaştırıldığında tanıları değişen 11 vaka olduğu görülmüştür. Bunlar; p.R261Q homozigot ve p.P281L, p.E390G, p.A434D, p.P119S allel 2 mutasyon gruplarındandır. Bu değişimleri allel 2 mutasyonlarına göre incelendiğinde:

- p.R261Q homozigot olan 4 vakanın 2'si HHPA'dan HPKU'ya, 2'si HPKU'dan KPKU'ya dönüşmüştür.
- p.R261Q/p.P281L olan 1 vaka HPKU'dan KPKU'ya dönüşmüştür.
- p.R261Q/p.E390G olan 3 vaka HHPA'dan HPKU'ya dönüşmüştür.
- p.R261Q/p.A434D olan 1 vaka HHPA'dan HPKU'ya dönüşmüştür.
- p.R261Q/p.P119S olan 1 vaka HHPA'dan HPKU'ya dönüşmüştür.

Allel 2 mutasyonu olmayan 1 vaka da HHPA'dan HPKU'ya dönüşmüştür. (Tablo 4-12). Bu durumda, HHPA tanısından HPKU'ya dönüşen 8, HPKU'dan KPKU'ya dönüşen 3 vaka vardır.

Tablo 4-12: p.R261Q mutasyonuna sahip izlemde klinik fenotipi değişime uğrayan vakalar ile çalışma grubunda bulunan aynı genotipe sahip vakaların allel 2 mutasyonuna göre ilk tanı/son tanı dağılımları

Allel 2 mutasyonu	İlk Tanı			Son Tanı		
	HHPA (n=18)	HPKU (n=23)	KPKU (n=19)	HHPA (n=10)	HPKU (n=28)	KPKU (n=22)
p.R261Q	2	16	6	-	16	8
IVS10-11G>A	-	1	4	-	1	4
p.L48S	-	2	3	-	2	3
p.A300S	4	-	-	4	-	-
p.A403V	3	-	-	3	-	-
p.E390G	3	-	-	-	3	-
Mutasyon yok	1	2	-	-	3	-
p.P281L	-	1	1	-	-	2
p.(Val388GlyfsTer5)	-	-	1	-	-	1
p.E178G	1	-	-	1	-	-
p.A434D	1	-	-	-	1	-
p.I306V	-	1	-	-	1	-
p.L333F	-	-	1	-	-	1
p.P119S	1	-	-	-	1	-
p.P211T	1	-	-	1	-	-
p.R243X	-	-	1	-	-	1
p.R252W	-	-	1	-	-	1
p.R408W	-	-	1	-	-	1
p.T380M	1	-	-	1	-	-

HHPA: Hiperfenilalaninemi, HPKU: Hafif fenilketonüri, KPKU: Klasik fenilketonüri,
n: vaka sayısı

p.P281L mutasyonuna sahip vakaların ilk tanı ve son tanıları karşılaştırıldığında ise tanısı değişen 6 vaka olduğu görülmüştür. Bunlar; p.P281L homozigot olan 3 vaka, p.R261Q, IVS10_11G>A, p.V399A olan 1'er vaka allel 2 mutasyonlarına göre incelendiğinde, 6 vakanın da HPKU'dan KPKU'ta dönüştüğü görülmüştür (Tablo 4-13).

Tablo 4-13: p.P281L mutasyonuna sahip izlemde klinik fenotipi değişime uğrayan vakalar ile çalışma grubunda bulunan aynı genotipe sahip vakaların allel 2 mutasyonuna göre ilk tanı/son tanı dağılımları

Allel 2 mutasyonu	İlk Tanı			Son Tanı		
	HHPA (n=3)	HPKU (n=12)	KPKU (n=45)	HHPA (n=3)	HPKU (n=6)	KPKU (n=51)
p.P281L	-	4	21	-	1	24
IVS10-11G>A	-	2	7	-	1	8
p.L48S	-	4	3	-	4	3
p.(Val388GlyfsTer5)	-	-	3	-	-	3
p.R408W	-	-	3	-	-	3
p.(Thr323del)	-	-	2	-	-	2
p.E390G	2	-	-	2	-	-
p.R261Q	-	1	1	-	-	2
p.(Trp120GlyfsTer75)	-	-	1	-	-	1
p.D415N	1	-	-	1	-	-
p.P281L + p.N438D	-	-	1	-	-	1
p.R111X	-	-	1	-	-	1
p.R243Q	-	-	1	-	-	1
p.V399A	-	1	-	-	-	1
Mutasyon yok	-	-	1	-	-	1

HHPA: Hiperfenilalaninemi, HPKU: Hafif fenilketonüri, KPKU: Klasik fenilketonüri,
n: vaka sayısı

p.R261Q mutasyonuna sahip vakalardan tanıları değişenlerin allel2 mutasyonuna göre GPV değerleri, tanı anındaki Phe değerine göre ilk tanıları ve Phe toleransına göre son tanıları Tablo 4-14'te sunulmuştur.

p.P281L mutasyonuna sahip vakalardan tanıları değişenlerin allel2 mutasyonuna göre GPV değerleri, tanı anındaki Phe değerine göre ilk tanıları ve Phe toleransına göre son tanıları Tablo 4-15'te sunulmuştur.

Tablo 4-14: Allel 1 mutasyonu p.R261Q olan gruptaki tanıları değişen vakalar ve Phe değerleri

Allel 2 Mutasyonu	APV1	APV2	GPV	Tahmin edilen fenotip	İlk tanı	Tanı Phe (μmol/L)	Son tanı	Phe toleransı (mg/kg/gün)
p.R261Q	1,70	1,70	1,70	KPKU	HPKU	1056,00	KPKU	8,93
					HPKU	1116,00	KPKU	11,30
					HHPA	451,00	HPKU	24,00
					HHPA	504,00	HPKU	23,00
p.A434D	1,70	3,00	3,00	HPKU	HHPA	480,00	HPKU	27,20
					HHPA	450,00	HPKU	33,00
p.E390G	1,70	6,80	6,80	HHPA	HHPA	516,00	HPKU	20,50
					HHPA	337,00	HPKU	43,00
Mut. Tespit edilemedi	1,70	-	-	KPKU	HHPA	267,00	HPKU	23,20
p.P119S	1,70	6,70	6,70	HHPA	HHPA	300,00	HPKU	35,40

HPKU: Hafif fenilketonüri, KPKU: Klasik fenilketonüri, APV: allelik fenotip değeri, GPV: genotipik fenotip değeri

Tablo 4-15: Allel 1 mutasyonu p.P281L olan gruptaki tanıları değişen vakalar ve Phe değerleri

Allel 2 Mutasyonu	APV1	APV2	GPV	Tahmin edilen fenotip	İlk tanı	Tanı Phe (μmol/L)	Son tanı	Phe toleransı (mg/kg/gün)
p.P281L	0,00	0,00	0,00	KPKU	HPKU	1153,00	KPKU	17,00
					HPKU	768,00	KPKU	18,00
					HPKU	1079,00	KPKU	16,00
IVS10-11G>A	0,00	0,00	0,00	KPKU	HPKU	1086,00	KPKU	18,70
p.R261Q	0,00	1,70	1,70	KPKU	HPKU	990,00	KPKU	11,20
p.V399A	0,00	0,00	0,00	KPKU	HPKU	660,00	KPKU	18,50

HPKU: Hafif fenilketonüri, KPKU: Klasik fenilketonüri, APV: allelik fenotip değeri, GPV: genotipik fenotip değeri

4.3. Beslenme Tedavisinin ve Fenilalanin Toleransının Değerlendirilmesi

Yaşam boyu Phe toleransı: Anne sütü ve tamamlayıcı beslenme uygulaması Tablo 4-16'da gösterilmiştir. Bir yaş öncesinin Phe toleransları, serbest anne sütü alımı nedeniyle değerlendirmeye dahil edilmemiştir.

Tablo 4-16: Anne sütü alma süresi, kesme ve tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanı verileri

Vakaların beslenme özellikleri		Mutasyon	
		p.R261Q	p.P281L
Sadece anne sütü alma süresi (ay)	Ort±SS (n)	2,41 ± 1,82 (29)	3,60 ± 2,28 (29)
	Min-Mak	0,00 – 6,00	10,72 – 33,24
	Medyan	2,00	17,63
Tamamlayıcı besine başlama zamanı (ay)	Ort±SS (n)	6,00 ± 1,70 (14)	6,00 ± 1,40 (15)
	Min-Mak	3,00 – 11,00	4,00 – 7,33
	Medyan	6,00	6,00
Anne sütü kesilme zamanı (ay)	Ort±SS (n)	12,05 ± 7,40 (22)	18,71 ± 5,90 (21)
	Min-Mak	1,00 – 24,00	10,72 – 28,23
	Medyan	11,00	16,87

Ort±SS: ortalama±standart sapma, Min-Mak: minimum-maksimum, n: vaka sayısı

Mutasyonlara göre Phe toleransı değerlendirmesi: p.R261Q ve p.P281L mutasyonu olan vakaların ortalama Phe tolerans değerleri (mg/kg/gün) 1-2 yaş, 2-4 yaş, 4-7 yaş ve 7 yaş ve üzeri dönemlerine göre ayrı ayrı gruplar olarak karşılaştırıldığında iki mutasyon arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). (Tablo 4-17).

Vakaların yaşa göre Phe toleransı değişimi: p.R261Q mutasyonu olan vakaların yaşa göre Phe toleransları ortalaması (mg/kg/gün) ;

- 1-2 yaşa göre 2-4 yaşta %6,9 azalmıştır.
- 2-4 yaşa göre 4-7 yaşta %14,3 azalmıştır.
- 4-7 yaşa göre 7 yaş ve üzeri grupta % 23,2 azalmıştır. 1-2 yaşa göre 7 yaş ve üzeri grupta %39,0 azalmıştır (Tablo 4-17).

p.P281L mutasyonu olan vakaların yaşa göre Phe toleransları ortalaması mg/gün cinsinden;

- 1-2 yaşa göre 2-4 yaşta %16,8 azalmıştır.
- 2-4 yaşa göre 4-7 yaşta %5,8 azalmıştır.,
- 4-7 yaşa göre 7 yaş ve üzeri grupta %20,0 azalmıştır. 1-2 yaşa göre 7 yaş ve üzeri grupta %37,3 azalmıştır (Tablo 4-17).

