



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK METABOLİZMA
POLİKLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN
FENİLKETONÜRİLİ HASTALARIN OBEZİTE VE
İNSÜLİN DİRENCİ YÖNÜYLE İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pelin ÜRKÜT ÖZDEMİR

Antalya, 2022



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK METABOLİZMA
POLİKLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN FENİLKETONÜRİLİ
HASTALARIN OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ YÖNÜYLE
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pelin ÜRKÜT ÖZDEMİR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Erdoğan SOYUÇEN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında çalışmalarına ışık tutan, çalışma azmi, yardımseverliği ve hoşgörüsünü esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Erdoğan SOYUÇEN'e

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan Akdeniz Pediatri ailesinin bir üyesi olmaktan her zaman gurur duymama neden olan değerli hocalarıma

Asistanlığım süresince desteğini hep omzumda hissettiğim kendisini tanımaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum hocam Dr. Özmen METİN'e

Hayatımın her alanında desteklerini hissettiğim kardeşlerim Pınar ve Mustafa'ya, bugünlere gelmemde şüphesiz en büyük katkısı olan azmine, yaşam enerjisine hayran olduğum canımdan çok sevdiğim anneme; sakinliği, anlayışı, fedakarlığına sonsuz minnet duyduğum babama

Fakülte yıllarından bugüne denk ailemin birer parçası olarak hayatıma dahil olan dostlarım Berfu BAYRAKTAR ve Bahattin PASLI'ya, uzmanlık eğitimimin ilk gününden son gününe kadar bu zorlu sürecin her anında birbirimizi motive ettiğimiz, düşüğümüzü düşündüğümüz noktada el uzattığımız can arkadaşlarım Gizem ARACI ÖZKAN, Duygu CİVAN ve Hürrem OMAÇ'a

Yaşam serüvenimizde el ele yol almaktan huzur duyduğum, neşesi ile yüzümü güldüren sevgili eşim Celal Özgün ÖZDEMİR'e

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Pelin ÜRKÜT ÖZDEMİR, ANTALYA 2022

İçindekiler

KISALTMALAR DİZİNİ	6
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	8
TABLOLAR DİZİNİ.....	9
1.GİRİŞ VE AMAÇ	10
2.GENEL BİLGİLER.....	11
2.1. TARİHÇE	11
2.2. TANIM	12
2.3.EPIDEMİYOLOJİ VE TARAMA PROGRAMI	12
2.4. PATOGENEZ	14
2.5.SINIFLANDIRILMASI	16
2.7.KLİNİK BULGULAR.....	22
2.8.TEDAVİ.....	22
2.8.1 Fenilalanin kısıtlı diyet	23
2.8.2. Glikomakropeptitler(GMP)	24
2.8.3. Büyük Nötral Aminoasitler (LNAA).....	25
2.8.4. Farmakoterapi.....	25
2.8.5. Diğer Tedaviler	26
2.8.6. Gen Tedavisi	26
2.9. FENİLALANİN TOLERANSI-İZLEMİ	26
2.10.OBEZİTE.....	30
2.10.1.Obezite Tanımı.....	30
2.10.2.Obezite Prevelansı	32
2.10.3.Obezite Komplikasyonları	33
2.10.4.Obezite ve İnsülin Direnci.....	34
2.10.5.İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri.....	35
2.11.PKU-OBEZİTE	36
3.HASTALAR VE YÖNTEM.....	36
3.1. HASTA SEÇİMİ VE HASTALAR.....	36

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMİ	38
4.BULGULAR.....	39
5.TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ	56
7. ÖZET	58
8.ABSTRACT.....	60
9.KAYNAKLAR	62



KISALTMALAR DİZİNİ

AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
Arg	Arginin
BMI	Body Mass Index
CDC	Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi
CYS	Sistein
DHPR	Dihidropteridin Redüktaz
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FDA	Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi
GTPCH	Guanozin Trifosfat Siklohidrolaz
His	Histidin
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IOTF	Uluslararası Obezite Çalışma Grubu
LAT1	L-aminoasit taşıyıcı
LDL	Low Density Lipoprotein
LEU	Lösin
LNAA	Büyük Nötral Aminoasit
MET	Metionin
NTPH	Nöronal Triptofan Hidroksilaz
PAH	Fenilalanin Hidroksilaz
PAL	Fenilalanin ammoniya liyaz
PCD	Pterin-4a-karbinolamin Dehidrataz
Phe	Fenilalanin

PKU	Fenilketonüri
PTPS	Pirüvoil Tetrahidrobiopterin Sentaz
SR	Sepiapterin Redüktaz
T4	Tiroksin
TRP	Triptofan
TÜBİTAK	Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu
TYR	Tirozin
NCHS	Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Türkiye’de PKU Akış Şeması

Şekil 2: Fenilalanin Metabolizması

Şekil 3: PKU Patofizyolojisi, Yüksek Fenilalanin Konsantrasyonlarında Olası Nörokognitif Bozulma Mekanizmalarının Özeti

Şekil 4: BH4 Biyosentezi

Şekil 5: BH4 Rejenerasyonu

Şekil 6: HPA Ayırıcı Tanısı

Şekil 7: Cinsiyete Göre BMI Değerlerinin Karşılaştırılması

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların İzlem Önerileri

Tablo 2: Ülkelere Göre Phe Toleransı Hedef Phe Düzeyleri

Tablo 3: 2-18 Yaş Aralığında Obezite Sınıflandırması

Tablo 4: Yetişkinlerde Ağırlığa Göre Sınıflandırma

Tablo 5: Çocukluk Çağında Obezite Komplikasyonları

Tablo 6: Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 7: Hastalık İlişkili Özellikler

Tablo 8: Hastaların Laboratuvar Bulguları

Tablo 9: Hastaların PKU Alt Tiplerine Göre Dağılımı

Tablo 10: Hastaların Kontrol Durumuna Göre Demografik Özellikleri

Tablo 11: Hastaların Kontrol Durumuna Göre Laboratuvar Bulguları

Tablo 12: Hastaların Kontrol Durumuna Göre PKU Alt Tipleri

Tablo 13: Hastaların Puberte Durumuna Göre Laboratuvar Bulguları

Tablo 14: Hastaların PKU Alt Tiplerine Göre Demografik Özellikleri

Tablo 15: Hastaların PKU Alt Tiplerine Göre Laboratuvar Bulguları

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Fenilketonüri (PKU); fenilalanin hidroksilaz (PAH) genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli metabolik hastalıktır. Hepatik bir enzim olan PAH, fenilalaninin (phe) tirozine (tyr) dönüşümünden sorumludur. PAH aktivitesi için kofaktör olarak tetrahidrobiyopterin (BH4) moleküler oksijen ve demire gereksinim vardır. Hiperfenilalaninemi; PAH genindeki bir mutasyon, BH4 rejenerasyonu veya biyosentezindeki bozukluk sonucu ortaya çıkar(1).

PKU'lu hastaların yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Takipleri beslenme uzmanları, psikologlar, sosyal hizmet uzmanları, metabolik hastalık uzmanları ve çocuk doktorları tarafından sağlanmalıdır(2).

Tedavinin temelini fenilalaninden kısıtlı diyet oluşturmaktadır. Öncelikli hedef, normal büyüme ve vücut kompozisyonunu elde etmek için beslenme gereksinimlerini korurken kan phe düzeylerini terapötik bir hedef aralığında koruyarak nörolojik sekelleri önlemektir. Tedaviye uyumsuz hastalarda, progresif mental gerilik başta olmak üzere; mikrosefali, egzamatöz döküntü, deride pigmentasyon bozuklukları, otizm, epilepsi görülebilmektedir. Gelişimsel sorunlar, anormal davranışlar ve psikiyatrik semptomlar genellikle çocuk büyüdükçe ortaya çıkar(3).

Bebeklik döneminde, ebeveynler besin alımını kontrol ettiği için diyetle uyum iyidir. Çocuklar büyüdükçe, öğünlerin özenle planlanması gerektiğinden ve çocuklar akranları tarafından rutin olarak tüketilen yiyecekleri seçemediğinden diyetle uyum giderek zorlaşır. Özellikle ergenlik dönemine doğru diyetle uyum bozulmakta ve bu da beraberinde kan phe konsantrasyonlarında, hedeflenen aralığın üzerindeki değerlere neden olmaktadır. Bu dönemde obeziteyi tetikleyen beslenme alışkanlıklarına yatkınlık artmaktadır. Diyetle proteinin kısıtlanması sonucunda karbonhidrat ve lipitten zengin gıdaların tüketimine eğilim artar. Bu da fazla kilo alımı ve obezite riskini ortaya çıkarmaktadır(3-5).

Brezilya’da; 4-15 yaş aralığındaki 58 PKU’lu hastada yapılan çalışmada hastalar metabolik sendrom riski açısından araştırılmıştır. Aşırı kilolu PKU’lu hastaların metabolik sendrom gelişimine karşı risk taşıdıkları saptanmıştır(6). PKU’lu 101 adolesanin dahil edildiği başka bir çalışmada ise; aşırı kilo-obezite prevalansının diğer adolesanlarla benzer olduğu, fakat artan HOMA-IR (insülin direncinin homeostaz modeli incelemesi) indeksi ile yüksek serum phe ve LDL (Low density lipoprotein) düzeylerinin aşırı kilo-obezite için öngörücü faktörler olduğu gösterilmiştir(7). Hollanda’da yapılan başka bir çalışmada PKU’lu hastalar ile sağlıklı çocuklar vücut kompozisyonu açısından incelenmiş, PKU’lu hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla daha fazla vücut yağ kitlesine sahip olduğu gösterilmiştir(4).

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Çocuk Metabolizma Polikliniği’nde takipli PKU’lu hastaların obezite ve insülin direnci sıklığıyla birlikte bu sıklığı artırabilecek etmenlerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

PKU ilk olarak 1930’lu yıllarda Norveçli biyokimyacı ve doktor olan Asbjørn Følling’in nöro-psikolojik eksikliklerin altında yatan nedeni kandaki yüksek phe düzeyi ile ilişkilendirmesi ile tanımlanmıştır. Zeka geriliği olan iki çocuğun idrarında keton varlığını araştıran Følling, idrara sulu bir demir-3-klorür eklendiğinde keton varlığında mor-bordo benzeri bir renk beklenirken, yeşil renk oluştuğunu fark etmiştir. Mental retarde, açık ten rengi, egzematöz cilt bulguları olan hastalarda yaptığı benzer sonuçlar doğrultusunda idrarla atılan bu bileşiğin fenil pirüvik asit olduğunu ortaya koymuştur(8, 9).

1950’lerde Horst Bickel, PKU’yu tedavi etmek için phe’den kısıtlı diyeti uygulamaya koymuştur(10). 1960’larda ise, Robert Guthrie, hiperfenilalaninemi (HPA) için kitle tarama testini (Guthrie testi) geliştirmiştir. Bakteriyel inhibisyon assay yöntemine dayanan bu test; subtilis basillerinin phe içermeyen bir kültür ortamında çoğalamaması esasına dayanır. Yenidoğanın topuğundan özel filtre kağıdı yardımıyla kan alınır ve phe antagonisti antimetabolit olan beta-2-

tienilalanin içeren bir ortama yerleştirilir. Kandaki phe düzeyi yüksek ise , besi yerindeki beta-2-tienilalanin baskılanmasını ortadan kaldırarak bakterinin üremesini sağlar(11).

2.2. Tanım

Fenilketonüri (PKU); PAH genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir metabolik hastalık olup; amino asit metabolizma bozuklukları içinde en sık görülen metabolik hastalıktır. Enzimi kodlayan gen 12. kromozomun 12q22-24.1 bölgesinde yer alır. Hepatik temelli ve tetramerik yapıda enzim olan PAH'ın eksikliği, fenilalaninden (diyetten veya vücuttaki proteinlerin katabolizmasından üretilen) tirozine dönüşümde tam veya kısmi yetersizlik ile sonuçlanır. HPA; PAH genindeki mutasyon, BH4 rejenerasyonu veya biyosentezindeki bozukluk sonucu ortaya çıkar. Phe, demir ve oksijen ile birlikte kofaktör olarak BH4 gerektiren PAH tarafından hidroksillenir(1).