Klinik fenotipe göre Phe toleransı değerlendirmesi: p.R261Q mutasyonu taşıyan vakalar değerlendirildiğinde; 1-2 yaşı, 2-4 yaşı, 4-7 yaşı ve 7 yaşı ve üzeri grupta Phe toleransı verileri olan vakalar KPKU ve HPKU fenotipinde olduğu görölmüştür. Klinik fenotipe (HPKU, KPKU) göre ortalama Phe toleransı mg/kg/gün cinsinden 1-2 yaşı, 2-4 yaşı, 4-7 yaşı gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark görölmezken, 7 yaşı ve üzeri grupta istatistiksel olarak anlamlı fark görölmüştür ($p < 0,05$) (Tablo 4-17).

p.P281L mutasyonu olan vakalar değerlendirildiğinde; 1-2 yaşı, 2-4 yaşı, 4-7 yaşı ve 7 yaşı ve üzeri grupta Phe toleransı verileri olan vakalar KPKU ve HPKU fenotipinde olduğu görölmüştür. Klinik fenotipe (HPKU, KPKU) göre ortalama Phe toleransı (mg/kg/gün) ölçümleri istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$) (Tablo 4-17).

Vakaların klinik fenotip ve yaşıa göre Phe toleransı değişımi; p.R261Q mutasyonu olan, HPKU fenotipinde vakaların yaşıa göre mg/gün cinsinden Phe toleransları ortalaması mg/gün cinsinden;

- 1-2 yaşıa göre 2-4 yaşıa %0,4 azalmıştır.
- 2-4 yaşıa göre 4-7 yaşıa %11,6 azalmıştır.
- 4-7 yaşıa göre 7 yaşıa üzeri zamanda %19,4 azalmıştır. 1-2 yaşıa göre 7 yaşıa ve üzeri %29,0 azalmıştır.

KPKU fenotipinde vakaların yaşıa göre mg/gün cinsinden Phe toleransları ortalaması;

- 4-7 yaşıa göre 7 yaşıa üzeri zamanda %8,8 azalmıştır (Tablo 4-17).

p.P281L mutasyonu olan, HPKU fenotipinde vakaların yaşıa göre mg/gün cinsinden Phe toleransları;

- 1-2 yaşıa göre 2-4 yaşıa %16,8 azalmıştır.
- 2-4 yaşıa göre 4-7 yaşıa %0,3 artmıştır.
- 4-7 yaşıa göre 7 yaşıa üzeri zamanda %12,7 azalmıştır. 1-2 yaşıa göre 7 yaşıa ve üzeri %27,2 azalmıştır.

KPKU fenotipinde vakaların yaşıa göre mg/gün cinsinden Phe toleransları değişkendir;

- 4-7 yaşıa göre 7 yaşıa üzeri zamanda %4,3 azalmıştır (Tablo 4-17).

Tablo 4-17: p.R261Q mutasyonu ve p.P281L mutasyonu olan vakaların yaş grubuna ve klinik fenotipe göre fenilalanin (Phe) toleransı (mg/kg/gün) değerlendirmesi

Yaş Grupları		Phe Toleransı (mg/kg/gün)							<i>p'</i>	
		p.R261Q				p.P281L				
		Toplam (n)	HPKU(n)	KPKU(n)	p	Toplam (n)	HPKU(n)	KPKU(n)		p
1 – 2 yaş	<i>Ort±SS (n)</i>	29,07 ± 2,37 (3)	29,07 ± 2,37 (3)	-	-	24,26 ± 5,62 (4)	24,26 ± 5,62 (4)	-	-	0,11
	<i>Min-Mak</i>	26,20 – 32,00	26,20 – 32,00	-		16,00 – 31,85	16,00 – 31,85	-		
	<i>Medyan</i>	29,00	29,00	-		24,60	24,60	-		
2 – 4 yaş	<i>Ort±SS (n)</i>	27,07 ± 10,52 (9)	28,95 ± 9,63 (8)	12,00 (1)	0,22	20,18 ± 0,03 (2)	20,18 ± 0,03 (2)	-	-	0,58
	<i>Min-Mak</i>	12,00 – 45,00	17,00 – 45,00	12,00		20,15 – 20,20	20,15 – 20,20	-		
	<i>Medyan</i>	24,80	25,40	12,00		20,18	20,18	-		
4 – 7 yaş	<i>Ort±SS (n)</i>	23,19 ± 7,10 (8)	25,60 ± 6,52 (6)	15,95 ± 2,05 (2)	0,14	19,00 ± 4,67 (4)	20,23 ± 4,79 (3)	15,30 (1)	0,50	0,46
	<i>Min-Mak</i>	13,90 – 35,40	15,70 – 35,40	13,90 – 18,00		15,30 – 27,00	16,50 – 27,00	15,30		
	<i>Medyan</i>	22,75	32,00	15,95		16,85	17,20	15,30		
≥ 7 yaş	<i>Ort±SS (n)</i>	17,73 ± 6,08 (21)	20,64 ± 6,20 (11)	14,54 ± 4,00 (10)	0,049*	15,50 ± 3,08 (16)	17,66 ± 2,36 (3)	14,64 ± 2,94 (13)	0,14	0,32
	<i>Min-Mak</i>	8,00 – 30,50	13,00 – 30,50	8 – 20,00		8,00 – 21,00	15,97 – 21,00	8,00 – 19,00		
	<i>Medyan</i>	16,10	22,00	15,40		15,50	16,00	15,00		

Mann Whitney U' Testi p<0,05, Ort±SS: ortalama±standart sapma, Min-Mak: minimum-maksimum, HPKU: Hafif fenilketonüri, KPKU: Klasik fenilketonüri, n: vaka sayısı, p': toplam vakaların p değeri

Güncel Besin Tüketim Kaydı Değerlendirmesi: p.R261Q mutasyonlu vakalarla p.P281L mutasyonu olan vakalar arasında;

- Alınan toplam protein ($p=0,63$) ve doğal protein miktarında ($p=0,21$) istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$).
- Son kantitatif Phe ($p=0,87$) ölçümü ve mg/kg/gün cinsinden Phe toleransları ($p=0,19$) sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$).
- Phe içermeyen formuladan alınan protein miktarı ($p= 0,01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 4-18).

KPKU fenotipindeki iki mutasyon grubu ele alındığında, Phe toleransları ve diğer BTK verilerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olan bir değer izlenmemiştir (Tablo 4-19).

Tablo 4-18: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu vakaların üç günlük besin tüketim kaydı verileri

		Mutasyon		<i>p</i>
		p.R261Q (n=10)	p.P281L (n=6)	
Total protein alımı (g/gün)	<i>Ort±SS</i>	45,95 ± 8,55	43,03 ± 5,50	0,63
	<i>Min-Mak</i>	32,70 – 58,00	31,00 – 47,00	
	<i>Medyan</i>	45,40	45,50	
Doğal protein alımı (g/gün)	<i>Ort±SS</i>	36,87 ± 15,93	22,37 ± 5,67	0,21
	<i>Min-Mak</i>	10,80 – 58,00	10,00 – 26,00	
	<i>Medyan</i>	37,10	25,25	
Fenilalanin toleransı (mg/kg/gün)	<i>Ort±SS</i>	31,01 ± 13,84	19,51 ± 1,27	0,19
	<i>Min-Mak</i>	9,30 – 52,40	18,3 – 21,80	
	<i>Medyan</i>	29,75	19,30	
Fenilalanin içermeyen formüladan protein alımı (g/gün)	<i>Ort±SS</i>	9,08 ± 8,63	20,67 ± 0,47	0,01*
	<i>Min-Mak</i>	0,00 – 21,90	20,00 – 21,00	
	<i>Medyan</i>	8,25	21,00	
Alınan toplam enerji (kcal/gün)	<i>Ort±SS</i>	1649,30 ± 362,37	1885,33 ± 203,86	0,26
	<i>Min-Mak</i>	1157,00 – 2278,00	1510,00 – 2122,00	
	<i>Medyan</i>	1592,00	1930,00	
Enerjinin yağ yüzdesi (%)	<i>Ort±SS</i>	37,17 ± 5,95	42,95 ± 13,45	0,87
	<i>Min-Mak</i>	24,00 – 44,00	32,50 – 72,00	
	<i>Medyan</i>	38,00	37,75	
Enerjinin karbonhidrat yüzdesi (%)	<i>Ort±SS</i>	50,00 ± 7,11	52,28 ± 4,87	0,45
	<i>Min-Mak</i>	41,30 – 63,70	45,00 – 58,20	
	<i>Medyan</i>	47,65	53,00	
Enerjinin protein yüzdesi (%)	<i>Ort±SS</i>	12,90 ± 3,32	17,43 ± 15,98	0,59
	<i>Min-Mak</i>	7,70 – 18,70	8,00 – 53,00	
	<i>Medyan</i>	13,15	11,00	
Son kan fenilalanin düzeyi (μmol/L)	<i>Ort±SS</i>	612,70 ± 305,75	674,83 ± 239,89	0,87
	<i>Min-Mak</i>	206,00 – 1188,00	489,00 – 1092,00	
	<i>Medyan</i>	624,50	519,50	

Mann Whitney U' Testi $p < 0,05$, Ort±SS: ortalama±standart sapma, Min-Mak: minimum-maksimum , n: vaka sayısı

Tablo 4-19: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu klasik fenilketonüri vakalarının üç günlük besin tüketim kaydı verileri

		KPKU		p
		p.R261Q (n=3)	p.P281L (n=5)	
Total protein alımı (g/gün)	<i>Ort±SS</i>	38,20 ± 4,20	43,00 ± 6,02	0,23
	<i>Min-Mak</i>	32,70 – 42,90	31,00 – 47,00	
	<i>Medyan</i>	39,00	45,50	
Doğal protein alımı (g/gün)	<i>Ort±SS</i>	18,90 ± 5,73	22,40 ± 6,21	0,23
	<i>Min-Mak</i>	10,80 – 23,00	10,00 – 26,00	
	<i>Medyan</i>	22,90	25,50	
Fenilalanin toleransı (mg/kg/gün)	<i>Ort±SS</i>	16,40 ± 6,14	19,06 ± 0,68	0,73
	<i>Min-Mak</i>	9,30 – 20,00	18,3 – 20,00	
	<i>Medyan</i>	19,95	19,20	
Fenilalanin içermeyen formuladan protein alımı (g/gün)	<i>Ort±SS</i>	19,30 ± 2,46	20,60 ± 0,49	0,75
	<i>Min-Mak</i>	16,00 – 21,90	20,00 – 21,00	
	<i>Medyan</i>	20,00	21,00	
Alınan toplam enerji (kcal/gün)	<i>Ort±SS</i>	1843,33 ± 491,03	1911,00 ± 214,29	0,79
	<i>Min-Mak</i>	1157,00 – 2278,00	1510,00 – 2122,00	
	<i>Medyan</i>	2095,00	1945,00	
Enerjinin yağ yüzdesi (%)	<i>Ort±SS</i>	38,80 ± 5,27	37,14 ± 3,82	0,68
	<i>Min-Mak</i>	31,40 – 43,30	32,50 – 42,70	
	<i>Medyan</i>	41,70	35,00	
Enerjinin karbonhidrat yüzdesi (%)	<i>Ort±SS</i>	49,57 ± 8,23	52,54 ± 5,30	0,42
	<i>Min-Mak</i>	41,30 – 60,80	45,00 – 58,20	
	<i>Medyan</i>	46,60	55,00	
Enerjinin protein yüzdesi (%)	<i>Ort±SS</i>	11,53 ± 2,98	10,32 ± 1,63	0,84
	<i>Min-Mak</i>	7,80 – 15,10	8,00 – 12,30	
	<i>Medyan</i>	11,70	10,00	
Son kan fenilalanin düzeyi (µmol/L)	<i>Ort±SS</i>	981,00 ± 198,11	706,80 ± 250,85	0,31
	<i>Min-Mak</i>	714,00 – 1188,00	489,00 – 1092,00	
	<i>Medyan</i>	1041,00	524,00	