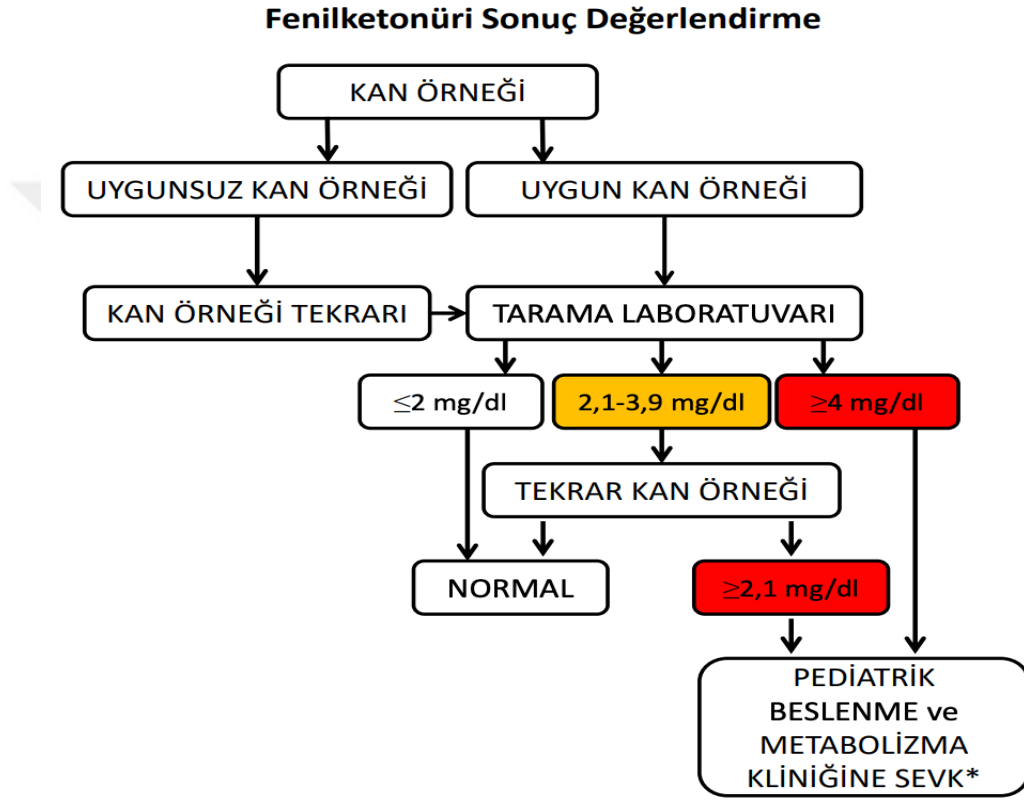
2.3.Epidemiyoloji ve Tarama Programı

İnsidans bölgeler arasında değişkenlik göstermektedir. PKU insidansı Avrupa popülasyonunda yaklaşık 1:10.000'dir(12). Finlandiya'da bu oran 1:100.000 ile Avrupa'daki en düşük insidans iken , Afrika-Amerikalı popülasyonda 1:50.000 (13, 14), Asya ülkelerinden Japonya'da 1:70.00'dir(15). Ülkemizde akraba evliliğinin yüksek oranda olması nedeni ile bu oran 1:4000'dir(16).

Ülkemizde yenidoğanlarda PKU insidansını belirlemek için TÜBİTAK (Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu) destekli proje pilot olarak 1983 yılında başlatıldı. 1986 yılında Sağlık Bakanlığı işbirliği ile önce 7 il merkezinde ardından 26 il merkezinde tarama programı uygulanmaya başlanmıştır. 1990 yılında tarama programı bütün il merkezlerini kapsayacak şekilde 'Ulusal Fenilketonüri Tarama Programı' adı ile genişletilmiştir(16).

Yenidoğan taramasında kan örneklerinin uygun zamanda ve uygun miktarda alınması sonuçların doğruluğu açısından oldukça önemlidir. Özellikle yenidoğan PKU taraması için bebek 48-72 saat beslendikten sonra kan örneği alınmalıdır. Kan alınırken bebeklerin topuğunun plantar yüzlerinin mediyal ve lateral dış kısımları kullanılmalıdır. Özel filtre kağıdındaki işaretli alanın tamamını kaplayacak ve

sınırları geçmeyecek şekilde kan örneği alınmalıdır. Oda sıcaklığında kurumaya bırakılmalı, kuruduktan sonra nem almamasına özen gösterilerek zarf içine konulmalı İl Sağlık Müdürlüğü'ne gidene kadar kurumdaki bir buzdolabında kutu içinde bekletilmelidir(17).



Şekil:1 Türkiye’de PKU Akış Şeması(17)

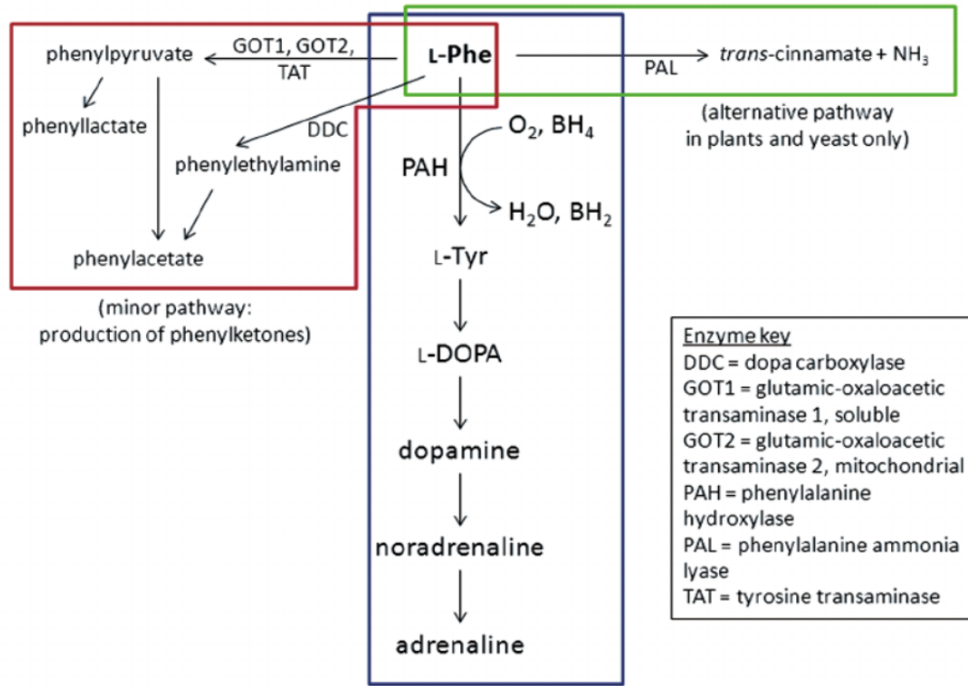
2.4. Patogenez

PKU kalıtsal metabolik hastalıkların prototipidir. Hepatik bir enzim olan PAH tetramerik bir yapıya sahiptir ve esansiyel bir amino asit olan fenilalaninin tirozine(tyr) dönüşümünü katalize eder. Bu dönüşümde BH₄, oksijen ve demir PAH aktivitesi için gerekli kofaktörlerdir.

Fenilalanin tirozin dönüşümü; diyetle alınan phe'nin yaklaşık yüzde 75'inin atılmasından sorumlu olan hidroksilasyon reaksiyonudur(18). Tyr; katekolaminler (adrenalin, noradrenalin, dopamin) melanin ve tiroid hormonları (triiodotironin ve tiroksin) dahil olmak üzere birçok metabolitin öncülüdür. Tyr yapımının azalması sonucunda melanin sentezi azalır ve buna bağlı olarak açık saç ve cilt rengi gibi değişiklikler görülebilir(19). Phe katabolizmasında daha az kullanılan transaminasyon yolu ile fenilpirüvat, fenilaktat veya fenilasetat oluşur. Fenilasetat da insanda glutamin ile birleşerek idrar ile atılan fenilasetilglutamini oluşturur.

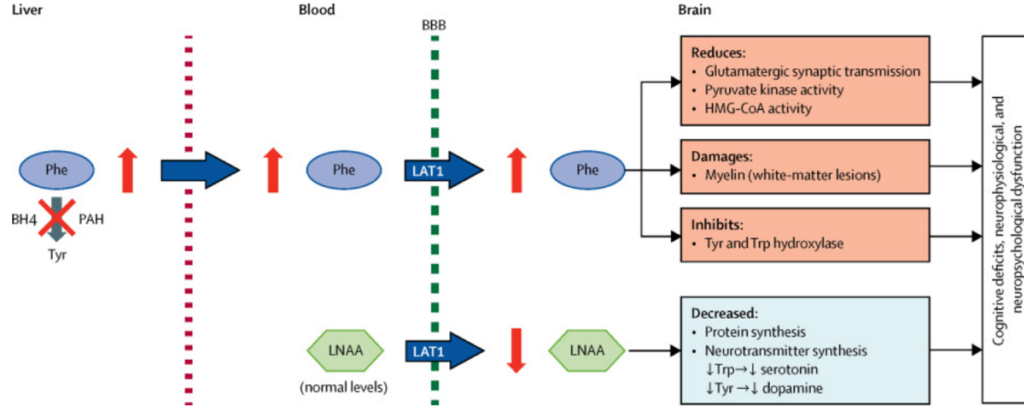
Phe'nin beyne girişine L-aminoasit taşıyıcı 1 (LAT1) aracılık eder. Beyindeki yüksek phe konsantrasyonları, çeşitli mekanizmalar yoluyla nöropsikolojik işlevi bozmaktadır(20). Diğer iki büyük nötral aminoasitlerden dopamin ve norepinefrinin öncüsü olan tyr, serotonin öncüsü olan triptofan (trp) da LAT1 taşıyıcısı yoluyla beyne girer(21). Kandaki yüksek phe konsantrasyonları, büyük nötral aminoasitlerin girişini engelleyerek protein sentezinin azalmasına, tyr düzeyinin azalmasına, nörotransmitterlerin (serotonin, dopamin) sentezinin azalmasına neden olmaktadır. Buna bağlı olarak da kognitif fonksiyonlarda bozukluk ve nörofizyolojik bozukluklar görülmektedir(22).

Beyinde HPA 'nın neden olduğu hasar için diğer olası mekanizmalar arasında piruvat kinaz aktivitesinin azalması(23), bozulmuş glutamaterjik sinir iletimi(24), 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim A redüktaz (HMG-Koa Redüktaz) aktivitesinin azalması(25) gösterilmiştir.



Şekil 2: Fenilalanin Metabolizması

Birincil yol (mavi kutu) PAH tarafından phe'nin tyr'ne dönüşümüdür. PKU'da PAH enziminin eksikliği alternatif bir yolla (kırmızı kutu) fenilketon üretimine yol açar. Bitki ve mayalarda fenilalanin ammoniya liyaz (PAL) enzimini içeren üçüncü bir yol (yeşil kutu) gösterilmiştir(26).



Şekil 3: PKU Patofizyolojisi, Yüksek Fenilalanin Konsantrasyonlarında Olası Nörokognitif Bozulma Mekanizmalarının Özeti

Şekilde yüksek phe'nin beyindeki zararlı etkilerinin yanı sıra beyinde azalmış büyük nötral aminoasitlerin (LNAA) konsantrasyonlarının etkileri gösterilmektedir. Bu düşük konsantrasyonlar, LNAA'nın kan konsantrasyonları normal aralıkta olsa bile, yüksek kan phe konsantrasyonlarının LNAA'nın kandan beyne taşınması üzerindeki etkisinin bir sonucudur(27).

2.5.Sınıflandırılması

PKU sınıflandırması tanı anındaki phe düzeyine ya da tedavi edilmeden önce ölçülen en yüksek phe düzeyine göre yapılmaktadır. Kan phe konsantrasyonlarının normal aralığı 50-110 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Kan phe düzeyinin 120 $\mu\text{mol/L}$ üzerinde olmasına HPA denir(28). Hastalığın sınıflandırılması phe düzeyine, enzim aktivitesine göre şu şekildedir(28):

Klasik PKU: Ölçülen phe düzeyi 1200 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde ve enzim aktivitesi %1'den azdır.

Orta Derece (moderate) PKU: Ölçülen phe düzeyi 900-1200 $\mu\text{mol/L}$ arasındadır ve enzim aktivitesi normalin %1'inden fazladır.

Hafif (mild) PKU: Ölçülen phe düzeyi 600-900 $\mu\text{mol/L}$ arasındadır ve enzim aktivitesi normalin %5'inden fazladır.

Hafif Hiperfenilalaninemi (HPA): Ölçülen phe düzeyi 120-360 $\mu\text{mol/L}$ arasındadır ve enzim aktivitesi %30'un üzerindedir.

BH4 Metabolizması Bozukluğuna Bağlı Hiperfenilalaninemi: BH4 biyosentezi veya rejenerasyonundaki sorumlu enzimlerdeki mutasyona bağlı ortaya çıkmaktadır. Yenidoğan taramasıyla saptanan tüm phe düzeyindeki yükselmelerinin yaklaşık %2'si, BH4 metabolizmasındaki bozukluklardan kaynaklanmaktadır(29).

BH4 metabolizma bozuklukları 2 ana gruba ayrılır(30):

- HPA ile birlikte görülen bozukluklar

-Guanozin trifosfat siklohidrolaz eksikliği (GTPCH-1)

-6 pirüvoil tetrahidrobiopterin sentaz eksikliği (PTPS)

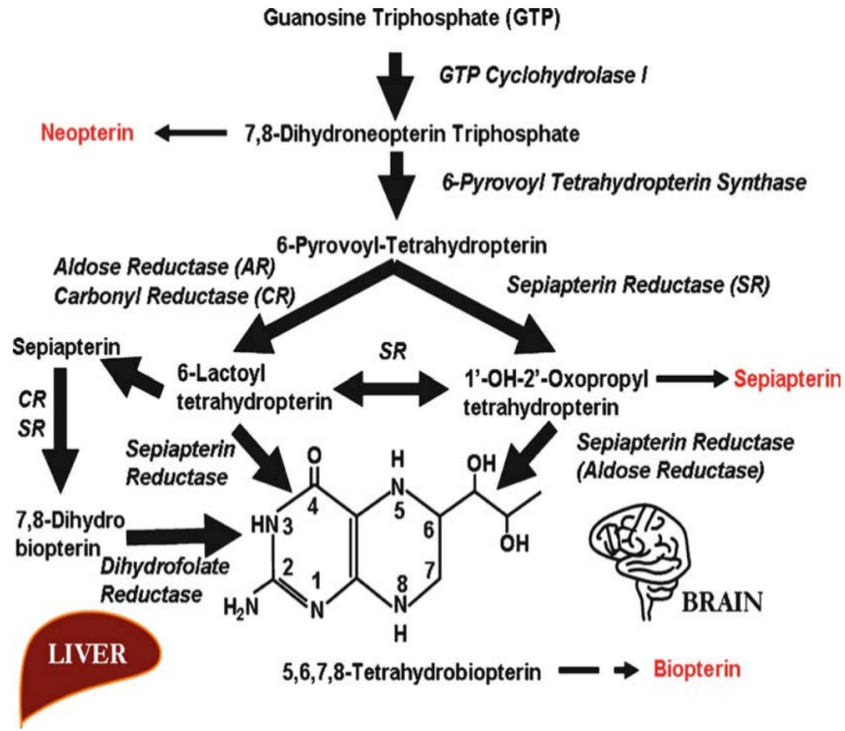
-Dihidropteridin redüktaz eksikliği (DHPR)

-Pterin-4a-karbinolamin dehidrataz eksikliği (PCD)

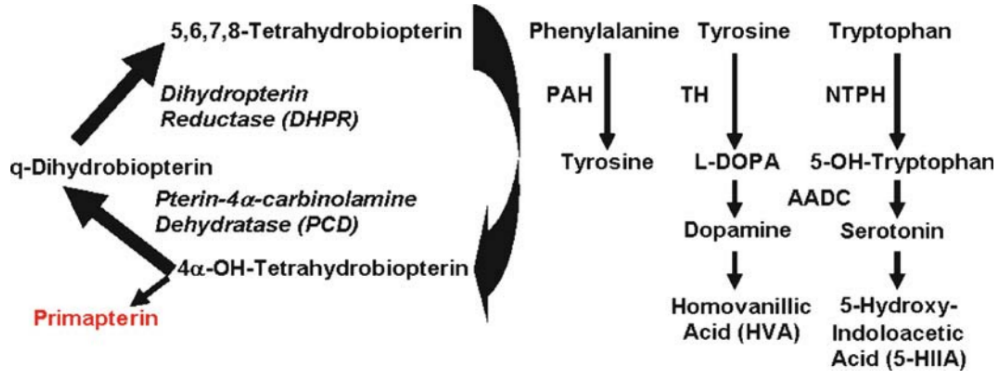
- HPA olmadan görülen bozukluklar

-Otozomal resesif (OR) GTPCH-1 Eksikliği

-Sepiapterin redüktaz (SR) eksikliği



Şekil 4: BH4 Biyosentezi(31)



Şekil 5: BH4 Rejenerasyonu(31)

GTPCH-1 ve PTPS eksikliklerinde BH4 sentezinde bozukluk varken; DHPR ve PCD eksikliklerinde BH4'ün siklusa yeniden girişinde bozukluk vardır. BH4 yalnızca PAH için değil, aynı zamanda serotonin ve dopamin sentezinde sorumlu olan tirozin hidroksilaz ve nöronal triptofan hidroksilaz için de kofaktördür(31).

2.6.Tanı-Ayırıcı Tanı

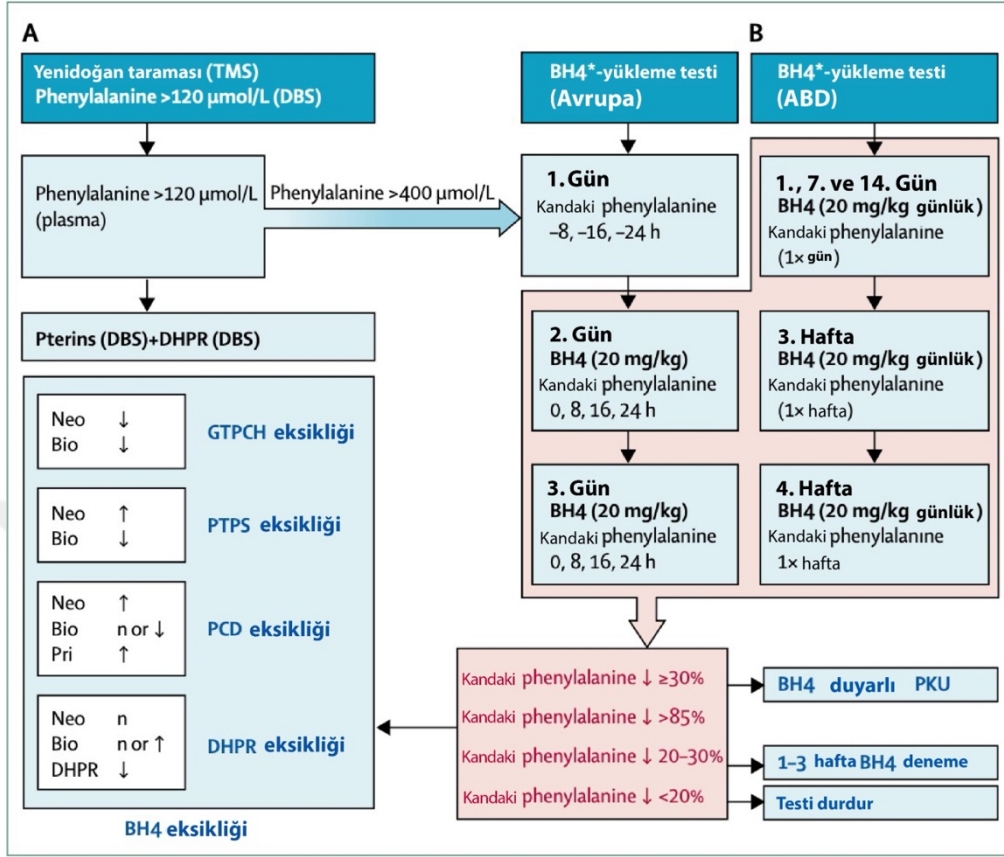
Yenidoğan taramaları doğuştan gelen bozuklukların erken tanınmasını sağlar. Yenidoğan taraması ile phe seviyesi yüksek saptanan bireyler metabolizma polikliniği olan bir merkeze sevk edilmelidir. Plazma amino asit analizi, pozitif yenidoğan taramasına sahip yenidoğanlarda yüksek phe'ni doğrulamak için kullanılan standart yöntemdir. Tandem kütle spektrometresi (Tandem MS) ile incelenen numuneler diyetle phe kısıtlaması başlatılmadan önce alınır. Analiz; phe, phe:tyr oranını ve tam amino asit profilini ölçmektedir(32).

PKU tanısı; yüksek phe düzeyinin yanında, azalmış veya normal tyr düzeyi ile desteklenir. Tandem MS ile phe düzeyi $>120 \mu\text{mol/L}$, phe/tyr oranı 2'nin üzerinde saptanması halinde, öncelikle hastanın BH4 sentezinde veya geri dönüşümde bir kusurunun olup olmadığı netleştirilmelidir. Bu tür kusurları yoksa, HPA / PKU hastasının sadece diyet kısıtlamaları ile tedavi edilip edilemeyeceği veya kısıtlı bir diyetle birlikte BH4 ile tedavi edilip edilemeyeceği değerlendirilmelidir(33).

BH4 yanıtılığının tanımı, kan phe'de en az %30'luk bir azalmadır. Ancak hastalar için bireysel farklı hedefler belirlenebilir. BH4 yükleme testi için net bir eşik değer saptanamamıştır(33). BH4 yanıtını değerlendirmek amacıyla yapılan testler Avrupa ve ABD arasında farklılık gösterir(şekil 6). Avrupa'da yenidoğan bebeklere hastane yatışı esnasında BH4 testi yapılırken, ABD'de yenidoğan bebeklere BH4 verilmez. Bunun yerine, BH4 eksikliği ile ilişkili bir kusur varlığını değerlendirmek için idrarda pterin analizi (neopterin ve biopterin) ile kanda dihidropteridin redüktaz (DHPR) aktivitesine bakılır. Kan veya idrardaki anormal pterin paternleri farklı BH4 eksikliği türleri için tanısaldır: GTPCH-1 eksikliğinde hem neopterin hem de biopterin çok düşüktür veya saptanamaz. PTPS eksikliğinde neopterin çok yüksektir ve biopterin çok düşüktür veya saptanamaz. PCD eksikliğinde neopterin yüksektir, biopterin düşüktür veya sınırdadır ve primapterin yüksektir. DHPR eksikliğinde DHPR aktivitesi düşüktür, neopterin normaldir ve biopterin yüksektir(Şekil 4,5). DHPR eksikliği olan bazı hastalarda, pterin

paternleri normal olabilir ve sadece guthrie kağıdıyla kurutulmuş kan örneğindeki DHPR aktivitesi tanısaldır(31).

Ayırıcı tanı için Avrupa'da ilk gün phe düzeyi takip edilir. İkinci gün BH4 verilmeden önce phe düzeyine bakılır, ardından 20 mg/kg BH4 verildikten sonra 8, 16 ve 24. saat kan phe konsantrasyonlarının ölçümü yapılır. Üçüncü gün aynı BH4 dozu ve aynı kan örnekleme rejimi ile devam edilir. Kan phe konsantrasyonlarında %85'in üzerinde bir azalma BH4 eksikliğinin göstergesidir, %20'den daha az bir düşüş ise hastanın yanıtsız olduğunu gösterir. Yeterli düzeyde bir tedavi yanıtı varlığında (kan phe konsantrasyonları en az %30 azalma), phe yanıtına göre doz ayarlanır (önerilen aralık 5-20 mg/kg). Yeterli yanıt alınamazsa (kan phe %20-30 oranında azalma), günde 20 mg/kg dozunda tedaviye devam edilir. Günlük kan phe izlemi ile 1-3 hafta daha devam edilir ve yanıtına bakılır. BH4 eksikliği olan hastalarda, BH4 verildikten 4-8 saat sonra kan phe konsantrasyonları normale döner. ABD'de BH4 günlük 20 mg/kg doz olarak verilir ve hastalar 1, 7 ve 14. günlerde kan örnekleri verirler. Gerekirse 2 hafta daha BH4 verilir ve haftada bir kez kan phe konsantrasyonları izlenir. Kan phe konsantrasyonlarının %85'ten fazla azalması BH4 eksikliğinin göstergesidir, %20'den daha az düşme hastanın yanıt vermediğini gösterir(33).



Şekil 6: HPA Ayırıcı Tanısı(33)

(A) HPA'nin PAH ve BH4 eksiklikleri ile ilişkili ayırıcı tanısının akış şeması

(B) Avrupa ve ABD'de BH4 yükleme testi

(DHPR:Dihidropterin redüktaz Neo:neopterin Bio:biopterin Pri:primapterin
GTPCH:Guanozin trifosfat siklohidrolaz PTPS:6 pirüvil tetrahidrobiopterin sentaz eksikliği
PCD:Pterin-4a-karbinolamin dehidrat az eksikliği BH4:Tetrahidrobiopterin PKU:Fenilketonüri
n:normal)

2.7.Klinik Bulgular

Yenidoğan bebekler phe içeren besinlerin alımından önce asemptomatiktir. Kan phe'in iyi kontrolü PKU ilişki santral sinir sistemi bulgularının çoğunun önüne geçmektedir. Genel olarak PKU'lu birey normal gelişim sürer, normal ilişkiler kurar ve iş bulur. Bununla birlikte optimum sonuç büyük ölçüde diyetle metabolik kontrole bağlıdır ve bu kontrol hastanın yaşamı boyunca değişir(33).

Phe yüksekliğinin devam etmesi halinde phe'in beyin üzerindeki nörotoksitesi sonucu ciddi beyin hasarı, mikrosefali, geri dönüşü olmayan mental gerilik görülmektedir. PKU'lu hastalarda görülen nörolojik bulgular; nöbetler, spastisite, tremor, yürüyüş bozuklukları iken psikiyatrik bulgular; davranışsal anormallikler, kendine zarar verme, agresiflik, otistik davranışlar, hiperaktivitedir. Cilt bulguları; açık saç ve göz rengi, egzema, dermatozlar, pigmentasyon bozuklukları, dermatittir. Bunun yanında yönetici işlevlerde; planlama, dikkat, kontrol, hedef belirleme, problem çözme, kognitif esneklikte bozulma, ince-motor becerilerde bozukluklar görülmektedir(33, 34).

2.8.Tedavi

PKU'lu hastaların yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Takipleri beslenme uzmanları, psikologlar, sosyal hizmet uzmanları, metabolik hastalık uzmanları ve çocuk doktorları tarafından sağlanmalıdır.

Öncelikli hedef, normal büyüme ve vücut kompozisyonunu sağlamak için beslenme gereksinimlerini korurken, kan phe düzeylerini terapötik bir hedef aralığında tutarak nörolojik sekelleri önlemektir. Artık günümüzde PKU tedavi süresi için öneri yaşam boyu devam etmesi yönündedir(35). 211 yenidoğan bebeğin dahil edildiği bir çalışmada 6 yaşına kadar hastalar PKU diyeti altında takip edilmiş; 6 yaşından sonra ise diyetle devam edenler ve etmeyenler randomize olarak seçilmiştir.125 hasta arasında; diyetle devam edenlerde, diyeti bırakanlara kıyasla daha az egzama, astım, baş ağrısı, mental bozukluklar, hiperaktivite bulguları saptanmıştır. Diyetle devam eden hastalarda; daha yüksek entelektüel düzey saptanmış, bu başarı oranı düşük kan phe konsantrasyonu ile ilişkilendirilmiştir(36).