Mann Whitney U' Testi $p < 0,05$, Ort±SS: ortalama±standart sapma, Min-Mak: minimum-maksimum KPKU: Klasik fenilketonüri, n: vaka sayısı

4.4. Vakaların Son Durum Değerlendirmesi

Vakaların son başvuru Phe, Tyr ve Phe/Tyr değerleri mutasyonlara göre Tablo 4-20’te verilmiştir. p.R261Q mutasyonu içeren vakaların ortalama son başvuru Phe değerleri ortalaması $663,44 \pm 340,74$ $\mu\text{mol/L}$ iken p.P281L mutasyonu olan vakaların ortalama Phe ölçümleri ortalaması $811,76 \pm 425,43$ $\mu\text{mol/L}$ ’dir (Tablo 4-20).

Tablo 4-20: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu vakaların son başvuru fenilalanin, tirozin verileri

Son başvuru özellikleri	Mutasyon		
		p.R261Q	p.P281L
Fenilalanin (μmol/L) Toplam	Ort±SS (n)	663,44 ± 340,74 (48)	811,76 ± 425,43 (41)
	Min-Mak	187,00 – 1644,00	129,00 – 2158,00
	Medyan	621,00	788,00
Tirozin (μmol/L) Toplam	Ort±SS (n)	69,81 ± 23,32 (48)	62,07 ± 30,95 (41)
	Min-Mak	29,00 – 134,00	20,00 – 165,00
	Medyan	70,00	59,00
Fenilalanin/Tirozin Toplam	Ort±SS (n)	10,17 ± 5,41 (48)	14,55 ± 8,27 (41)
	Min-Mak	2,67 – 25,63	2,93 – 40,15
	Medyan	10,29	12,35

Ort $\pm$ SS: ortalama $\pm$ standart sapma, Min-Mak: minimum-maksimum, n: vaka sayısı

Cinsiyete göre antropometrik değerlendirme; p.R261Q ve p.P281L mutasyonu olan vakaların cinsiyetine göre son başvuruadaki karşılaştırması 18 yaş ve üzerinde olan vakalar için vücut kitle indeksi (VKİ), 18 yaşın altında olan vakalar için persentiller esas alınarak yapılmıştır (Tablo 4-21).

p.R261Q mutasyonu olan vakaların (n=56) 27’si kız, 29’u erkektir. Kızlarda 18 yaş ve üstü olan 11 kişinin 4’ü VKİ’ye göre ($18,5-24,9\text{kg/ m}^2$) ideal kiloda, 3’ü ideal kilo üstünde ($25 - 29, 9\text{ kg/m}^2$), 3’ü obez ($30 - 39, 9\text{ kg/m}^2$), 1’i ise morbid obezdir ($>40\text{ kg/m}^2$). Morbid obez olan vakanın genotipi p.R155H/p.R261Q’dur, geç tanı KPKU tanılı vaka nöromotor retarde olarak takiptedir. 18 yaş altı vakalarda ise 16 kişinin 1’inin kilosu 97 persentilin üzerindedir. Bu vaka p.E178G/R261Q mutasyonlarına sahip, %75 BH4 yanıtıllığı olan, HHPA tanısı ile takipli Down sendromu olan hastadır (Tablo 4-21).

p.P281L mutasyonu olan vakaların (n=50) 23'ü kız, 27'si erkektir. Kızlarda 18 yaş ve üstü olan 10 kişinin 4'ü VKİ'ye göre ideal kiloda (18,5-24,9kg/ m²), 2'si ideal kilo üstü (25 - 29, 9 kg/m²), 2'si obezdir (30 - 39,9 kg/m²). 18 yaş altı vakalarda ise 13 kişiden 1'inin kilosu 97 persentilin üzerindedir, Bu vaka KPKU fenotipinde, p.R261Q/P281L genotipiyle her iki mutasyon grubuna da katılan vakalardan biridir (Tablo 4-21).

Tablo 4-21: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu kız vakaların son başvuru vücut kitle indeksi, kilo ve boy persentilleri

Yaş-Cinsiyet	VKİ, Kilo-Boy Persentilleri	Mutasyon	
		p.R261Q (n=27)	p.P281L (n=23)
≥ 18 yaş kızlarda VKİ	<i>İdeal kilo altı (<18, 5 kg/m²)</i>	0/11	2/10
	<i>İdeal kilo (18,5 - 24, 9 kg/m²)</i>	4/11	4/10
	<i>İdeal kilo üstü (25 - 29, 9 kg/m²)</i>	3/11	2/10
	<i>Obez (30 - 39, 9 kg/m²)</i>	3/11	2/10
	<i>Morbid obez (>40 kg/m²)</i>	1/11	0/10
< 18 yaş kızlarda kilo persentili	< 3	0/16	0/13
	3-10	0/16	2/13
	10-25	2/16	0/13
	25-50	5/16	5/13
	50-75	2/16	3/13
	75-90	4/16	0/13
	90-97	2/16	2/13
	>97	1/16	1/13
< 18 yaş kızlarda boy persentili	< 3	0/16	1/13
	3-10	2/16	1/13
	10-25	2/16	6/13
	25-50	7/16	1/13
	50-75	2/16	1/13
	75-90	0/16	2/13
	90-97	2/16	1/13
	>97	1/16	0/13

VKİ: Vücut kitle indeksi, n: vaka sayısı

p.R261Q mutasyonlu erkek vakaların (n=29) antropometrik verilerine göre; 18 yaş ve üstü 14 vakanın 9'u ideal kiloda (18,5-24,9kg/ m²), 1'i ideal kilo üstü (25-29,9 kg/m²), 4'ü obezdir (30-39,9 kg/m²). 18 yaş altındaki 15 kişiden 3'ünün kilosu 90-97.

persentiller arasındadır. 15 kişiden 1'inin kilo persentili 3. persentilden küçüktür; p.R261Q homozigot genotiptedir (Tablo 4-22).

p.P281L mutasyonu olan erkeklerde (n=27) 18 yaş ve üstü vakaların VKİ değerlendirmesinde; 11 vakanın 6'sı ideal kiloda (18,5-24,9kg/ m²), 1'i ideal kilo üstü (25-29,9kg/m²), 4'ü obezdir (30-39,9 kg/m²). 18 yaş altındaki 16 erkekten 1'inin kilosu 97. persentilin üzerindedir. Bu vaka KPKU tanısıyla takipli p.P281L homozigot genotipli BH4 yanıtı bir vakadır. 4 vakanın ise boyu 97. persentilin üzerindedir, genotipleri sırasıyla; 2'si p.P281L homozigot, p.P281L/D415N, p.P281L/R408W şeklindedir (Tablo 4-22).

Tablo 4-22: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu erkek vakaların son başvuru vücut kitle indeksi, kilo ve boy persentilleri

Yaş-Cinsiyet	VKİ, Kilo-Boy Persentilleri	Mutasyon	
		p.R261Q (n=29)	p.p281L (n=27)
≥ 18 yaş erkeklerde VKİ	<i>İdeal kilo altı (<18, 5 kg/m²)</i>	0/14	0/11
	<i>İdeal kilo (18,5 - 24, 9 kg/m²)</i>	9/14	6/11
	<i>İdeal kilo üstü (25 - 29, 9 kg/m²)</i>	1/14	1/11
	<i>Obez (30 - 39, 9 kg/m²)</i>	4/14	4/11
	<i>Morbid obez (>40 kg/m²)</i>	0/14	0/11
< 18 yaş erkek kilo persentili	< 3	1/15	1/16
	3-10	0/15	0/16
	10-25	1/15	3/16
	25-50	4/15	7/16
	50-75	1/15	1/16
	75-90	5/15	1/16
	90-97	3/15	2/16
	>97	0/15	1/16
< 18 yaş erkek boy persentili	< 3	1/15	1/16
	3-10	0/15	0/16
	10-25	3/15	1/16
	25-50	5/15	5/16
	50-75	4/15	1/16
	75-90	2/15	3/16
	90-97	0/15	1/16
	>97	0/15	4/16

VKİ: Vücut kitle indeksi, n: vaka sayısı

Her iki mutasyon karşılaştırıldığında, kız ve erkek cinsiyetteki 18 yaş ve üstü ile 18 yaş altındaki vakaların VKİ, kilo ve boy ortalamaları p.P281L mutasyonu olan grupta p.R261Q mutasyonu olan gruba göre daha düşük olduğu izlenmiştir. Yalnızca 18 yaş altı erkek vakaların boy persentilleri karşılaştırmasında; p.P281L mutasyonu olan grupta p.R261Q mutasyonu olan gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4-23).

Tablo 4-23: p.R261Q ve p.P281L mutasyonlu vakaların son başvuru yaş, kilo ve boy özellikleri

Son başvuru özellikleri		Mutasyon	
		p.R261Q (n=56)	p.P281L (n=50)
≥ 18 yaş kızlarda VKİ	<i>Ort±SS (n)</i>	27,89 ± 7,79 (11)	24,50 ± 5,72 (10)
	<i>Min-Mak</i>	19,56 – 47,37	16,65 – 34,38
	<i>Medyan</i>	26,14	24,39
< 18 yaş kızlarda kilo persentili	<i>Ort±SS (n)</i>	62,56 ± 27,47 (16)	51,23 ± 30,92 (13)
	<i>Min-Mak</i>	12,00 – 100,00	5,00 – 99,00
	<i>Medyan</i>	64,50	43,00
< 18 yaş kızlarda boy persentili	<i>Ort±SS (n)</i>	45,50 ± 30,44 (16)	35,77 ± 31,27 (13)
	<i>Min-Mak</i>	4,00 – 99,00	2,00 – 92,00
	<i>Medyan</i>	40,00	21,00
≥ 18 yaş erkeklerde VKİ	<i>Ort±SS (n)</i>	26,12 ± 6,48 (14)	25,79 ± 5,45 (11)
	<i>Min-Mak</i>	18,73 – 39,51	19,38 – 33,74
	<i>Medyan</i>	23,43	24,10
< 18 yaş erkeklerde kilo persentili	<i>Ort±SS (n)</i>	62,40 ± 30,76 (15)	46,58 ± 31,64 (16)
	<i>Min-Mak</i>	0,00 – 97,00	2,00 – 100,00
	<i>Medyan</i>	78,00	44,50
< 18 yaş erkeklerde boy persentili	<i>Ort±SS (n)</i>	46,87 ± 27,98 (15)	55,44 ± 35,50 (16)
	<i>Min-Mak</i>	0,00 – 90,00	0,00 – 100,00
	<i>Medyan</i>	48,00	50,00

VKİ: Vücut kitle indeksi, Ort±SS: ortalama±standart sapma, Min-Mak: minimum-maksimum, n: vaka sayısı

5. TARTIŞMA

Fenilketonürde beslenme tedavisinin metabolik fenotip ve genotip ile ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada HHPA, HPKU ve KPKU tanılarıyla takip edilen vakaların genotipleri belirlenerek p.R261Q ve/veya p.P281L mutasyonu taşıyan hastaların, fenotipik özellikleri karşılaştırılmış, yaşam boyu ve güncel Phe toleransları değerlendirilmiştir.

Yenidoğan tarama ile tespit edilen HPA vakalarının, tedavi öncesi kantitatif Phe seviyesine göre klinik tanıları belirlenmektedir. PKU vakalarının Phe'den kısıtlı, Tyr'den zengin beslenme tedavileri sırasında izlemlerinde, ayrıca BH4 yanıtı vakaların tanı ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesinde Phe toleransının saptanması önemlidir⁵⁴. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniğinde izlenen 118 PKU vakasında yapılan bu çalışmada; p.R261Q ve p.P281L mutasyonları olan vakalar iki ayrı grupta incelenerek karşılaştırılmıştır.

p.R261Q mutasyonu olan vakaların anne ve baba memleketlerinin en sık Doğu Anadolu Bölgesi (anne: %38,78; baba: %32,65) olduğu belirlenmiştir. p.P281L mutasyonuna sahip vakalar incelendiğinde ise anne ve baba memleketlerinin en sık Karadeniz Bölgesi (anne: %53,33; baba: %50,00) olduğu belirlenmiştir.

Ebeveyn akrabalığını değerlendirirken homozigotluk durumu önem arz etmektedir⁷. p.R261Q homozigot olan vakalara bakıldığında %96 oranında akraba evliliği vardır. p.R261Q mutasyonu heterozigot olan vakalarda akraba evliliğine rastlanmamaktadır. p.P281L mutasyonunda homozigotluk durumunda %88 oranında akraba evliliği görülürken, heterozigotluk durumunda akraba evliliği olduğunu beyan eden olmamıştır. Akraba evliliği olan ailelerde, bölgesel sıklığa baktığımızda p.R261Q homozigot vakalarda %35 oranıyla en sık Doğu Anadolu Bölgesi, p.P281L homozigot vakalarda %30 oranıyla en sık Karadeniz Bölgesi göze çarpmaktadır. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2018 verilerine göre; şu anki eşlerine yönelik yanıt veren kadınların toplamda %24'ü eşleri ile akraba olduklarını beyan etmiştir. Bu beyanın

bölgelere göre dağılımında ise Doğu Anadolu Bölgesi % 61, Karadeniz Bölgesi %39 oranlarıyla başı çekmektedir⁵⁵. Türkiye Aile Yapısı Araştırması (TAYA) 2016 verilerine baktığımızda TNSA ile benzer olarak akraba evliliğinde Türkiye ortalamasının %23 olduğu, Doğu Anadolu Bölgesinde %63,4, Karadeniz Bölgesinde %48,1 olduğu belirtilmektedir⁵⁶.

Türk PKU hasta popülasyonunda p.R261Q mutasyonu vakaların %8,7'sinde, p.P281L mutasyonu %8,1'inde ve en sık mutasyonlar olarak rapor edilmişlerdir⁷. Türk PKU hasta popülasyonunda güncel bir çalışmada p.R261Q mutasyonu %9,1 sıklığında görülmüştür⁵⁷. İran popülasyonunda 1547 PKU vakasında yapılmış olan çalışmada sıklık p.R261Q mutasyonunda %7,6, p.P281L mutasyonunda %6,2 olarak izlenmiş ve sırasıyla en sık 2. ve 3. mutasyonlar olarak belirtilmiştir⁵⁸. Rus popülasyonunda 2579 PKU tanılı hastada yapılmış güncel bir çalışmada; p.R261Q mutasyonu sıklığı %5,3, p.P281L mutasyonu %3,5 olarak saptanmıştır³⁶. İspanya'da 105 HPA vakasında yapılmış bir çalışmada, p.R261Q mutasyon sıklığı %10,5 olarak ifade edilirken, Brezilya'daki bir çalışmada p.R261Q %11,8, p.P281L %3,4 sıklığında görülen mutasyonlar olarak bildirilmiştir^{59,60}. p.R261Q Suriye, İtalya ve Avusturya popülasyonunda da en sık rastlanan mutasyonlar arasında geçmektedir⁶¹⁻⁶³. Tek merkezli Amerika popülasyonu çalışmasında p.R261Q %5,7 ile en sık mutasyonlar arasındadır⁶⁴.

5.1. Tanı, Klinik Fenotip ve Genotip İlişkisi

International Database of Patients and Mutations Causing PKU (BIOPKU) veri tabanında, homozigot p.R261Q mutasyonlu vakalarda klinik fenotipler HPKU %65, KPKU %35 olarak bildirilmiştir²⁸. Çalışmamızda p.R261Q homozigot olan vakaların klinik fenotiplerinin %66,67'si HPKU, %33,33'ü KPKU'dur ve BIOPKU veri tabanı ile çok yakın değerler bulunmuştur. p.R261Q homozigot vakalar APV'ye göre değerlendirildiğinde GPV (APVmax) 1,7 değeriyle KPKU fenotipini işaret etmektedir²⁸. Ancak vakalarımızın % 66,67'si HPKU olarak GPV'ye göre tahmin edilen fenotiple (KPKU) uyum göstermemeleri dikkat çekicidir (Tablo 4-8). Bunun olası sebepleri:

- GPV değeri hesaplanırken in vitro ortamda mutasyonlar oluşturulmuş ve rezidüel enzim aktivitesi ölçülmüştür ancak in vivo olarak metabolizmada çok daha farklı sonuçlar görülebilir.
- Fonksiyonel polimorfizmler (PAH geni veya diğer genlerdeki diğer polimorfik değişimlerin Phe ekspresyon düzeyini etkilemesi),
- Ek varyantların etkisi (Analizde gösterilmemiş olan üçüncü bir varyantın bulunması),
- Epigenetik faktörler (Metilasyon farklılıkları, mikro RNA gibi kodlanmayan RNA'lar gibi) olabilir.

Bu nedenle BIOPKU'da p.R261Q homozigot mutasyonlu vakalar için tahmin edilen fenotip KPKU olarak bildirilmiş olmasına rağmen bizim kohortumuz dahil olmak üzere pek çok çalışmada (BIOPKU) hastaların %65'in üzerinde bir oranla HPKU fenotipinde olduğu görülmüştür. Bu farklılığın nedenleri moleküler düzeyde araştırılmaya açık bir konudur.

BIOPKU veri tabanına kayıtlı, homozigot p.P281L mutasyonu vakaların klinik fenotipleri, %1 HPKU, %99 KPKU olarak bildirilmiştir²⁸. Çalışmamızda 25 tane p.P281L homozigot vaka vardır ve bunların %96'sı KPKU (n=24), %4'ü HPKU (n=1) bulunmuştur. GPV 0 olan bu mutasyon grubunda tahmin edilen fenotip KPKU'dur²⁸. Çalışmamızın klinik fenotip verileri bu mutasyon açısından BIOPKU veritabanı ve GPV değerleri ile uyumludur.

2019 yılında yapılmış güncel bir çalışmada, p.R261Q homozigot vakalarda klinik fenotip HPKU iken p.P281L homozigot olan 3 vakanın fenotipi KPKU'dur⁶⁴. 2006'da yapılan bir çalışmada ise p.R261Q mutasyonuna sahip vakaların KPKU ve HPKU fenotiplerindeyken p.P281L mutasyonuna sahip vakaların tümünün KPKU fenotipinde olduğu belirtilmiştir⁶⁵. Scheller ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, p.R261Q mutasyonundan bahsedilmemiş fakat p.P281L mutasyonu olan 78 vakanın tamamının KPKU olduğu belirtilmiştir⁶⁶. Bu sonuçlar Avrupa'da yapılmış çok merkezli genotip-fenotip çalışılmış bir yayınlara⁶⁷ da örtüşmekte ve çalışmamızın verileri ile de desteklenmektedir.

İtalyanların bir çalışmasında p.R261Q/IVS10-11G>A allelerine sahip bir vaka KPKU fenotipindeyken çalışmamızda bu allelelere sahip 5 vakanın 4'ü KPKU, 1'i HPKU'dur. p.P281L/ IVS10-11G>A allelerine sahip bir vaka KPKU fenotipindeyken çalışmamızda bu allelelere sahip 9 vakanın 8'i KPKU, 1'i HPKU'dur⁶⁸. Her iki çalışmada da gen gruplarının fenotipik ve genotipik özellikleri uyum içindedir. Çalışmamızdaki vaka sayılarının daha fazla olması, diğer fenotiplerin daha düşük oranlarda gözlenmesinin nedeni olarak açıklanabilir.

Rajabi ve ark. p.R261Q varyantının, homozigot durumda HPKU fenotipiyle ilişkili olduğunu belirtmiştir⁶⁴. Bizim çalışmamızda ise p.R261Q varyantının homozigot durumda HPKU ve KPKU fenotipinde olduğu gözlenmiştir. Aradaki bu farklılığın diğer çalışmadaki kısıtlı vaka sayısından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda bu genotipte 24 vaka mevcuttur.

İspanya'da yapılan bir çalışmada, iyi bir genotip-fenotip korelasyonu gözlenmesine rağmen, aynı genotipe sahip bazı hastalar için kesin bir korelasyon olmadığı belirtilmiş ve örnek olarak p.I65T/p.R261Q veya p.R261Q/IVS10-11G>A genotiplerine sahip hastalar verilmiştir. Bu mutasyonların KPKU veya HPKU'ya neden olduğu vurgulanmıştır⁵⁹. Çalışmamızda bu bulgularla uyumlu olarak p.R261Q/IVS10-11G>A genotiplerine sahip 5 vakanın 4'ünün KPKU, 1'inin HPKU olduğu rapor edilmiştir.