Hangi phe düzeyinde tedaviye başlanmalıdır sorusunun cevabı için farklı görüşler bildirilse de Avrupa kılavuzlarına göre 360 µmol/L ve altındaki değerlerde phe kısıtlı diyet başlanmadan takip önerilmekte, 600 µmol/L ve üzerindeki değerlerde tedavinin başlanması önerilmekte iken, 360-600 µmol/L aralığında ise öneriler tartışmalıdır(32, 35).

Tedavinin temelini phe kısıtlı diyet oluştururken bunun yanında şaperonlar ve yeni tedavi modelleri şeklinde tedavi yaklaşımları da vardır.

2.8.1 Fenilalanin kısıtlı diyet

Diyet yönetiminin amacı:

- Diyetten çıkarılan doğal proteinin, amino asit karışımı/takviyesi, protein ikamesi veya phe içermeyen protein ile değiştirilmesi
- Fenilalanin alımının sıkı kontrolü ile kanda (ve dolayısıyla beyinde) aşırı phe birikmesini önlemek
- Normal büyüme ve beslenme durumunun elde edilmesidir.

Phe'den kısıtlı diyet PKU tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Phe düzeylerini düşürmek için öncelikli tercih edilen yol olup, PKU'lu hastalarda ciddi zihinsel işlev bozukluğunun önüne geçmektedir(37). Phe kısıtlı diyetle öncelikli hedef diyetin ömür boyu devam etmesini sağlamak için basit ve sürdürülebilir olmalıdır. PKU diyeti; yüksek proteinli tüm gıdaların kısıtlanmasını gerektirir. Doğal protein kaynakları içinde; diyetle kaçınılması gereken gıdalar arasında; et, tavuk, balık, yumurta, hayvan sütünden elde edilen peynir (inek, keçi, koyun), fındık, tohum, kinoa, buğday, yulaf, çavdar, arpa, soya, bakliyat/mercimek örnek gösterilebilir. Hayvansal proteinlerin %5'i Phe içermektedir(38). Bir diğer kaçınılması gereken madde aspartamdır. Aspartam özünde bir tatlandırıcı olmasına rağmen %50 phe'e metabolize olmaktadır. Avrupa yasalarına göre, aspartam içeren gıdalar, aspartam eklendiğini ismen veya E numarası (E951) ile beyan etmelidir. Ancak, üreticilerin gıdalara eklenen aspartam miktarını belirtmesi zorunlu değildir. Bu durum PKU'lu kişilerin phe alımını tahmin etmesini imkansız hale getirir(39).

Bunun yanında ölçülü tüketilmesi gereken doğal protein kaynakları vardır. Örneğin patates, phe içeriği 100g'da 75 mg'ın altında olmasına rağmen çocuklar

tarafından fazla tüketme eğilimi olduğu için ölçülü tüketilmesi önerilmektedir. Sınırsız tüketime uygun olan gıdalara; şekerlemeler, meyveler, reçel, bal, tereyağı, margarin, bitkisel yağlar örnek gösterilebilir(38). Ancak ülkemizde sebze ve meyve alımı phe içerikleri hesaplanarak diyetle dahil edilmektedir.

Bazı hastalar gerekli olan son derece kısıtlı tıbbi diyetle uymakta güçlük çekerler. Günlük protein ihtiyacını karşılamak için diyetle dahil edilen phe içermeyen protein formülü tuhaf bir tada ve kokuya sahiptir. Birçok hasta bundan hoşlanmamaktadır(40). Sonuç olarak, PKU diyetine bağlı kalmak son derece zordur ve yaşla birlikte artan yüksek oranda diyet uyumsuzluğu ile sonuçlanır.

Genellikle phe içermeyen amino asit takviyelerine dayanan yeterli dozda protein ikamesinin sağlanması, normal büyümeyi desteklemek, protein eksikliğini önlemek, tyr kaynağı sağlamak ve kan phe kontrolünü optimize etmeye yardımcı olmak için gereklidir(41).

Phe içermeyen amino asit karışımı içeren ürünler, uzun süredir PAH eksikliği için diyet tedavisinin temel dayanağı olmuştur ve diyet gereksinimlerini karşılamının yanı sıra bireysel ihtiyaç ve tercihlere (yani tat ve kıvam) hitap edecek şekilde tasarlanmıştır(32)

PKU'lu hastalarda, bazı merkezler doğal protein kaynağı olarak anne sütü ile beslenmeyi önermektedir. PKU'da emzirmenin avantajı, standart formüllere kıyasla anne sütündeki düşük phe miktarı nedeni ile daha fazla anne sütü vermeyi mümkün kılmasıdır. Anne sütü ile beslenen bebeklerde, phe içermeyen formüller ölçülü miktarlarda verilir. Emzirme yoksa, temel günlük ihtiyacı sağlamak için hesaplanmış normal formül mama verilir. Bu formül mamalar yeterli miktarda esansiyel yağ asidi, mineral ve vitaminleri de içermekte, ancak phe içermemektedir(42, 43).

2.8.2. Glikomakropeptitler(GMP)

Glikomakropeptid (GMP), phe içermeyen doğal olarak oluşan tek proteindir. GMP histidin (his), triptofan (Trp), tyr, sistein (Cys), arginin (arg), phe içermez; metionin (met) ve lösin (leu) bakımından düşüktür. His, trp, phe, met ve leu esansiyel amino asitlerdir. Cys, tyr ve arg yarı esansiyel amino asitlerdir. Çünkü

Met cys'in, phe tyr'in, glutamat, prolin ve aspartat arg'nin öncülleridir. Sonuç olarak, besinsel olarak eksiksiz bir protein alımını sağlamak için GMP'nin trp, tyr, arg, leu, his ile desteklenmesi gerekmektedir(44). PKU'lu hastalarda yapılan araştırmalar, GMP içeren gıdaların daha lezzetli olduğunu göstermiştir(45, 46). Ancak 11 yaşından küçük çocuklarda GMP'nin güvenliği hakkında veri yoktur. Daha fazla veri bulunana kadar çocuklarda veya hamilelikte alternatif bir protein kaynağı olarak düşünülmemelidir(35).

2.8.3. Büyük Nötral Aminoasitler (LNAA)

Phe dışında, LNAA'lar arasında tyr, trp, treonin, met, valin, izolösin, leu ve his bulunur. Sağlıklı bireylerde tyr hariç bunların hepsi esansiyel amino asitlerdir. PKU'lu hastalarda ise tyr esansiyel bir amino asit haline gelmiştir. Diyetteki phe kısıtlamasına alternatif olarak LNAA tedavisi 1948 gibi erken bir tarihte önerilmiş ve ilk olarak 1976'da sıçanlarda incelenmiştir(47).

Phe, diğer sekiz LNAA ile yarışmalı olarak L-tipi amino asit taşıyıcısı (LAT1) kullanarak beyne girer. LNAA kompetitif inhibisyon ile kan beyin bariyerini geçerken phe'nin beyne geçişi azalmaktadır. Ancak kanda phe düzeyinin artmasına yol açtığı için sadece diyetle uyumu kötü adolesan ve erişkinlerde kullanılırken, küçük çocuklarda ve gebelerde kullanımı uygun değildir(27). Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma, LNAA ile kısa süreli tedavi sırasında kan phe'nin başlangıca göre %39'luk bir azalma olduğunu göstermiştir. Ancak kullanımı için çok fazla klinik veri yoktur(48).

2.8.4. Farmakoterapi

Sapropterin dihidroklorür, PAH'ın doğal olarak oluşan kofaktörü olan tetrahidrobiopterinin (6R-BH4) sentetik bir preparatıdır. PAH eksikliği olan BH4'e yanıt veren hastalarda kan Phe konsantrasyonunu azaltarak ve diyet phe toleransını artırarak farmakolojik bir şaperon görevi görür. PAH'ın doğal olarak oluşan kofaktörü olan 6R-BH4'ün sentetik form haliyle sapropterin dihidroklorür (Kuvan) olarak mevcuttur. Kuvan BH4'e yanıt veren PKU veya BH4 eksiklikleri olan hastalarda HPA'nın tedavisi için 2007'de Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve 2008'de Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylandı. Daha sonra her iki düzenleyici

kurum tarafından 4 yaş altındaki çocuklar da dahil olmak üzere tüm hastaların tedavisi için onaylandı(49). Sapropterine yanıt, en az 24 saatlik gözlem süresi olan uygun bir sapropterin yükleme protokolü kullanılarak belirlenir, ardından bir ila dört haftalık bir sapropterin denemesi ve sonrasında phe seviyelerini en iyi duruma getirmek için sapropterin dozu ve phe alımı ayarlanır(50).

2.8.5. Diğer Tedaviler

PAL, bitkilerde bulunan, phe'den deaminasyon yoluyla sinamik asit ve amonyak oluşumunda görevli bir enzimdir. Phe'i metabolize etme yeteneğinin tanınması ile PAL'ın PKU tedavisinde araştırmalara yol açmıştır(51). 'rAvPAL-PEG,(Pegvaliase)' *Anabaena variabilis*'in PAL'ının *E.coli* tarafından üretilen modifiye şeklidir. İmmünojenitesinin azaltılması için de polietilen glikol (PEG) ile konjuge edilmiştir. Yan etkiler arasında artralji, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, baş ağrısı, yaygın deri döküntüleri ve nadir olarak da akut anafilaksi bulguları görülmüştür(52). Uzun vadeli güvenlik ve etkinlik gösteren başarılı klinik deneylerin ardından ABD FDA tarafından PKU'lu yetişkinler için onaylanmıştır(52, 53).

2.8.6. Gen Tedavisi

Gen tedavisinde fareler üzerinde yapılan Adenovirüsün vektör olarak kullanıldığı çalışmalar devam etmektedir. Tam işlevli PAH/BH4 metabolizmasına sahip hücrelerin transplantasyonu (hatta karaciğer transplantasyonu) veya PAL ile gen tedavisi alternatif yaklaşımlardır. PAH cDNA'sını sağlama ve karaciğerde PAH ekspresyonunu geri kazanma girişimlerinde çeşitli gen transfer yöntemleri üzerinde de çalışmalar devam etmektedir(54).

2.9. Fenilalanin Toleransı-İzlemi

Phe toleransı; kan phe düzeyinin hedeflenen aralıkta kalmasını sağlayan, günlük tüketilen phe miktarıdır. Ancak bunu belirleyen birçok faktör vardır; PKU şiddeti, hastanın yaşı, katabolik süreç, gebelik, protein ikamelerinin gün içindeki dağılımı ve kullanımı, BH4 kullanımı gibi.

Hedef kan Phe aralıkları ülkeler arasında değişmekle birlikte, Avrupa kılavuzuna göre 12 yaşına kadar olan çocuklarda, gebelik öncesince ve gebelikte 120 ila 360 $\mu\text{mol/L}$; 12 yaş ve üzerinde hastalar için 120 ila 600 $\mu\text{mol/L}$ sınır kabul edilmektedir. Kan phe seviyeleri en az 3 ay boyunca hedef kan phe seviyelerinin alt yarısında tutarlı bir şekilde korunursa (yani 12 yaşına kadar olan çocuklarda 120 ila 240 $\mu\text{mol/L}$ ve ≥ 12 yaşında ise 120 ila 360 $\mu\text{mol/L}$), phe alımında ilave 50 mg/gün (yaklaşık 1 g doğal protein) kadar bir artış düşünülmelidir. Art arda 3 kez bakılan kan phe seviyesi hedef kan phe aralığının alt yarısında kalırsa, bu işlemin tekrarlanması düşünülmelidir. Eğer phe düzeyi hedef aralığın üzerine çıkarsa, hastalar bir önceki günlük phe miktarına dönmelidir. Bu diyet değişiklikleri her zaman bir diyetisyen ve metabolizma hekimi gözetiminde yapılmalıdır(38).

Klinik ve sosyal durum değişikliklerinde izlem aralıkları değişmekle birlikte, yeni tanı konan bebekler, phe seviyeleri stabilize olana kadar klinikte sıklıkla phe ve tyr düzeyleri ile izlenmelidir. Daha sonra, ek gıdaya geçiş gibi hızlı büyüme dönemlerinde kan phe seviyelerinin en az haftalık olacak şekilde takibi önerilirken, 1 yaşından 12 yaşına kadar iki haftada bir, stabil ve iyi kontrollü ergenlerde ve yetişkinlerde ayda bir phe izlemi önerilir. Bu izlemlerin mutlaka 3 günlük tüketim listesi ile birlikte değerlendirilmesi gereklidir(35).

Klinik izlem takibi için;

0-1 yaş aralığında 2 ayda bir, 1-18 yaş aralığında yılda iki, 18 yaş üzerindeki hastalarda yıllık, gebelikte iste her trimesterde önerilmektedir(35).

Uygun kan phe seviyelerini korumak için gereken diyet manipülasyonu, büyümeye, yaşam evrelerine, eş zamanlı hastalığa ve komorbiditelere yanıt vermek için sık sık değişiklik gerektirir. Kan phe ve tyr düzeylerini izlemek ve diğer beslenme gereksinimlerinin de karşılandığından emin olmak önemlidir(32).