Yenidoğanda 24 saatlik tetrahidrobiopterin (BH4) yükleme testine yanıtılık değerlendirilmesi: p.R261Q mutasyonuna sahip vakalardan yenidoğan döneminde 24 saatlik BH4 yanıtılığı verileri olan toplam 43 vakanın %34,88 (n=15)'i BH4 yanıtılı saptanmıştır. BH4 yanıtılı olan vakaların %60'ı homozigottur (Tablo 4-12). Bileşik heterozigot olan vakalarda BH4 yanıtılığı olan varyantlar; p.E390G, IVS10-11G>A, p.I306V'dir. p.R261Q/p.E390G heterozigot olan 3 vakanın BH4 yanıtılılıkları sırasıyla %87, %81, %65'tir. IVS10-11G>A, p.I306V heterozigot olan vakaların BH4 yanıtılılığı sırasıyla %44,5, %40'tır.

Bir çalışmada PAH aktivitesi ile ilgili olarak p.R261Q mutasyonunun BH4 yanıtılılığı %30 olarak bildirilmiştir⁶⁹. Meksika'da yapılmış çalışmada ise PAH aktivitesi

p.R261Q varyantında %44 olarak belirtilmiştir⁷⁰. Özellikle Meksika’da yapılmış olan çalışmanın verilerinin bizim çalışmamızın verilerine çok benzer olduğu gözlenmiştir.

İtalyanlar tarafından yapılmış bir çalışmada, 21 HPA vakası genotipi ile fenotipi arasındaki ilişki bakımından incelenmiştir. p.R261Q/p.E390G mutasyonları olan bir vakanın BH4 yanıtı olduğu bildirilmiştir⁶⁸. Benzer bir çalışmada p.R261Q/p.E390G mutasyonları olan üç vaka bulunmaktadır. Bu vakalara 24 saatlik BH4 yükleme testi uygulanmış, kan Phe düzeylerinde %65, %81 ve %87 düşüş ile BH4 yanıtı bulunmuştur⁵³. Bizim çalışmamızda da aynı mutasyonlara sahip vakaların değerlendirmesi bu verilere paralel olarak izlenmiştir.

2007 yılında Türkiye’de yapılmış bir çalışmada, p.R261Q mutasyonu homozigot olan 4 hastaya tek doz BH4 yükleme testi uygulanmış ve 4 hastadan 3’ü BH4’e yanıtızsken, 1 vaka yanıtılıdır. Bir allelde bu mutasyonu taşıyan diğer 4 hastaya BH4 yükleme testi uygulanmış (diğer alleldeki mutasyon bilinmiyor) ve hepsi BH4’e yanıt vermiştir. P.R261Q mutasyonunun BH4’e yanıtı allelik kombinasyona bağlı olduğu düşünülmüştür⁷¹. Çalışmamızda vardığımız sonuçlar da bu düşünceyi destekler niteliktedir.

Muntau ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çalışmamızla ortak mutasyonlar p.R261Q/p.R408W, p.L48S/p.P281L ve p.P281L homozigottur. Vakaların 3’ü de KPKU fenotipinde ve BH4 yanıtızsır⁷². Bizim çalışmamızda p.R261Q/p.R408W genotipindeki 3 vakanın, p.L48S/p.P281L genotipinde olan 6 vakanın, p.P281L homozigot olan 18 vakanın BH4 yanıtıllığı yoktur. Bu sonuçlar birbiriyle uyumludur.

İspanya’da yapılmış bir çalışmada, p.R261Q/IVS10-11G>A mutasyonuna sahip vakaların BH4 yanıtıllıkları sırasıyla %22,7, %18,9, %24 olarak açıklanmıştır⁵⁹. Bu değerler %30’un altında olduğu için yanıtızs olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda ise p.R261Q/IVS10-11G>A mutasyonuna sahip vakaların yanıtıllıkları sırasıyla %14,4, %18, %44,5’tir. Üç vakanın 2’si BH4 yanıtızs olup diğer çalışma ile uyumludur.

2003 yılında Almanya’da yapılmış 10 vakalık bir çalışmada p.L48S/p.R261Q olan bir vakanın BH4 yanıtıllığı %40 olarak açıklanmıştır⁷³. Bizim çalışmamızda aynı

genotipte 5 vaka vardır be hepsi BH4 yanıtıdır. Bu farklılığın nedeni, bizim çalışmamızdaki vakaların sayısının diğer çalışmadan fazla olması ve klinik fenotiplerin farklı olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir.

Truzo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, p.P281L/IVS10-11G>A genotipindeki 2 vaka, p.R261Q/p.P281L genotipindeki 1 vaka BH4 yanıtı olarak belirtilmiştir⁷⁴. Bizim çalışmamızdaki p.P281L/IVS10-11G>A genotipindeki 7 vakanın 5'i ve p.R261Q/p.P281L genotipindeki 1 vaka BH4 yanıtıdır. Veriler çalışmamızın verileri ile örtüşmektedir.

2009 yılında Hırvatistan'da yapılmış bir çalışmada p.R408W/p.R261Q genotipindeki 2 vakanın da BH4 yanıtı yoktur⁷⁵. Çalışmamızda da bu verilerle uyumlu olarak p.R408W/p.R261Q genotipindeki bir vakanın BH4 yanıtı yoktur.

Sırbistan' da 61 vaka ile yapılmış bir çalışmada, p.L48S/p.R261Q genotipinde olan 2 vakanın BH4 yanıtı %30'dur. p.P281L homozigot olan bir vakanın BH4 yanıtı yoktur⁷⁶. Bu verilerle uyumlu olarak bizim çalışmamızda, p.L48S/p.P281L genotipinde olan 6 vakanın ve p.P281L homozigot olan 18 vakanın BH4 yanıtı yoktur.

p.R261Q mutasyonuna sahip vakaların ilk tanı ve son tanıları karşılaştırıldığında tanıları değişen 11 vaka olduğu görülmüştür. Bunlar; p.R261Q homozigot ve p.P281L, p.L48S, p.E390G, p.A434D, p.P119S allel 2 mutasyon gruplarındandır. Bu değişimleri allel 2 mutasyonlarına göre incelendiğinde (Tablo 4-12):

- p.R261Q homozigot olan 4 vakanın 2'si HHPA'dan HPKU'ya, 2'si HPKU'dan KPKU'ya dönüşmüştür. GPV'ye göre tahmin edilen fenotip bu mutasyonda KPKU'dur ve 2 vakanın son tanısı ile uyumludur.
- p.R261Q/p.P281L olan 1 vaka HPKU'dan KPKU'ya dönüşmüştür ve son tanı GPV'ye göre tahmin edilen fenotip ile uyumludur.
- p.R261Q/p.E390G olan 3 vaka HHPA'dan HPKU'ya dönüşmüştür ve ilk tanıları GPV'ye göre tahmin edilen fenotip ile uyumludur.
- p.R261Q/p.A434D olan 1 vaka HHPA'dan HPKU'ya dönüşmüştür ve GPV'ye göre tahmin edilen fenotip ile uyumludur.

- p.R261Q/p.P119S olan 1 vaka HHPA'dan HPKU'ya dönüşmüştür ve son tanı GPV'ye göre tahmin edilen fenotip ile uyumludur.
- Allel 2 mutasyonu olmayan 1 vaka da HHPA'dan HPKU'ya dönüşmüştür, GPV'ye göre tahmin edilen fenotip KPKU'dur, uyumsuzluğun nedeninin vakanın tek mutasyona sahip olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

p.P281L mutasyonuna sahip vakaların ilk tanı ve son tanıları karşılaştırıldığında ise tanısı değişen 6 vaka olduğu görülmüştür. Bunlar; p.P281L homozigot olan 3 vaka, p.R261Q, IVS10_11G>A, p.V399A olan 1'er vaka allel 2 mutasyonlarına göre incelendiğinde, 6 vakanın da HPKU'dan KPKU'ta dönüştüğü görülmüştür (Tablo 4-13). Tüm vakaların GPV'lerine göre tahmin edilen fenotipleri ile son tanıların uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

p.R261Q, p.P281L, p.E390G, p.A434D, p.P119S, IVS10_11G>A, p.V399A varyantları klinik fenotipin değişim göstermesi açısından dikkat edilmesi gereken varyantlardır. Genotipe dayalı tahminler büyük oranda tutarlı olmakla birlikte, düşük oranda da olsa tahmin dışı klinikler ortaya çıkabilmektedir.

Hastaların moleküler tanıların sağlanması ve etken mutasyonların bilinmesi, ilk tanı anındaki fenotipin değişebileceği ve değişirse hangi klinik fenotipe evrilebileceği hakkında klinisyene fikir verebilir. Hastalığın seyri sırasında genotipe göre tahmin edilen fenotip yol gösterici olmaktadır. Mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan farklı genotipteki PKU hastalarının metabolik fenotipleri arasında çeşitli korelasyonların arandığı birçok çalışma mevcuttur²⁵. DNA metilasyonu gibi epigenetik faktörler, proteinlerin stabilitesinde rol oynayan elemanlar (şaperon ve proteolitik enzimler) ve pozitif ya da negatif interallelik komplemanlar da fenotipi değiştirmede rol oynayabilmektedir²⁶. Genotip ve fenotip korelasyonunun araştırıldığı bir çalışmada, korelasyon olmayan vakalar araştırılmış ve bu vakalarda mevcut mutasyonlara ek varyantların olduğu gösterilmiştir⁷⁷.

5.2. Beslenme Tedavisinin ve Fenilalanin Toleransının Değerlendirilmesi

Mutasyonlara göre Phe toleransı değerlendirmesi: Phe toleransı ile ilgili yapılmış bir çalışmada 2, 3, 5 yaş Phe toleransı ile 10 yaş Phe toleransı arasında

korelasyon olduğu saptanmıştır⁷⁸. Çalışmamızda ise p.R261Q mutasyonu olan ve p.P281L mutasyonu olan vakaların ortalama Phe tolerans değerlerini (mg/kg/gün) 1-2 yaş, 2-4 yaş, 4-7 yaş ve 7 yaş ve üzeri dönemlerine göre ayrı ayrı gruplar olarak karşılaştırdığımızda iki mutasyon arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 4-17). p.R261Q mutasyonlu vakaların yaşa göre Phe toleransları (mg/kg/gün) 1-2 yaşa göre 7 yaş ve üzeri grupta %39,0 azalmıştır. p.P281L mutasyonlu vakaların yaşa göre Phe toleransları mg/kg/gün cinsinden 1-2 yaşa göre 7 yaş ve üzeri grupta %37,3 azalmıştır (Tablo 4-17).