Tablo 1: Hastaların İzlem Önerileri(35)

Yaş	Phe Ölçüm Sıklığı
0-1 yaş	Haftalık
1-12 yaş	2 haftada bir
>12 yaş	Aylık
Gebelik	Haftalık

Yaş	Poliklinik Takip Sıklığı
0-1 yaş	2 ayda bir
1-18 yaş	Yılda iki
>18 yaş	Yıllık
Gebelik	Her trimester

Tablo 2 : Ülkelere göre Phe Toleransı, Hedef Phe Düzeyleri(42)

Hastanın Yaşı	FA Toleransı (mg/g)	Hedef kan FA düzeyi (µmol/L)				
		Almanya	İngiltere	ABD	Fransa	Hollanda
0-2 yaş	130-400	40-240	120-360	120-360	120-300	120-360
3-6 yaş	200-400					
7-9 yaş	200-400					
10-12 yaş	350-800	40-900	120-480	120-600	< 900	120-480
13-15 yaş	350-800		120-700			
Adolesan ve erişkinler	450-1000	40-1200		120-900	< 1500	120-600

2.10.Obezite

2.10.1.Obezite Tanımı

Obezite; dünya çapında insan sağlığına yönelik en önemli tehditlerden biri haline gelmiştir. Çocukluk çağı obezitesi gelişmiş ülkelerde giderek artan halk sağlığı sorunudur. Terim olarak aşırı yağ anlamına gelmektedir. Vücutta aşırı yağ birikimi sonucu ortaya çıkan enerji metabolizma bozukluğudur. Vücut yağ ölçümü hem maliyetli olması hem de pratik bir uygulama olmaması nedeni ile ağırlık ve boy arasındaki ilişkiye bakılarak (antropometrik değerlendirme) obezite tanısı konulur(55). Antropometrik yöntem, bireyin kilogram cinsinden ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanan vücut kitle indeksidir(BMI). BMI ilk olarak 19. yüzyılda Belçikalı matematikçi tarafından tanımlanmıştır. BMI, epidemiyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmış ve basitliği nedeniyle klinik uygulamaya dahil edilmiştir(55). BMI iki yaş ve üzeri çocuklar için aşırı kilo ve obezitenin kabul edilen standart ölçüsüdür(56). BMI'ne göre obezite tanımı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi(NCHS), Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) ve Uluslararası Obezite Çalışma Grubu (IOTF)'ye göre farklılık göstermektedir. 2000 yılında, Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi(NCHS) ve Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından , 2 ila 20 yaş arasındaki çocuklar için BMI referans standartları yayınlanmıştır(57).

Tablo3: 2-18 Yaş Aralığında Obezite Sınıflandırması (CDC,IOTF,AAP)(58, 59)

(AAP: Amerikan Pediatri Akademisi; IOTF: Uluslararası Obezite Çalışma Grubu)

Zayıf	Yaşa göre BMI<5p
Normal kilo	BMI $\geq$ 5p <85p
Kilolu	BMI $\geq$ 85p <95p
Obez	BMI $\geq$ 95p
Şiddetli Obez	BMI $\geq$ %120'si 95p veya BMI $\geq$ 35 kg/m ² (hangisi düşükse) ^(60, 61)
	BMI $\geq$ %140'si 95p veya BMI $\geq$ 40 kg/m ² (hangisi daha düşükse) ^(60, 61)

Tablo 4: Yetişkinlerde Obezite Sınıflandırması (kg/m²) (62)

Zayıf	BMI <18.5
Normal kilo	BMI 18.5-24.9
Kilolu	BMI 25-29.9
Obez	BMI $\geq$ 30
Şiddetli Obez	BMI $\geq$ 35 (sınıf 2 obezite)
	BMI $\geq$ 40 (sınıf 3 obezite)

2.10.2.Obezite Prevelansı

Obezite prevalansı etnik köken, ırk, sosyoekonomik düzey gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Dünya çapında kaynak açısından zengin ülkelerin çoğunda çocuklukta aşırı kilo ve obezite prevalansı yüksektir. Ölçümlerin tanım ve tarihlerindeki farklılıklar nedeniyle ülkeler arasındaki yaygınlık oranlarını doğrudan karşılaştırmak zordur. Karşılaştırılabilir istatistikleri kullanan çalışmalar, özellikle Kuzey ve Güney Amerika'daki çoğu ülkede ve ayrıca Büyük Britanya, Yunanistan, İtalya, Malta, Portekiz ve İspanya'da yüksek olduğunu göstermektedir(63, 64). Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'nde 6-11 yaşındaki çocukların ve 12-19 yaşındaki ergenlerin %13-14'ünün aşırı kilolu olduğu rapor edilmiştir(65). Ülkemizde çocuklarda obezite prevalansı üzerine ülke genelinde yapılan çalışma yoktur. Ancak il genelinde okul çağındaki çocuklarda yapılan çalışmalarda fazla tartılı çocuk oranının %4-13 arası, obez çocuk oranının ise %9-27 arası olduğu bildirilmiştir(66). Türkiye İstatistik Kurumunun 2014 yılı verileri ülkemizde obezite oranı %19,9 olup, 2008 yılındaki obezite sıklığına göre %31,1 oranında bir artış olduğunu bildirmektedir(67). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 araştırmasında ise 6-18 yaş grubu 2248 çocuğun boy uzunluğu ve vücut ağırlığı ölçümleri alınarak değerlendirilmiş ve bu yaş grubunun %8.2'i (E:%9.1,K:%7.3) obez/şişman, %14.3'ü (E:%14.2,K:%14.4) hafif şişman, %14.9'u (E:%15.2,K:%14.5) zayıf ve %3.9'unun (E:%3.8,K:%4.1) ise çok zayıf olduğu belirlenmiştir(68).

2.10.3.Obezite Komplikasyonları

Çocukluk çağı obezitesi, olası acil ve uzun vadeli komplikasyonları olan kronik bir hastalıktır.

Tablo 5: Çocukluk Çağında Obezite Komplikasyonları (69)

Nörolojik: Psödotümör serebri (idiopatik intrakranial hipertansiyon)
Kardiyovasküler: Hipertansiyon, dislipidemi, koagülopati, kronik inflamasyon, endotelyal disfonksiyon
Pulmoner: Egzersiz intoleransı, astım, obstruktif uyku apnesi
Gastrointestinal: Safra taşı, gastroözefagial reflü, non-alkolik yağlı karaciğer bozuklukları
Endokrinolojik: İnsülin direnci, bozulmuş açlık glukozu veya glukoz intoleransı, tip2 diyabet, puberte prekoks, menstrüel düzensizlik, polikistik over sendromu(PCOS)
Renal: Glomeruloskleroz

Kas iskelet sistemi:

Ayak bileği burkulmaları, düz taban, tibia vara, femur başı epifiz kayması, fraktür

Psikososyal:

Zayıf benlik algısı, yeme bozuklukları, beden algı bozuklukları, sosyal izolasyon, depresyon

2.10.4.Obezite ve İnsülin Direnci

Yetişkinlerde insülin direnci, tip 2 diyabetin gelişiminde kardinal bir neden olarak kabul edilmiştir ve obezite, metabolik sendrom, hipertansiyon ve kalp hastalığı ile ilişkilendirilmiştir(70). İnsülin direnci çocuklarda da obezite ve kardiyometabolik risk ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, çocukluk çağında insülin direncinin en iyi nasıl değerlendirildiği, hangi klinik bozukluklarda ortaya çıktığı, tedavisi veya önlenip önlenemeyeceği konusunda birtakım belirsizlikler devam etmektedir(71).

İnsülin direnci; dokuların insülin aracılı hücresel etkilere karşı azalmış yanıtı olarak tanımlanır. İnsülin direnci sıklıkla obezite ile ilişkilendirilmesine rağmen obezitesi olan tüm bireylerde insülin direnci yoktur. Obez olmayan çocuklarda ve yetişkinlerde de insülin direnci ortaya çıkabilir(71, 72).

Çocuklarda insülin direncini saptamak için standartlar belirlenememiştir. Bunun nedeni, insülin duyarlılığını ölçmek için farklı tekniklerin kullanılması, insülin duyarlılığını belirlemede normatif dağılımlar oluşturmak için yeterli kohort büyüklüğünün olmaması ve insülin direnci tanımlarını uzun vadeli sonuçlarla ilişkilendirmek için yeterli çalışmanın olmamasıdır. Akantozis nigrikans, stria gibi klinik özellikler insülin direncine işaret edebilir ancak bunu tanımlayamaz. Açlık

insülini, periferik insülin duyarlılığının bireysel değerlendirmesi için optimal bir araç değildir, ancak kompensatuvar hiperinsülinemi ve karaciğer insülin metabolizması hakkında bilgi sağlayabilir(71).

2.10.5.İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

Hiperinsülinemik öglisemik klemp, insülin duyarlılığının ölçümü için altın standarttır. β -hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendiren bir yöntemdir(65). Ancak zaman alan bir yöntem olması, intravenöz girişim gerektirmesi ve maliyetinin yüksek olması kullanımını kısıtlamaktadır.

Diğer bir yöntem ise oral glukoz tolerans testi (OGTT)'dir. OGTT'nin insülin duyarlılığını belirlemede intravenöz glukoz tolerans testi ve klemp testi kadar güvenilir olduğu gösterilmiştir. Ancak OGTT'nin geniş popülasyonlarda kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle, açlık insülin düzeyi, açlık glikoz/insülin oranı (FGIR), insülin direnci için homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) ve kantitatif insülin-duyarlılık kontrol indeksi (QUICKI) gibi yöntemler popülasyon taramasında sıklıkla kullanılmaktadır. HOMA-IR'nin obez çocuklarda insülin direncini belirlemede FGIR ve QUICKI'den çok daha güvenilir olduğu gösterilmiştir(73). HOMA-IR klinik araştırmalarda sık kullanılan bir parametre olup bu parametre etnik köken, yaş, puberte durumundan etkilenmektedir(74).

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık glukoz (mmol/L)} \times \text{Açlık İnsülin (mIU/L)}] / 22.5$$

HOMA-IR için sınır değer yetişkinler için 2.5 olarak belirlenmesine rağmen(75) ergenler için net bir değer gösterilememiştir.

2.11.PKU-Obezite

PKU tanısı konan bireylerin popülasyonu ile ilgili olarak, bazı çalışmalar (4, 76, 77) PKU'lu hastaların sağlıklı bireylere kıyasla daha fazla kilolu olduğunu öne sürmektedir, ancak nedenler hala kesin değildir. Bu durum protein alımında azalma, karbonhidratlı gıda kaynaklarının, özellikle basit ve rafine karbonhidratların (alkolsüz içecekler, yapay meyve suları vb.) ve yağların (margarinler, bitkisel yağlar) tüketiminde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, bu bireylerin diyetindeki makro besinler sağlıklı bireylerin diyetinin yapısına uymaz, bu da kalori alımını artırabileceği, sonuç olarak bu popülasyon grubunun aşırı kilolu olmasında bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür(78). PKU ve obezite ilişkisi ile ilgili olarak yapılan başka bir çalışmada ise obezite prevalansı hem PKU çocuklarında hem de yetişkinlerde genel popülasyona benzer şekilde gözlenmiştir(79-81).

3.HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Hastalar

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Çocuk Metabolizma Polikliniği'nde takipli fenilketonürlü hastaların obezite ve insülin direnci sıklığıyla birlikte bu sıklığı artırabilecek etmenlerle ilişkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurul tarafından onaylanmıştır.

Ekim 2020-Şubat 2022 yıllarında, PKU ile takip edilen 3-25 yaş aralığındaki hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilecek hasta sayısı öncesinde yapılmış çalışma sonuçları ile belirlendi ve çalışmaya 103 hasta dahil edildi. Hasta bilgileri hastane tıbbi bilgi kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi ile yapıldı.

Yenidoğan taraması ile metabolizma polikliniğine yönlendirilmiş olan hastalarda “High Performance Liquid Chromatography (HPLC)” yöntemi ile kantitatif phe düzeyi ölçülmüş ve tanı doğrulanmıştır. Hastalar tanı anında ölçülen kan phe düzeylerine göre sınıflandırıldı. Phe düzeyi 1200 $\mu\text{mol/L}$ 'den yüksek olanlar klasik PKU, 900-1200 $\mu\text{mol/L}$ arasında olanlar orta derecede “moderate”

PKU, 600-900 $\mu\text{mol/L}$ arasında olanlar ise hafif “mild” PKU ve 120-360 $\mu\text{mol/L}$ arasında olanlar ise benign HPA olarak değerlendirildi(28).

Hasta dosyalarından; cinsiyeti, yaşı, tanı anındaki phe düzeyleri, saptopterin kullanımı, son vizitte ölçülen boy uzunluğu, ağırlık ölçümleri ve puberte durumları, son üç vizitte ölçülen phe düzeyleri ve ortalaması, son diyet planında kilo başına verilen günlük protein miktarı, açlık glukoz, insülin, HDL (high density lipoprotein), Total kolesterol, LDL, TSH, serbest T4 sonuçları retrospektif olarak edinildi. Hastaların pubertal gelişiminin değerlendirilmesinde, Tanner-Marshall tarafından geliştirilen tanımlayıcı standartlar kullanıldı(82).