Literatürde p.R261Q/p.E390G mutasyonlarına sahip bir vaka 8 aylıkken Phe'den kısıtlı beslenme tedavisindedir ve Phe toleransı 33 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir⁶⁸. Çalışmamızda p.R261Q/p.E390G mutasyonlarına sahip üç vakanın ortalama Phe toleransı 1-2 yaşta 32 mg/kg/gün, 2-4 yaşta 41 mg/kg/gün, 4-7 yaşta 35,4 mg/kg/gün, 7 yaş üzeri 31,7 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir. Bu vakaların güncel üç günlük BTK sonucuna göre Phe toleransları ise ortalama 31,3 mg/kg/gün'dür. Bizim çalışmamızdaki 1-2 yaş grubu Phe toleransı ile diğer çalışmadaki 8 aylıkken bakılmış olan Phe toleransı karşılaştırıldığında değerler benzer bulunmaktadır. Farklı olarak bizim çalışmamızda yaşam boyu Phe toleransı değerlendirilmiştir.

Bardelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, p.P281L/IVS10-11G>A mutasyonuna sahip bir vakanın Phe toleransı <20mg/kg/gün olarak açıklanmışken bizim çalışmamızda p.P281L/IVS10-11G>A mutasyonuna sahip bir vakanın Phe toleransı, bu çalışmadaki veriyle uyumlu tespit edilmiş olup ortalama 18,70 mg/kg/gün'dür⁶⁸ (Tablo 4-15).

Güncel Besin Tüketim Kaydı Değerlendirmesi: p.R261Q mutasyonu olan vakalarla p.P281L olan vakalar arasında alınan toplam protein alımında ($p=0,63$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Phe toleransları (mg/kg/gün) ($p=0,19$) arasında ve alınan doğal protein ($p=0,21$) miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Mutasyonlara göre Phe içermeyen formuladan alınan protein ölçümleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmüştür ($p=0,01$). (Tablo 4-18).

Kliniğimizde Phe toleransı ile ilgili yapılmış başka bir çalışmada p.E390G ve p.A300S mutasyonu olan vakalar çalışılmış, her iki mutasyon grubu kendi içinde zigoziteye göre karşılaştırılmıştır. Güncel BTK değerlendirmesinde her iki grupta da Phe toleransı (mg/kg/gün) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir⁵³. Kliniğimizde yapılmış başka bir çalışmada ise p.L48S mutasyonuna sahip vakaların Phe toleransları çalışılmıştır; güncel BTK değerlendirmesinde zigoziteye göre Phe toleransı (mg/kg/gün) karşılaştırmasında p.L48S homozigot vakaların kilogram başına Phe toleransları heterozigot vakalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Klinik fenotipe göre karşılaştırıldığında HPKU fenotipindeki vakaların Phe toleransları (mg/kg/gün) KPKU fenotipindekilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır⁴⁸. Çalışmamızda, bu çalışmalardaki mutasyonların dışındaki mutasyon gruplarıyla çalışılmıştır. p.R261Q mutasyonuna sahip vakalar p.P281L mutasyonuna sahip vakalarla karşılaştırıldığında güncel BTK'larındaki Phe toleransları (mg/kg/gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4-18). Klinik fenotip (KPKU) sabit tutularak farklı mutasyonlardaki güncel BTK verileri incelenmiş ve Phe toleransları (mg/kg/gün) arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir (Tablo 4-19).

Çalışmamız, tüm tartışma boyunca değinilen çalışmalarla karşılaştırıldığında ayrıntılı veriler genel olarak tutarlı sonuçlar göstermiştir. Çalışmamızın ayırt edici özelliği, yaşam boyu Phe toleransının araştırılmasıdır. Periyodik Phe tolerans verilerini paylaşan yayınlar olsa da, literatürdeki diğer çalışmalarda özellikle yaşam boyu Phe tolerans verilerine odaklanmış olan başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Literatüre göre Phe toleransı ile ilgili yapılmış çalışmalar bağlamında çalışmamız, vaka sayısının fazla olması ve hastaların izlem sürelerinin uzun olması bakımından güçlüdür. Ayrıca çalışmamızda Türkiye'nin hemen her bölgesinden hastaların bulunması açısından incelenen mutasyonların sonuçlarının Türkiye genelini yansıttığı sonucuna varılabilir. Bu çalışmada genetik ile diyeti korele edilmiş ve iki mutasyon grubu bir çok yönden ele alınmıştır. Detaylanmış veri analizlerinin olması da çalışmanın güçlü yönlerinden biridir.

Hastalarla ilgili bilgilere ulaşırken arşivleme ile ilgili yaşanan sıkıntı ve bilgi eksiklikleri ise çalışmanın zayıf yönüdür. Geriye dönük olarak inceleme yapıldığı için dosyalarda bazı ulaşılamayan bilgiler olmuştur. Bu sebeple değerlendirmeler ulaşılabilen veriler üzerinden yapılmıştır. Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır. Benzer çalışmaların çok merkezli yürütülmesi, çok sayıda hasta ile gerçekleştirilerek konuyla ilgili sorunların tespiti ve çözüm önerilerinin geliştirilmesi için katkıda bulunabilir.



6. SONUÇ

1. p.R261Q mutasyonu taşıyan vakaların son klinik tanıya göre fenotipleri HHPA %16,67 (n=10), HPKU %46,67 (n=28) ve KPKU vakası %36,66 (n=22) oranındadır (Tablo 4-7).
2. p.P281L mutasyonu taşıyan vakaların son klinik tanıya göre fenotipleri HHPA %5,00 (n=3), HPKU %10,00 (n=6) ve KPKU %85,00 (n=51) oranındadır (Tablo 4-7).
3. p.R261Q mutasyonunu taşıyan vakaların ebeveynleri arasındaki akrabalık oranı %43,64'tür. p.P281L mutasyonu bulunan vakaların ebeveynleri arasındaki akrabalık oranı %39,58'dir (Tablo 4-4).
4. p.R261Q mutasyonuna sahip vakaların anne ve baba memleketlerinin en sık Doğu Anadolu Bölgesi ve p.P281L mutasyonuna sahip vakaların anne ve baba memleketlerinin en sık Karadeniz Bölgesi olduğu belirlenmiştir (Tablo 4-5 ve Şekil 4-2).
5. Bu çalışmada herhangi bir allelinde p.R261Q mutasyonu bulunan ve 24 saatlik tek doz BH4 yükleme testi (20 mg/kg) uygulanan vakaların %34,88'i (n=15) BH4 *yanıtlı* bulunmuştur. p.P281L mutasyonuna sahip vakaların BH4 yanıtlılık durumu ise *yanıtlı* %9,09 (n=4), *yanıtsız* %90,91 (n=40) oranındadır (Tablo 4-10).
6. BIOPKU veri tabanında, homozigot p.R261Q mutasyonu olan vakalarda klinik fenotipler HPKU %65 ve KPKU %35 olarak bildirilmiştir²⁸. Çalışmamızda p.R261Q homozigot olan vakaların klinik fenotiplerinin %66,67'si HPKU, %33,33'ü KPKU'dur ve BIOPKU veri tabanıyla çok yakın değerler bulunmuştur. p.R261Q homozigot vakalar APV'ye göre değerlendirildiğinde GPV(APVmax) 1,7 değeriyle KPKU fenotipini işaret etmektedir²⁸. Ancak vakalarımızın % 66,67'si HPKU olarak GPV'ye göre tahmin edilen fenotiple (KPKU) uyum göstermemeleri dikkat çekicidir (Tablo 4-8).
7. BIOPKU veri tabanına kayıtlı, homozigot p.P281L mutasyonu vakaların klinik

fenotipleri, %1 HPKU, %99 KPKU olarak bildirilmiştir²⁸. Çalışmamızda 25 tane p.P281L homozigot vaka vardır ve bunların %96'sı KPKU (n=24), %4'ü HPKU (n=1) şeklindedir. GPV 0 olan bu mutasyon grubunda tahmin edilen fenotip KPKU'dur²⁸. Çalışmamızın klinik fenotip verileri bu mutasyon açısından BIOPKU veritabanı ve APV değerleri ile uyumludur.

8. p.R261Q mutasyonuna sahip vakalardan, HHPA tanısından HPKU'ya dönüşen 8, HPKU'dan KPKU'ya dönüşen 3 vaka vardır. p.P281L mutasyonuna sahip vakaların ilk tanı ve son tanıları karşılaştırıldığında ise tanısı değişen 6 vaka olduğu ve HPKU'dan KPKU'ya dönüştüğü görülmüştür (Tablo 4-12, 4-13). Bu vakaların son tanıları GPV değerleri ile uyumlu bulunmuştur.
9. p.R261Q, p.P281L, p.E390G, p.A434D, p.P119S, IVS10_11G>A, p.V399A varyantları klinik fenotipin izlemde değişim göstermesi açısından dikkat edilmesi gereken varyantlardır. Genotipe dayalı tahminler büyük oranda tutarlı olmakla birlikte, düşük oranda da olsa tahmin dışı klinikler ortaya çıkabilmektedir (Tablo 4-14, 4-15).
10. Bazı vakaların tedavi öncesi Phe değerine göre yapılan ilk tanısı ile izlemde belirlenen son tanısı arasında fark olması; yenidoğan tarama ile tanı alan vakaların izlem sırasında klinik fenotiplerinin değişebileceğinin göz önünde bulundurulması tedavi yaklaşımı açısından önemlidir.
11. p.R261Q mutasyonu bulunan vakaların Phe tolerans (mg/kg/gün) değişimi, en küçük yaş grubuna (1-2 yaş) göre en büyük yaş grubunda (7 yaş üzeri) %39,00 azalma gösterirken, p.P281L mutasyonunda, en küçük yaş grubuna (1-2 yaş) göre en büyük yaş grubunda (7 yaş üzeri) %37,30 azalma gözlenmiştir. Hem p.R261Q hem de p.P281L mutasyonuna sahip gruplardaki vakaların Phe toleransı (mg/kg/gün) yaş arttıkça doğrusal bir şekilde azalmıştır (Tablo 4-17).
12. p.R261Q mutasyonu taşıyan vakalar değerlendirildiğinde; 1-2 yaş, 2-4 yaş, 4-7 yaş ve 7 yaş ve üzeri grupta Phe toleransı verileri olan vakalar KPKU ve HPKU fenotipinde olduğu görülmüştür. Klinik fenotipe (HPKU, KPKU) göre ortalama Phe toleransı (mg/kg/gün) ölçümleri 1-2 yaş, 2-4 yaş, 4-7 yaş gruplarında istatistiksel

olarak anlamlı farklılık göstermezken, 7 yaş ve üzeri grupta anlamlı farklılık izlenmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 4-17).