Hastaların BMI, CDC BMI percentili ve HOMA-IR hesaplanarak kaydedildi. BMI değerleri ağırlığın (kg) boyun (m) karesine bölümü ile hesaplandı. 3-18 yaş hastaların BMI değerleri CDC-2000 yaş ve cinsiyete özgül referans eğrilerine göre percentilleri belirlendi.

BMI<5p zayıf, BMI >5p <85p normal kilo, BMI $\geq$ 85p <95p kilolu, BMI $\geq$ 95p obez, BMI 95. Persentil değerlerinin $\geq$ yüzde 120’si ise şiddetli obez olarak tanımlandı(58, 59).

18 yaş ve üzerindeki hasta grubunda ise;

BMI <18.5 zayıf, BMI 18.5-24.9 aralığında normal kilolu, BMI 25-29.9 aralığında kilolu, BMI $\geq$ 30 obez olarak tanımlandı(62).

HOMA-IR = [Açlık glukoz (mmol/L) x Açlık İnsülin (mIU/L)] / 22.5 formülü ile hesaplandı(73). Buna göre prepubertal grupta sınır değeri 2.5 pubertal grupta 3.5 olarak belirlendi(75).

Kan phe seviyeleri metabolik kontrolün rapor edilen birincil belirteçidir. Tedavi kan Phe düzeyine göre ayarlanır(83, 84). Hastalarımızın iyi kötü kontrol gruplandırması son 3 vizitte bakılan phe ortalamalarına göre yapıldı. Hesaplanan değer 12 yaşından küçük hastalarda 120-360 $\mu\text{mol/L}$ ise iyi kontrollü, $\geq$ 12 yaş hastalarda 120-600 $\mu\text{mol/L}$ iyi kontrollü kabul edildi(38).

3.2. İstatistiksel Analiz Yöntemi

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS) ve medyan (IQR: 25-75. Persentil), kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile özetlendi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare test ve Fisher's Exact test ile değerlendirildi ve post hoc karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı. İki bağımsız grubun sürekli değişkenleri arasındaki farkın analizinde Mann-Whitney U test ve Independent t-test kullanıldı. FKU alt tiplerine göre sürekli değişkenlerin parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılırken, anlamlı çıkan durumlar için post hoc testlerde Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda gruplar arasındaki farkın belirlenmesinde tek yönlü ANOVA testi ve post hoc test olarak Tukey HSD testi kullanıldı. Veriler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile değerlendirildi ve 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmada medyan yaş 8 (IQR: 5-13) yıl ve yaş aralığı en düşük 3 ve en yüksek 24 yıl olan toplam 103 hasta verisi değerlendirildi. Hastaların %48,5'i kız ve %51,5'i erkekti. Medyan boy, kilo ve BMİ sırasıyla; 122 (IQR: 106-150) cm, 24,5 (IQR: 16,5-52,5) kg ve 16,5 (IQR: 14,9-22,8) kg/m² olarak hesaplandı. 5 hasta (%4,9) zayıf, 62 hasta (%60,2) normal kilolu, 13 hasta (%12,6) kilolu ve 23 hasta (%22,3) obezdi. Hastaların %60,2'si prepubertaldi. Hastaların demografik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 6'de belirtilmiştir.

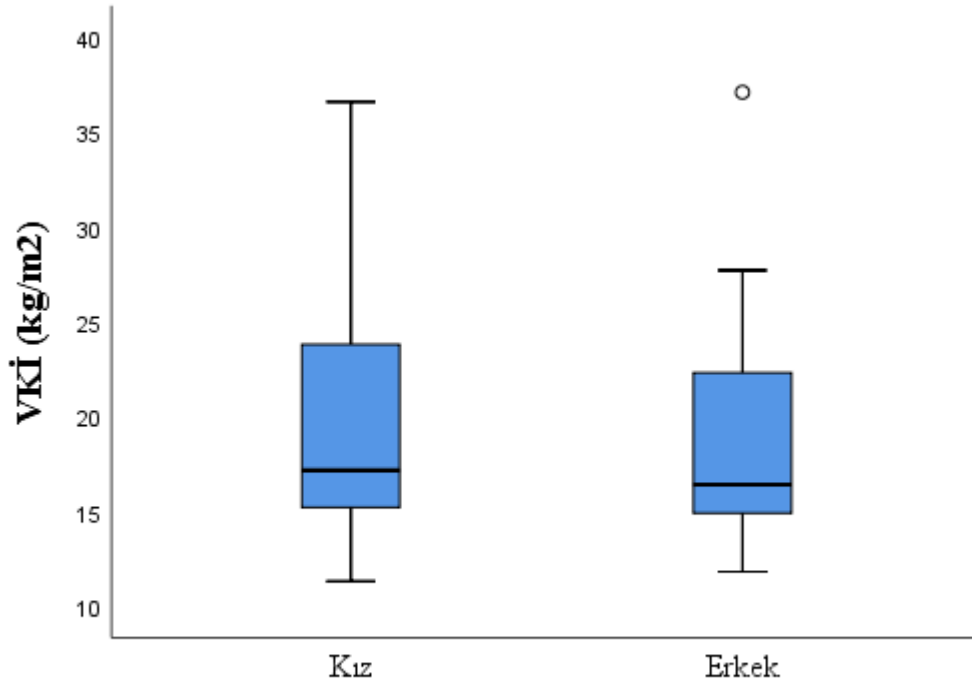
Tablo 6: Hastaların Demografik Özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar (n=103)
Yaş (yıl), medyan(IQR)	8(5-13)
Cinsiyet, n(%)	
Kız	50(48,5)
Erkek	53(51,5)
Boy (cm), medyan(IQR)	122(106-150)
Kilo (kg), medyan(IQR)	24,5(16,5-52,5)
VKİ (kg/m ²), medyan(IQR)	16,5(14,9-22,8)
VKİ persentil, n(%)	
Zayıf	5(4,9)
Normal	62(60,2)
Kilolu	13(12,6)
Obez	23(22,3)
Puberte, n(%)	
Prepubertal	62(60,2)
Pubertal	41(39,8)

Hastaların cinsiyete göre BMI dağılımları Şekil 7’de gösterilmiştir.

Kız hastaların medyan BMI değeri 17,15 (IQR: 15,2-23,8) ve erkek hastaların 16,4 (IQR: 14,9-22,3) kg/m^2 ’dir. Cinsiyete göre hastaların BMI değerleri istatistiksel açıdan benzer bulundu ($p=0,503$). Kız hastalarda obezite oranı %22 ($n=11$) ve erkek hastalarda %22,6 ($n=12$) olarak belirlendi. Kız ve erkeklerin obezite oranları bakımından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,938$)

Şekil 7: Cinsiyete Göre BMI Değerlerinin Karşılaştırılması



Tablo 7’de hastaların hastalık ilişkili özellikleri ile ilgili bilgiler sunulmuştur. Hastaların %77,7’si diyet yaparken %22,3’ü diyetsiz takip edilmekteydi. 103 hastanın 9’u (%8,7) saptoplerin kullanıyordu. Bu 9 hastanın 4’ü diyetsiz, 5’i diyet yaparak takip ediliyordu. Günlük alınan ortalama protein miktarı $1,22\pm0,44$ gr/kg/g’dü. Hastalarda son üç phe ortalamasına ait medyan değer 335,6 (IQR: 201,3-683) bulundu. 45 hasta (%43,7) kötü kontrollü ve 58 hasta (%56,3) iyi kontrollüydü.

Tablo 7: Hastalık İlişkili Özellikler

Değişkenler	Tüm hastalar (n=103)
Diyet yapanlar, n(%)	80(77,7)
Diyet yapmayanlar, n(%)	23(22,3)
BH4, n(%)	9(8,7)
Günlük alınan protein, ort $\pm$ SS	$1,22\pm0,44$
Son üç phe ortalaması, medyan(IQR)	335,6(201,3-683)
Kontrol durumu, n(%)	
Kötü kontrollü	45(43,7)
İyi kontrollü	58(56,3)

Hastaların laboratuvar sonuçlarına ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 8’te verilmiştir. Medyan glukoz 83 (IQR: 78-87), insülin 7,23 (IQR: 3-15,7) ve HOMA-IR 1,5 (IQR: 0,5-3,2) olarak belirlendi. Hastaların lipit parametrelerine ilişkin sonuçlar değerlendirildiğinde, medyan HDL-K 43,8 (IQR: 38,4-53,3), medyan LDL-K 76,9 (IQR: 66-94,4) ve ortalama Total K $141,54 \pm 25,53$ hesaplandı. Hastaların medyan TSH değeri 2,2 (IQR: 1,65-3,11) ve ortalama T4 değeri $1,26 \pm 0,16$ ’ydı.

Tablo 8: Hastaların Laboratuvar Bulguları

Değişkenler	Tüm hastalar (n=103)
Glukoz, medyan(IQR)	83(78-87)
İnsülin, medyan(IQR)	7,23(3-15,7)
HOMA-IR, medyan(IQR)	1,5(0,5-3,2)
İnsülin direnci, n(%)	29(28,2)
HDL medyan(IQR)	43,8(38,4-53,3)
LDL medyan(IQR)	76,9(66-94,4)
Total ort $\pm$ SS	141,54 $\pm$ 25,53
TSH, medyan(IQR)	2,2(1,65-3,11)
T4, ort $\pm$ SS	1,26 $\pm$ 0,16

Hastaların PKU alt tiplerine ait frekans ve yüzde değerleri Tablo 9’da sunulmuştur. Hastaların %32’si klasik PKU, %9,7’i orta PKU, %33,1’i hafif PKU ve %25,2’si benign HPA tanısı ile izlenmekteydi.

Tablo 9: Hastaların PKU Alt Tiplerine Göre Dağılımı

Alt tipler	n	%
Klasik PKU	33	32
Orta PKU	10	9,7
Hafif PKU	34	33,1
Benign HPA	26	25,2

Hastaların kontrol durumuna göre demografik özellikleri Tablo 10’da değerlendirilmiştir. Kötü kontrollü hastaların yaşları iyi kontrollülere göre daha yüksek bulundu ($p=0,047$). Kontrol durumu ile cinsiyet ($p=0,392$), boy ($p=0,090$) ve VKİ persentil ($p=0,557$) ilişkili bulunmadı. Kötü kontrollü grupta kilo ölçüm değerleri istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,049$). Medyan VKİ değerinin kötü kontrollü hastalarda daha yüksek olduğu görülürken, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,064$). Saptopterin kullanımının ($p=0,499$) ve günlük alınan protein miktarının ($p=0,578$) kontrol durumuna göre anlamlı farklılık göstermediği belirlendi.

Tablo 10: Hastaların Kontrol Durumuna Göre Demografik Özellikleri

	Kötü kontrollü	İyi kontrollü	
Değişkenler	(n=45)	(n=58)	p
Yaş (yıl)	9(6-17)	8(4-11)	0,047
Cinsiyet			
Kız	24(53,3)	26(44,8)	0,392
Erkek	21(46,7)	32(55,2)	
Boy (cm)	130,88±28,66	121,58±26,31	0,090
Kilo (kg)	32,5(17,5-55,5)	22(16-37)	0,049
VKİ (kg/m ²)	17,9(15,8-24,9)	16,35(14,9-20,1)	0,064
BMI persentil			
Zayıf	2(4,4)	3(5,2)	0,557
Normal	25(55,6)	37(63,8)	
Kilolu	5(11,1)	8(13,8)	
Obez	13(28,9)	10(17,2)	
Saptopterin kullanan	5(11,1)	4(6,9)	0,499
Günlük alınan protein	1,24±0,4	1,19±0,49	0,578

Bulgular ort±SS, medyan(IQR) veya n(%) ile verildi. Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Hastaların kontrol durumuna göre laboratuvar bulguları Tablo 11’de incelenmiştir. Hastaların kontrol durumuna göre glukoz ($p=0,920$), LDL-K ($p=0,487$), Total-K ($p=0,176$) ve T4 ($p=0,500$) değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi. Kötü kontrollü grupta insülin ve HOMA-IR değerlerinin daha yüksek olduğu, fakat bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,056$ ve $p=0,087$). Kötü kontrollü grupta insülin direnci (%40) iyi kontrollü gruba göre (%19) daha sık izlendi ($p=0,019$). HDL-K değerleri kötü kontrollü hastalarda anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$). Kötü kontrollü hastalarda TSH değerleri düşük olmakla birlikte anlamlı bulunmadı ($p=0,087$).

Tablo 11: Hastaların Kontrol Durumuna Göre Laboratuvar Bulguları

Değişkenler	Kötü kontrollü	İyi kontrollü	p
	(n=45)	(n=58)	
Glukoz	83(76-86)	82,5(78-88)	0,920
İnsülin	11,8(4,2-21,9)	6,02(2,79-12)	0,056
HOMA-IR	2,4(0,7-4,6)	1,2(0,5-2,4)	0,087
İnsülin direnci	18(40)	11(19)	0,019
HDL-K	40,2(37,1-45,2)	47,65(41,7-58)	0,001
LDL-K	76(64,8-94,3)	77,15(68,1-99,5)	0,487
Total-K	137,67±25,5	144,55±25,37	0,176
TSH	1,9(1,65-2,92)	2,49(1,86-3,2)	0,087
T4	1,27±0,15	1,25±0,18	0,500

Bulgular ort±SS, medyan(IQR) veya n(%) ile verildi. Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher’s Exact test.

Tablo 12’de hastaların kontrol durumuna göre PKU alt tiplerinin dağılımı sunulmuştur. Kötü kontrollü grupta klasik PKU (%46,7 ve %20,7) ve iyi kontrollü grupta ise benign HPA oranı (%43,1 ve %2,2) istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p<0,001$).

Tablo 12: Hastaların Kontrol Durumuna Göre PKU Alt Tipleri

	Kötü kontrollü	İyi kontrollü	
Alt tipler	(n=45)	(n=58)	p
Klasik PKU	21(46,7) ^a	12(20,7) ^b	<0,001
Orta PKU	7(15,6) ^a	3(5,2) ^a	
Hafif PKU	16(35,6) ^a	18(31) ^a	
Benign HPA	1(2,2) ^a	25(43,1) ^b	

Bulgular n(%) ile verildi. Pearson ki-kare test. Bir satırdaki aynı harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını ifade eder.

Tablo 13’de puberte durumuna göre hastaların laboratuvar bulgulara değerlendirilmiştir. Pubertal grubunda glukoz değerleri daha yüksek ve T4 değerleri daha düşük olup anlamlı bulunmadı ($p=0,073$ ve $p=0,083$). İnsülin ve HOMA-IR değerleri pubertal grupta istatistiksel olarak daha yüksek gözlendi ($p=0,017$ ve $p=0,015$). Her iki grupta insülin direnci görülen hasta oranı benzer bulundu ($p=0,838$). Grupların HDL-K ($p=0,211$), LDL-K ($p=0,772$) ve Total-K ($p=0,671$) değerleri açısından anlamlı farklılık belirlenmedi. Medyan TSH değerinin prepubertal grupta daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$).

Tablo 13: Hastaların Puberte Durumuna Göre Laboratuvar Bulguları

Değişkenler	Prepubertal (n=62)	Pubertal (n=41)	p
Glukoz	81,5(78-86)	85(80-89)	0,073
İnsülin	5,25(2,55-13,7)	10,5(4,49-19,5)	0,017
HOMA-IR	1,1(0,5-2,9)	2,3(1-4)	0,015
İnsülin direnci	17(27,4)	12(29,3)	0,838
HDL-K	45,5(38,4-54,3)	42,6(37,1-48)	0,211
LDL-K	76,8(66-103,8)	78,8(66-93,8)	0,772
Total-K	142,42±25,98	140,22±25,09	0,671
TSH	2,65(1,88-3,3)	1,85(1,51-2,46)	0,001
T4	1,28±0,15	1,23±0,18	0,083

Bulgular ort±SS, medyan(IQR) veya n(%) ile verildi. Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher’s Exact test.

Hastaların PKU alt tiplerine göre demografik özelliklerine ilişkin bilgiler Tablo 14’de verilmiştir. Grupların cinsiyet ($p=0,532$) ve VKİ persentiline ($p=0,911$) göre dağılımı istatistiksel olarak benzerdi. Orta FKU grubunda VKİ ($p=0,048$) değerleri benign HPA grubuna göre anlamlı daha yüksek belirlendi.

Tablo 14: Hastaların PKU Alt Tiplerine Göre Demografik Özellikleri

Değişkenler	Klasik PKU (n=33)	Orta PKU (n=10)	Hafif PKU (n=34)	HPA (n=26)	p
Cinsiyet					
Kız	17(51,5)	4(40)	19(55,9)	10(38,5)	0,532
Erkek	16(48,5)	6(60)	15(44,1)	16(61,5)	
BMI	18,8	19,6	16,3	15,8	0,048
(kg/m ²)	(15,8-23,8) ^{a,b}	(15,8-30,4) ^a	(14,9-20,6) ^{a,b}	(14,5-17) ^b	
VKİ					
persentil					
Zayıf	1(3)	1(10)	1(2,9)	2(7,7)	0,911
Normal	18(54,5)	5(50)	22(64,7)	17(65,4)	
Kilolu	5(15,2)	1(10)	4(11,8)	3(11,5)	
Obez	9(27,3)	3(30)	7(20,6)	4(15,4)	

Bulgular $\text{ort} \pm \text{SS}$, medyan(IQR) veya $n(\%)$ ile verildi. Tek yönlü ANOVA (post hoc Tukey HSD test), Kruskal-Wallis test, Pearson ki-kare test, Fisher’s Exact test. Bir satırdaki aynı harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını ifade eder.

Hastaların PKU alt tiplerine göre laboratuvar bulguları Tablo 15'te karşılaştırılmıştır. Buna göre, hastaların glukoz ($p=0,895$), HDL-K ($p=0,168$), LDL-K ($p=0,629$), Total-K ($p=0,259$) ve TSH değerlerinin ($p=0,353$) gruplara göre anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi. Benign HPA grubunun insülin değerleri klasik PKU ve orta PKU grubundaki hastalara göre daha düşüktü ($p=0,042$). HOMA-IR değerleri en düşük hafif PKU ve benign HPA grubunda ve en yüksek orta PKU grubunda gözlenirken, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,059$). Klasik PKU, orta PKU ve hafif PKU hastalarda insülin direnci daha yüksek oranda olup anlamlı bulunmadı ($p=0,174$). Benzer olarak, düşük HDL olma durumu klasik PKU, orta PKU ve hafif PKU gruplarında daha yüksek oranda olmakla birlikte anlamlı bulunmadı ($p=0,088$). Hafif PKU grubundaki hastaların T4 ortalaması diğer gruplara göre daha yüksek izlenirken bu farkın anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,092$).

Tablo 15: Hastaların PKU Alt Tiplerine Göre Laboratuvar Bulguları

Değişkenler	Klasik PKU (n=33)	Orta PKU (n=10)	Hafif PKU (n=34)	HPA (n=26)	p
Glukoz	84(76-88)	81(76-85)	84(79-85)	82,5(78-88)	0,895
İnsülin	9,35(4,96-25,5) ^a	12,45(2,6-17,8) ^a	5,6(3-14,1) ^{a,b}	4,94(2,07-9,6) ^b	0,042
HOMA-IR	1,8(1,1-5,1)	2,5(0,5-4)	1,15(0,5-3)	1,05(0,4-1,8)	0,059
İnsülin direnci	11(33,3)	4(40)	11(32,4)	3(11,5)	0,174
HDL-K	41,9(37,6-52,1)	41,35(40,1-45,2)	44,25(37,5-53)	46,55(42,1-58,9)	0,168
LDL-K	76,9(66-95)	72,85(63,2-84,5)	75,15(65-93)	81,5(68,1-103,8)	0,629
Total-K	138,64±28,2	132,7±19,4	141,03±24,25	149,31±25	0,259
TSH	2,18(1,5-3,3)	1,94(1,69-2,26)	2,09(1,61-3,11)	2,67(1,98-3,16)	0,353
T4	1,23±0,14	1,2±0,2	1,31±0,17	1,26±0,16	0,092

Bulgular ort±SS, medyan(IQR) veya n(%) ile verildi. Tek yönlü ANOVA (post hoc Tukey HSD test), Kruskal-Wallis test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki aynı harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını ifade eder.

5.TARTIŞMA

Fenilketonüri; karaciğerde fenilalanin tirozin dönüşümünü sağlayan fenilalanin hidroksilaz enzimidaki bozukluk sonucu ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. Kanda biriken phe geri dönüşümsüz beyin hasarına neden olmaktadır. Erken tanı koyarak tedavi edilmediği takdirde ciddi ilerleyici geri dönüşü olmayan mental geriliğe neden olmaktadır. Yenidoğan taraması ile fenilalanin yüksekliği saptanan bireyler en yakın pediatrik beslenme ve metabolizma kliniklerine ileri araştırma ve tetkik amaçlı yönlendirilmelidir.

PKU sınıflandırması hastaların tanı anındaki phe düzeyine göre yapılmaktadır. Günümüzde hala geçerliliğini koruyan PKU tedavisinin temelini fenilalaninden kısıtlı diyet oluşturmaktadır. 2007 yılından bu yana diyet tedavisine alternatif olarak, rezidüel enzim aktivitesi olan hastalarda PAH enziminin kofaktörü BH4'ün sentetik formu olan saptopterin kullanılmaya başlanmıştır. PKU'lu hastaların takipleri beslenme uzmanları, psikologlar, sosyal hizmet uzmanları, metabolik hastalık uzmanları ve çocuk doktorları tarafından sağlanmalıdır. Hastaların diyeti kapsamlı bir şekilde modifiye edilmektedir. Diyet karbonhidrat içeriği yüksek, protein miktarı düşük, phe içermeyen metabolik formüller ile sağlanır(85). Bu durumun PKU'lu hastalarda obeziteye neden olabileceği yönünde varsayımlar mevcuttur ancak bu varsayımın bilimsel kanıtlarla desteklenip desteklenmediği belirsizdir(86). Çalışmamızda; Akdeniz Üniversitesi Çocuk Metabolizma polikliniğinde PKU ile takipli hastalarımızı obezite insülin direnci yönüyle incelemeyi hedefledik.

Dünya çapında PKU prevalansındaki verilerde heterojenlik söz konusudur. Bu durum bölgeden bölgeye değişen orandaki akraba evlilikleri, farklı ülkelerdeki genetik yatkınlık durumu, kullanılan tanı testleri, phe yüksekliği için belirlenen sınır değerler ve örneklem büyüklüğü gibi hastalığı etkileyen faktörlerdeki değişkenler nedeniyledir. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların %32'si klasik PKU, %9,7'i orta PKU, %33,1'i hafif PKU ve %25,2'si benign HPA tanısı ile izlenmekteydi. Klasik PKU 'nun küresel prevalansı üzerine yapılan bir incelemede; dahil edilen çalışmalar arasında, en yüksek prevalans Türkiye'de (38.13) bulunurken, 100.000 yenidoğanda 21.28 ile İran'ın izlediği saptanmıştır(87).

Çalışmamızda hastaların medyan yaşı 8 yıldır, %48,5'i kız ve %51,5'i erkekti. Cinsiyete göre hastaların BMI değerleri istatistiksel açıdan benzer bulundu. BMI percentiline göre obez olarak sınıflandırılan 23 hastanın 11'i kız 12'si erkekti. Kız ve erkek hastalar arasında obezite bakımından anlamlı farklılık izlenmedi. Literatüre bakıldığında Silveira ve arkadaşlarının PKU'lu 101 adolesan ile yaptığı çalışmada cinsiyetler arasında fazla kilo, obezite açısından anlamlı fark saptanmadığı görüldü(7). Das ve ark.'nın 51 PKU tanılı ergen üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların vücut kitle indekslerinde anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır(88). Benzer şekilde bazı yazarlar, hastalar ve aynı yaştaki kontroller arasında vücut kompozisyonunda farklılık bulamamış(89, 90) ayrıca hastaların sonuçlarını referans değerlerle karşılaştırmışlardır(91, 92). Literatür ile çalışma sonuçlarımız uyumlu idi.

PKU'da diyet düzenlemesi hassas ve zor bir terapidir. Birincil hedef yüksek kan phe seviyesi sonucu ortaya çıkan beyin hasarının önüne geçmektir. Bu nedenle PKU diyeti sıkı bir şekilde kısıtlama gerektirdiği için, diyetle uyum oldukça önemlidir. Kan phe konsantrasyonu diyetle uyumu belirleyen önemli belirteçtir. Her ülke, bölge ve birey farklı beslenme alışkanlıklarına sahip olduğundan, hastaların yaşam tarzına göre diyet tedavi protokolü oluşturmak gerekir. Hastaların diyetlerinin kalori içeriği çeşitli faktörlerin bir sonucu olarak zamanla artabilir. Yüksek karbonhidrat alımıyla ilişkili risklere rağmen, PKU'lu hastalarda karbonhidrat metabolizması üzerine çok az araştırma yapılmıştır. Yakın tarihli bir araştırmaya göre, PKU'lu çocukların sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek glisemik indeksi olan gıdaları tercih ettikleri görülmüştür(93).

İlerleyen yaşlarda hastalar, okul, etkinlik, üniversite veya işe başlama gibi sosyal durumlar nedeni ile diyetlerini gevşatabilirler. Uyum sağlamaları ve 'normal' yiyecekleri yemeleri için çevrelerindeki insanlardan daha fazla akran baskısı altında olabilirler(79). Çalışmamızda kötü kontrollü hastaların yaşları iyi kontrollülere göre daha yüksek bulundu. PKU'lu hastaların diyetle uyumunu etkileyen faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada hastaların yaşları arttıkça diyetle uyumlarının daha zor olduğu saptanmıştır(94). Waisbren ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada yaşla birlikte Phe konsantrasyonlarında artış görülmüş ve bu durum yaşla birlikte diyetle uyumun azalması ile ilişkilendirilmiştir(84). Walter ve ark.'nın yaptığı çalışma da

benzer şekilde kan phe kontrolünün yaşla birlikte azaldığını göstermiştir(95). Avrupa PKU derneği tarafından yapılan anketin verileri yetişkin hastalarda phe konsantrasyonlarının hedef aralığın üzerinde olduğunu göstererek bu bulguyu doğrulamaktadır(96).