13. p.P281L mutasyonu taşıyan vakalar değerlendirildiğinde; yaş gruplarının klinik fenotipe (HPKU, KPKU) göre ortalama Phe toleransı (mg/kg/gün) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 4-17). Bu nedenle vakaya özgü izlem yapılmasının anlamlı olabileceği düşünülmüştür.
14. Güncel üç günlük BTK değerlendirildiğinde, p.R261Q ve p.P281L mutasyonları olan vakalarda Phe toleransı (mg/kg/gün) ($p=0,04$) ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 4-18).
15. KPKU fenotipindeki güncel üç günlük besin tüketim kayıtları değerlendirildiğinde, p.R261Q mutasyonu içeren vakaların p.P281L mutasyonu içeren vakalara göre Phe toleransı (mg/kg/gün) değerlendirildiğinde, aralarında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadığı anlaşılmıştır (Tablo 4-19).
16. Her iki mutasyon karşılaştırıldığında, kız ve erkek cinsiyetteki 18 yaş ve üstü ile 18 yaş altındaki vakaların VKİ, kilo ve boy ortalamaları p.R281L mutasyonu olan grupta p.R261Q mutasyonu olan gruba göre daha düşük olduğu izlenmiştir. Yalnızca 18 yaş altı erkek vakaların boy persentilleri karşılaştırılmasında; p.R281L mutasyonu olan grupta p.R261Q mutasyonu olan gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4-22).
17. Bu sonuçlar doğrultusunda PKU hastalarında klinik fenotip belirlenirken izlem boyunca değerlendirilen Phe toleransının, ilk tanıda tedavi öncesi kantitatif Phe değerine göre yapılan tanıdan daha anlamlı olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca Phe toleransı izleminin PKU hastalarında yaşam boyu beslenme tedavisinin düzenlenmesinde büyük öneme sahip olduğunu vurgulamakta ve vakaya özgü değerlendirme yapılmasının önemi gösterilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Spronsen FJ van, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nature reviews Disease primers*. 2021;7(1):36. doi:10.1038/s41572-021-00267-0
2. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376(9750):1417-1427. doi:10.1016/S0140-6736(10)60961-0
3. Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Human Mutation*. 2016;37(6):508-515. doi:10.1002/humu.22980
4. van Spronsen FJ, van Rijn M, Dorgelo B, et al. Phenylalanine tolerance can already reliably be assessed at the age of 2 years in patients with PKU. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(1):27-31. doi:10.1007/s10545-008-0937-3
5. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:162. doi:10.1186/s13023-017-0685-2
6. Thomas J, Levy H, Amato S, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab*. 2018;124(1):27-38. doi:10.1016/j.ymgme.2018.03.006
7. Dobrowolski SF, Heintz C, Miller T, et al. Molecular genetics and impact of residual in vitro phenylalanine hydroxylase activity on tetrahydrobiopterin responsiveness in Turkish PKU population. *Mol Genet Metab*. 2011;102(2):116-121. doi:10.1016/j.ymgme.2010.11.158
8. MacDonald A, Singh RH, Rocha JC, van Spronsen FJ. Optimising amino acid absorption: essential to improve nitrogen balance and metabolic control in phenylketonuria. *Nutr Res Rev*. 2019;32(1):70-78. doi:10.1017/S0954422418000173
9. Overview of Phenylalanine and Tyrosine Kinetics in Humans | The Journal of Nutrition | Oxford Academic. Accessed January 24, 2023. <https://academic.oup.com/jn/article/137/6/1549S/4664866?login=false>
10. Porta F, Giorda S, Ponzone A, Spada M. Tyrosine metabolism in health and disease: slow-release amino acids therapy improves tyrosine homeostasis in phenylketonuria. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(12):1519-1523. doi:10.1515/jpem-2020-0319
11. Matthews DE. An overview of phenylalanine and tyrosine kinetics in humans. *J Nutr*. 2007;137(6 Suppl 1):1549S-1555S; discussion 1573S-1575S. doi:10.1093/jn/137.6.1549S

12. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab.* 2011;104 Suppl:S2-9. doi:10.1016/j.ymgme.2011.08.017
13. Akal C. *Fenilketonüri Hastalarında Genotip-Fenotip İlişkisi*. Uzmanlık tezi. Hacettepe Üniversitesi; 2019.
14. Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human Phenylalanine Hydroxylase Mutations and Hyperphenylalaninemia Phenotypes: A Metanalysis of Genotype-Phenotype Correlations. *The American Journal of Human Genetics.* 1997;61(6):1309-1317. doi:10.1086/301638
15. Werner ER, Blau N, Thöny B. Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology. *Biochem J.* 2011;438(3):397-414. doi:10.1042/BJ20110293
16. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab.* 2007;92(1-2):63-70. doi:10.1016/j.ymgme.2007.05.006
17. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine.* 2014;16(2):188-200. doi:10.1038/gim.2013.157
18. Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *American Journal of Human Genetics.* 2020;107(2):234. doi:10.1016/j.ajhg.2020.06.006
19. van Spronsen FJ, Himmelreich N, Rüfenacht V, et al. Heterogeneous clinical spectrum of DNAJC12-deficient hyperphenylalaninemia: from attention deficit to severe dystonia and intellectual disability. *J Med Genet.* Published online August 9, 2017;jmedgenet-2017-104875. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104875
20. Anikster Y, Haack TB, Vilboux T, et al. Biallelic Mutations in DNAJC12 Cause Hyperphenylalaninemia, Dystonia, and Intellectual Disability. *Am J Hum Genet.* 2017;100(2):257-266. doi:10.1016/j.ajhg.2017.01.002
21. Tendi EA, Guarnaccia M, Morello G, Cavallaro S. The Utility of Genomic Testing for Hyperphenylalaninemia. *J Clin Med.* 2022;11(4):1061. doi:10.3390/jcm11041061
22. Waters PJ, Parniak MA, Nowacki P, Scriver CR. In vitro expression analysis of mutations in phenylalanine hydroxylase: linking genotype to phenotype and structure to function. *Hum Mutat.* 1998;11(1):4-17. doi:10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:1<4::AID-HUMU2>3.0.CO;2-L

23. Himmelreich N, Shen N, Okun JG, Thiel C, Hoffmann GF, Blau N. Relationship between genotype, phenylalanine hydroxylase expression and in vitro activity and metabolic phenotype in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2018;125(1-2):86-95. doi:10.1016/j.ymgme.2018.06.011
24. Blau N, Erlandsen H. The metabolic and molecular bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2004;82(2):101-111. doi:10.1016/j.ymgme.2004.03.006
25. Garbade SF, Shen N, Himmelreich N, et al. Allelic phenotype values: a model for genotype-based phenotype prediction in phenylketonuria. *Genet Med.* 2019;21(3):580-590. doi:10.1038/s41436-018-0081-x
26. Shen N, Heintz C, Thiel C, Okun JG, Hoffmann GF, Blau N. Co-expression of phenylalanine hydroxylase variants and effects of interallelic complementation on in vitro enzyme activity and genotype-phenotype correlation. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2016;117(3):328-335. doi:10.1016/j.ymgme.2016.01.004
27. National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000000589.68], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000000589.68> (accessed May 5, 2023).
28. BIOPKU veritabanı. <http://www.biopku.org/pah/> (accessed May 5, 2023).
29. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab.* 2014;112(2):87-122. doi:10.1016/j.ymgme.2014.02.013
30. Christ SE. Asbjørn Følling and the discovery of phenylketonuria. *J Hist Neurosci.* 2003;12(1):44-54. doi:10.1076/jhin.12.1.44.13788
31. Centerwall SA, Centerwall WR. The discovery of phenylketonuria: the story of a young couple, two retarded children, and a scientist. *Pediatrics.* 2000;105(1 Pt 1):89-103. doi:10.1542/peds.105.1.89
32. Penrose LS. INHERITANCE OF PHENYLPYRUVIC AMENTIA (PHENYLKETONURIA). *The Lancet.* 1935;226(5839):192-194. doi:10.1016/S0140-6736(01)04897-8
33. Penrose L, Quastel JH. Metabolic studies in phenylketonuria. *Biochem J.* 1937;31(2):266-274. doi:10.1042/bj0310266
34. Jervis GA. Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenylalanine-oxidizing system. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1953;82(3):514-515.

35. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet*. 1953;265(6790):812-813. doi:10.1016/s0140-6736(53)90473-5
36. Gundorova P, Zinchenko RA, Kuznetsova IA, Bliznetz EA, Stepanova AA, Polyakov AV. Molecular-genetic causes for the high frequency of phenylketonuria in the population from the North Caucasus. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201489. doi:10.1371/journal.pone.0201489
37. Sutivijit Y, Banpavichit A, Wiwanitkit V. Prevalence of neonatal hypothyroidism and phenylketonuria in Southern Thailand: A 10-year report. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(2):115-117. doi:10.4103/2230-8210.81941
38. Okano Y, Kudo S, Nishi Y, Sakaguchi T, Aso K. Molecular characterization of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in Japan. *J Hum Genet*. 2011;56(4):306-312. doi:10.1038/jhg.2011.10
39. Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, et al. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clin Nutr*. 2009;28(3):231-236. doi:10.1016/j.clnu.2009.03.004
40. Duran GP, Rohr FJ, Slonim A, Güttler F, Levy HL. Necessity of complete intake of phenylalanine-free amino acid mixture for metabolic control of phenylketonuria. *J Am Diet Assoc*. 1999;99(12):1559-1563. doi:10.1016/S0002-8223(99)00382-X
41. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tarama-programlari/ntp.html>.
42. Chace DH. Mass spectrometry in newborn and metabolic screening: historical perspective and future directions. *J Mass Spectrom*. 2009;44(2):163-170. doi:10.1002/jms.1528
43. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: A new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J of Inher Metab Disea*. 1990;13(3):321-324. doi:10.1007/BF01799385
44. Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*. 2011;13(8):697-707. doi:10.1097/GIM.0b013e3182141b48
45. Stockler-Ipsiroglu S, Yuskiv N, Salvarinova R, et al. Individualized long-term outcomes in blood phenylalanine concentrations and dietary phenylalanine tolerance in 11 patients with primary phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency treated with Sapropterin-dihydrochloride. *Mol Genet Metab*. 2015;114(3):409-414. doi:10.1016/j.ymgme.2014.11.014

46. MacLeod EL, Gleason ST, van Calcar SC, Ney DM. Reassessment of phenylalanine tolerance in adults with phenylketonuria is needed as body mass changes. *Mol Genet Metab*. 2009;98(4):331-337. doi:10.1016/j.ymgme.2009.07.016
47. Güttler F. Hyperphenylalaninemia: diagnosis and classification of the various types of phenylalanine hydroxylase deficiency in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1980;280:1-80.
48. Uslu G. *Fenilketonüride Fenilalanin Toleransinin Değerlendirilmesinin Önemi*. Uzmanlık tezi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi; 2019.
49. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J Am Diet Assoc*. 2003;103(9):1167-1173. doi:10.1016/S0002-8223(03)00983-0
50. Feillet F, van Spronsen FJ, MacDonald A, et al. Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. *Pediatrics*. 2010;126(2):333-341. doi:10.1542/peds.2009-3584
51. Demirkol M, Gokcay G, Kuru N, Donmez S, Baykal T, Seckin Y. Feasibility of breastfeeding in inborn errors of metabolism: Experience in phenylketonuria. *Ann Nutr Metab*. 2001;45:497-498.
52. MacDonald A, Rocha JC, van Rijn M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2011;104 Suppl:S10-18. doi:10.1016/j.ymgme.2011.08.023
53. Kahraman S. *Fenilketonüride Genotip/Fenotip İlişkisi: A300S ve E390G Mutasyonları Olan Hastaların Fenilalanin Toleransı*. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi; 2019.
54. Blau N. *Phenylketonuria and BH4 Deficiencies*. 2nd ed. UNI-MED; 2013.
55. Hacettepe Üniversitesi, Turkey, eds. *2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması*. Hacettepe Üniversitesi; 2019.
56. Türkiye Aile Yapısı Araştırması, 2016.
57. Ozturk FN, Akin Duman T. An update of the mutation spectrum of phenylalanine hydroxylase (PAH) gene in the population of Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;35(5):663-668. doi:10.1515/jpem-2021-0556
58. Alibakhshi R, Mohammadi A, Salari N, Khamooshian S, Kazeminia M, Moradi K. Spectrum of PAH gene mutations in 1547 phenylketonuria patients from Iran: a comprehensive systematic review. *Metab Brain Dis*. 2021;36(5):767-780. doi:10.1007/s11011-021-00698-4

59. Couce ML, Bóveda MD, Fernández-Marmiesse A, et al. Molecular epidemiology and BH4-responsiveness in patients with phenylalanine hydroxylase deficiency from Galicia region of Spain. *Gene*. 2013;521(1):100-104. doi:10.1016/j.gene.2013.03.004
60. Vieira Neto E, Laranjeira F, Quelhas D, et al. Mutation analysis of the PAH gene in phenylketonuria patients from Rio de Janeiro, Southeast Brazil. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6(4):575-591. doi:10.1002/mgg3.408
61. Sterl E, Paul K, Paschke E, et al. Prevalence of tetrahydrobiopterine (BH4)-responsive alleles among Austrian patients with PAH deficiency: comprehensive results from molecular analysis in 147 patients. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(1):7-13. doi:10.1007/s10545-012-9485-y
62. Murad H, Dabboul A, Moassas F, Alasmar D, Al-Achkar W. Mutation spectrum of phenylketonuria in Syrian population: genotype-phenotype correlation. *Gene*. 2013;528(2):241-247. doi:10.1016/j.gene.2013.07.001
63. Daniele A, Cardillo G, Pennino C, et al. Molecular Epidemiology of Phenylalanine Hydroxylase Deficiency in Southern Italy: a 96% Detection Rate with Ten Novel Mutations. *Annals of Human Genetics*. 2007;71(2):185-193. doi:10.1111/j.1469-1809.2006.00328.x
64. Rajabi F, Rohr F, Wessel A, et al. Phenylalanine hydroxylase genotype-phenotype associations in the United States: A single center study. *Mol Genet Metab*. 2019;128(4):415-421. doi:10.1016/j.ymgme.2019.09.004
65. Stojiljkovic M, Jovanovic J, Djordjevic M, et al. Molecular and phenotypic characteristics of patients with phenylketonuria in Serbia and Montenegro. *Clin Genet*. 2006;70(2):151-155. doi:10.1111/j.1399-0004.2006.00650.x
66. Scheller R, Stein A, Nielsen SV, et al. Toward mechanistic models for genotype-phenotype correlations in phenylketonuria using protein stability calculations. *Hum Mutat*. 2019;40(4):444-457. doi:10.1002/humu.23707
67. Guldborg P, Rey F, Zschocke J, et al. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet*. 1998;63(1):71-79. doi:10.1086/301920
68. Bardelli T, Donati MA, Gasperini S, et al. Two novel genetic lesions and a common BH4-responsive mutation of the PAH gene in Italian patients with hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab*. 2002;77(3):260-266. doi:10.1016/s1096-7192(02)00166-x
69. Svensson E, von Döbeln U, Eisensmith RC, Hagenfeldt L, Woo SL. Relation between genotype and phenotype in Swedish phenylketonuria and

- hyperphenylalaninemia patients. *Eur J Pediatr.* 1993;152(2):132-139. doi:10.1007/BF02072490
70. Vela-Amieva M, Abreu-González M, González-del Angel A, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency in Mexico: genotype–phenotype correlations, BH4 responsiveness and evidence of a founder effect. *Clinical Genetics.* 2015;88(1):62-67. doi:10.1111/cge.12444
 71. Yildirim S, Tokatli A, Yilmaz E, Coşkun T. Assessment of tetrahydrobiopterin responsiveness in Turkish hyperphenylalaninemic patients. *Turk J Pediatr.* 2007;49(1):1-6.
 72. Muntau AC, Röschinger W, Habich M, et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med.* 2002;347(26):2122-2132. doi:10.1056/NEJMoa021654
 73. Lindner M, Steinfeld R, Burgard P, Schulze A, Mayatepek E, Zschocke J. Tetrahydrobiopterin sensitivity in German patients with mild phenylalanine hydroxylase deficiency. *Hum Mutat.* 2003;21(4):400. doi:10.1002/humu.9117
 74. Trunzo R, Santacroce R, D’Andrea G, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency in south Italy: Genotype-phenotype correlations, identification of a novel mutant PAH allele and prediction of BH4 responsiveness. *Clin Chim Acta.* 2015;450:51-55. doi:10.1016/j.cca.2015.07.014
 75. Karacić I, Meili D, Sarnavka V, et al. Genotype-predicted tetrahydrobiopterin (BH4)-responsiveness and molecular genetics in Croatian patients with phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency. *Mol Genet Metab.* 2009;97(3):165-171. doi:10.1016/j.ymgme.2009.03.009
 76. Djordjevic M, Klaassen K, Sarajlija A, et al. Molecular Genetics and Genotype-Based Estimation of BH4-Responsiveness in Serbian PKU Patients: Spotlight on Phenotypic Implications of p.L48S. *JIMD Rep.* 2012;9:49-58. doi:10.1007/8904_2012_178
 77. Takashi Hamazaki, Shino Odagiri, Shogo Tomita. Clinical and Genetic Characteristics of Patients with Mild Hyperphenylalaninemia Identified by Newborn Screening Program in Japan. *Int J Neonatal Screen* 2021, 7, 17. Published online 2021. doi:DOI: 10.3390/ijns7010017
 78. van Spronsen FJ, van Rijn M, Dorgelo B, et al. Phenylalanine tolerance can already reliably be assessed at the age of 2 years in patients with PKU. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(1):27-31. doi:10.1007/s10545-008-0937-3

FORMLAR

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formu “Fenilketonüride Beslenme Tedavisinin Metabolik Fenotip Ve Genotip İle İlişkisi” başlıklı araştırma hakkında sizi bilgilendirmek ve onay verirsiniz araştırmaya katılımınızı sağlamak için düzenlenmiş bir belgedir.

Bu araştırmayla fenilketonüri hastalarının fenilalanin toleranslarının belirlenmesi planlanmıştır. Hastalar çağırılarak üç günlük besin tüketim kayıtları değerlendirilecek, fenilalanin toleransı belirlenecek, belirli mutasyonu olan hastalar seçilerek genotip fenotip ilişkileri değerlendirilecektir. Ayrıca rutin izlemde bakılan hemogram tetkikleri için alınan kan örneği hastanemiz genetik biriminde fenilketonüri açısından genetik analiz yapılmak üzere kullanılacaktır. Gönüllülerin kimlik ve iletişim bilgileri sorgulanmayacak, gönüllülerin maruz kalacağı risk veya rahatsızlıklar olmayacaktır. Araştırma sırasında alınan besin tüketim kaydı ile fenilalanin toleransı değerlendirilecek ve buna paralel olarak katılımcıların bilinçli beslenme davranışına katkı sağlanması planlanmaktadır.

Bu araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Gönüllü istediği zaman herhangi bir ceza ya da yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir ya da araştırmadan çekilebilir. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına erişebilir. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formuyla gönüllü söz konusu erişime onay vermektedir. Gönüllünün kimlik bilgileri istenmediğinden ilgili mevzuat gereğince gönüllünün kimlik bilgileri gizli kalacak, kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçları açıklansa dahi gönüllülerin kimlik bilgileri gizli kalacaktır.

Gönüllü araştırma, kendi hakları ve araştırmayla ilgili herhangi bir advers olayla hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için Asena Coşgun ile + numaralı telefonda temasa geçebilir.

Gönüllü katılımdan vazgeçmesi durumunda araştırmaya katılımı sona erdirilecektir.

Araştırmaya katılması beklenen yaklaşık gönüllü 140 kişidir.

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.”

“Söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.”

Gönüllünün,

Gönüllünün Velisinin

Araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Adı-Soyadı:

Adı-Soyadı:

İmzası:

İmzası:

İmzası:

Tarih:

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

COŞGUN TAHSİLDAROĞLU

ORJİNALLİK RAPORU

% **17**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **17**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **5**

YAYINLAR

% **2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **12**

2

nek.istanbul.edu.tr:4444

İnternet Kaynağı

% **2**

3

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

4

ÜNAL, Özlem, GÖKMEN-ÖZEL, Hülya, COŞKUN, Turgay, ÖZGÜL, R. Köksal, YÜCEL, Didem, HİŞMİ, Burcu, TOKATLI, Ayşegül, DURSUN, Ali and SİVRİ, H Serap. "Sapropterin dihydrochloride treatment in Turkish hyperphenylalaninemic patients under age four", Türk Pediatri Derneği, 2015.

Yayın

<% **1**

5

sualti.org

İnternet Kaynağı

<% **1**

6

openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% **1**

7

A. Burlina. "Effect of BH4 supplementation on phenylalanine tolerance", Journal of Inherited

<% **1**