Çalışmamızda kötü kontrollü grupta kilo ölçüm değerleri istatistiksel olarak daha yüksekti. Medyan BMI değerinin kötü kontrollü hastalarda daha yüksek olduğu görülürken, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Robertson ve ark. BMI'nın artması ile daha yüksek phe konsantrasyonu arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir(79). Walkowiak D. ve ark. PKU'lu hastalarda zayıf metabolik kontrolün aşırı kilo ve obezite ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur(97). Burrage ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada diyet uyumsuzluğu ile kilo artışını bir risk olarak ilişkilendirmiştir(5). Benzer şekilde, Doulgeraki ve ark. PKU'lu hastalarda diyetle zayıf uyum ile yağ kütlesindeki artış arasında ilişki saptamıştır(89).

Çalışmamızda kontrol durumuna göre, kötü kontrollü grupta insülin direnci iyi kontrollü gruba göre daha yüksek saptandı. Kötü kontrollü grupta insülin ve HOMA-IR değerlerinin daha yüksek olduğu, fakat bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü. Couce ve ark.'nın çalışmasında insülin ve HOMA-IR değerlerinin HPA göre PKU grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür(98). Çalışmamızda kötü kontrollü hastalarda TSH değerleri düşük olmakla birlikte anlamlı bulunmadı. Sumanszki ve ark. Macaristan'da 69 PKU'lu erişkin (18-41 yaş) ve 50 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada TSH ve Phe seviyeleri arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir(99). Literatürde daha geniş bir yaş grubunda yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu nedenle daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

PKU hastaları diyetlerinde çoğunlukla hayvansal olan doğal protein içerikli gıdaların yerine phe içermeyen amino asit karışımlarından oluşan özel formülleri kullanır. Non-aterojenik diyet olarak tanımlanan hayvansal lipidlerin ve kolesterolün bu şekilde azalması, düşük plazma kolesterol konsantrasyonu ile sonuçlanır(100, 101). PKU'lu hastalar iyi metabolik kontrole sahip olsalar bile lipit profillerinde bozukluklar bildirilmiştir(102). Bazı çalışmalarda diyet tedavisi

altındaki PKU hastalarının total kolesterol değerlerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum lipit kaynağı olarak diyetle zeytinyağı tüketimi ve 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim-A redüktazın down regülasyonuna bağlı olarak kolesterol sentezinin bozulması ile ilişkilendirilmiştir(103-105). Bazı yazarlar, anormal serum lipitlerinin, yüksek plazma phe konsantrasyonu ve metabolitlerinin neden olduğu karaciğer hasarına bağlı olarak hepatik lipit sentezindeki bir kusurdan kaynaklanabileceğini öne sürmektedir(100, 106, 107). Diğer taraftan başka bir çalışmada total kolesterol değerlerinin sağlıklı kontrollerden farklılık göstermediği(108), başka bir çalışmada ise; PKU hastalarında total kolesterol değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir(109). M.Gündüz ve ark.'nın adolesan klasik PKU hastalarının serum aterojenik belirteçlerini araştırdıkları çalışmada iyi kontrollü PKU hastalarında HDL düzeyi kötü kontrollü gruba göre daha düşük saptanmıştır(110). Couce ve ark.'nın HPA ve PKU'lu hastaların lipit profillerini incelediği çalışmada, kötü metabolik kontrole sahip hastaların HDL değerleri daha düşük saptanmıştır(98). Colome ve ark.'nın 1-36 yaş aralığındaki PKU, HPA, ve kontrol grubu ile lipit profilini incelediği çalışmada PKU'lu hastaların HDL düzeyi daha düşük saptanmıştır(106). Çalışmamızda PKU'lu hastaların metabolik kontrol durumuna göre LDL, Total kolesterol değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi. HDL ise kötü kontrollü hastalarda anlamlı düzeyde düşüktü. PKU hastalarında plazma phe ve lipit konsantrasyonu arasındaki ilişki üzerine literatür bulguları değişkendir. Bu nedenle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Gelecekteki çalışmalar cinsiyet, yaş sınıflandırması, diyet profilini de dikkate almalıdır.

Her hasta için bireysel phe toleransına göre uygun alımı sağlamak için yakın izlem ile tedaviye erken başlanması gerekir. Bu tolerans, klasik PKU olarak sınıflandırılan düşük aktivite ve hafif PKU olarak sınıflandırılan daha yüksek phe metabolizasyonu ile ölçülen PAH aktivitesinin seviyesi ile ilişkilidir(33). Klasik PKU'lu bir birey, hafif PKU'lu bir hastadan %50'ye kadar daha düşük bir phe toleransına sahip olduğu için, klasik PKU hastasının daha kısıtlayıcı diyetle izlenmesini gerektirir(29). Çalışmamızda kötü kontrollü grupta klasik PKU ve iyi kontrollü grupta ise benign HPA oranı istatistiksel olarak yüksek bulundu. Teruya ve ark.'nın fenilketonüri hastaların diyetle uyumlarını ve diyet uyumunu etkileyen

durumları incelediği çalışmada klasik PKU tanılı hastaların diyetle uyumunun kötü olduğunu saptamıştır(111).

PKU'lu 149 çocuk ve ergende günlük protein miktarının metabolik kontrol üzerindeki etkisi araştırılmış ve gruplar arasında farklılık görülmemiştir(112). Çalışmamızda günlük alınan protein miktarı ile metabolik kontrol durumu ilişkili bulunmamıştır. Hennermann ve ark. saptopterin kullanan hastaların phe toleransının arttığını diyetle uyumun daha iyi olduğunu saptamışlardır(113). Muntau ve ark. çalışmasında da benzer şekilde saptopterin ile uzun süreli tedavinin phe toleransında artışa yol açabileceği yönünde veriler elde edilmiştir(114). Çalışmamızda saptopterin kullanımı ile metabolik kontrol arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu farklılık hasta örneklemimizin az olması ile ilişkilendirilebilir.

Pubertal hasta grubunda insülin ve HOMA-IR değerleri istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. Her iki grupta insülin direnci görülen hasta oranı benzer bulundu. 58 PKU hastasından (4-15 yaş arası) oluşan kesitsel bir çalışmada (29'u aşırı kilolu ve 29'u normal kilolu) aşırı kilolu ve pubertal evredeki hastaların bazal insülin ve HOMA-IR düzeyleri yüksek saptanmıştır(6). Couce ve ark.'nın PKU'lu hastaların karbonhidrat metabolizmasının biyobelirteçlerini incelediği çalışmada, hastaların karbonhidrat intoleransı ve insülin direnci riski altında olduğunu, yetişkinlerde ve aşırı kilolu hastalarda bunun daha belirgin olduğunu saptamışlardır(115).

PKU diyetinin temeli proteinden fakir beslenmeye dayanır. Düşük proteinli gıdalar da selenyum açısından fakirdir(116). Çalışmamızda medyan TSH değerinin prepubertal grupta daha yüksek olduğu görüldü. Sağlıklı çocuk ve ergenlerde tiroid hormonlarındaki değişimin incelendiği çalışmada kızlarda yaş arttıkça TSH, T3 ve T4 değerleri azalırken, erkeklerde ise yaşla birlikte sadece T3 değerlerinde azalma olduğunu saptanmıştır(117). Literatüre bakıldığında PKU tanılı erişkin hastaların tiroid fonksiyonlarının araştırıldığı bir çalışmada; hastaların sağlıklı kontrollere göre daha yüksek T4 ve daha düşük TSH seviyelerine sahip olduğu saptanmış. Bu durum PKU diyetinin getirdiği iyot ve selenyum eksikliği ile ilişkilendirilmiştir(99). Bir başka çalışmada PKU, HPA ve kontrol grupları arasında selenyumun tiroid hormonlarına etkisi araştırılmış hem HPA hem de PKU ile takipli

hastalarda kontrol grubuna göre selenyumun anlamlı düşük olduğu gör÷lm÷ştür. Serbest triiyodotironin (T3) her iki hasta grubunda kontrol deneklere göre yüksekken, serbest T4 sadece PKU hastalarında daha yüksek gör÷lm÷ştür(118). PKU'lu hastaların tiroid hormonunun fonksiyonları üzerine çalışmalar literatürde oldukça kısıtlıdır. Yapılan çalışmalar özetle selenyum eksikliği olan (özellikle düşük proteinli beslenen hastalarda) hastalarda tiroid metabolizmasında bozulma olduğu yönündedir(119). Gelecekteki çalışmalar yaş grubu, cinsiyet sınıflandırması, diyet içeriği, tiroid otoantikörlerini da dikkate almalıdır.

Çalışmamızda orta PKU grubunda BMİ değeri benign HPA grubuna göre anlamlı daha yüksek belirlendi. PKU alt tipleri arasında obezite prevalansı üzerine çalışmalar kısıtlıdır. Bir İspanyol çalışması, klasik PKU'lu hastaların, özellikle ergenlerin, diğer fenotiplere kıyasla aşırı kilolu olma olasılığının daha yüksek olduğunu gösterirken, başka bir çalışmada Hafif HPA ve klasik PKU'lu hastalar arasında aşırı kilo oluşumunda hiçbir fark bildirilmemiştir(120-122).

Çalışmada PKU sınıflamasına göre alt tipler arasında benign HPA grubunun insülin değeri klasik PKU ve orta PKU grubundaki hastalara göre daha düşüktü ($p=0,042$). Couce ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada da benzer şekilde HPA grubunda insülin değeri daha düşük saptanmıştır(115).

Çalışmada kontrol grubunun olmamasından dolayı veriler toplum geneli ile kıyaslanacak olursa; Türkiye Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi Projesi araştırma raporuna göre 6-10 yaş aralığında obezite oranı %6.5 bulunmuştur(123). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 Araştırmasında 6-18 yaş aralığında obezite oranı %8.2 bulunmuştur(68). Bu çalışmaya dahil edilen hastalarda 6-10 yaş grubunda ($n=37$) obezite oranı %21,6 ($n=8$), 6-18 yaş grubunda ($n=61$) obezite oranı %26,2 ($n=16$) olduğu saptanmıştır. Literatüre göre daha yüksek saptandığı gör÷lm÷ştür.

6. SONUÇ

1: Çalışmada toplam 103 hasta verisi değerlendirildi. Hastaların yaş aralığı en düşük 3 ve en yüksek 24 yıl, medyan yaş 8 (IQR: 5-13) yıl idi. Hastaların %48,5'i kız ve %51,5'i erkekti. Hastaların %32'si klasik FKU, %9,7'i orta FKU, %33,1'i hafif FKU ve %25,2'si benign HPA tanısı ile izlenmekteydi. Hastaların %77,7'si diyet yaparken %22,3'ü diyetsiz takip edilmekteydi. 103 hastanın 9'u (%8,7) saptoplerin kullanıyordu. Bu 9 hastanın 4'ü diyetsiz, 5'i diyet yaparak takip ediliyordu. 5 hasta (%4,9) zayıf, 62 hasta (%60,2) normal kilolu, 13 hasta (%12,6) kilolu ve 23 hasta (%22,3) obezdi. Hastaların %60,2'si prepubertaldi. Son üç phe ortalamasına göre 45 hasta (%43,7) kötü kontrollü ve 58 hasta (%56,3) iyi kontrollüydü.

2: Kız hastaların medyan VKİ değeri 17,15 (IQR: 15,2-23,8) ve erkek hastaların 16,4 (IQR: 14,9-22,3) kg/m^2 'dir. Cinsiyete göre hastaların VKİ değerleri istatistiksel açıdan benzer bulundu ($p=0,503$). Kız hastalarda obezite oranı %22 ($n=11$) ve erkek hastalarda %22,6 ($n=12$) olarak belirlendi. Kız ve erkeklerin obezite oranları bakımından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,938$).

3: Kötü kontrollü hastaların yaşları iyi kontrollülere göre daha yüksek bulundu ($p=0,047$). Kontrol durumu ile cinsiyet ($p=0,392$), boy ($p=0,090$) ve VKİ persentil ($p=0,557$) ilişkili bulunmadı. Kötü kontrollü grupta kilo ölçüm değerleri istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,049$). Medyan VKİ değerinin kötü kontrollü hastalarda daha yüksek olduğu görülürken, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,064$). Saptoplerin kullanımının ($p=0,499$) ve günlük alınan protein miktarının ($p=0,578$) kontrol durumuna göre anlamlı farklılık göstermediği belirlendi.

4: Hastaların kontrol durumuna göre glukoz ($p=0,920$), LDL-K ($p=0,487$), Total-K ($p=0,176$) ve T4 ($p=0,500$) değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi. Kötü kontrollü grupta insülin ve HOMA-IR değerlerinin daha yüksek olduğu, fakat

bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,056$ ve $p=0,087$). Kötü kontrollü grupta insülin direnci (%40) iyi kontrollü gruba göre (%19) daha sık izlendi ($p=0,019$). HDL-K değerleri kötü kontrollü hastalarda anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$). Kötü kontrollü hastalarda TSH değerleri düşük olmakla birlikte anlamlı bulunmadı ($p=0,087$).

5: Kötü kontrollü grupta klasik PKU (%46,7 ve %20,7) ve iyi kontrollü grupta ise benign HPA oranı (%43,1 ve %2,2) istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p<0,001$).

6: İnsülin ve HOMA-IR değerleri pubertal grupta istatistiksel olarak daha yüksek gözlemlendi ($p=0,017$ ve $p=0,015$). Gruplar arasında HDL-K ($p=0,211$), LDL-K ($p=0,772$) ve Total-K ($p=0,671$) değerleri açısından anlamlı farklılık belirlenmedi. Medyan TSH değerinin prepubertal grupta daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$).

7: Hastaların PKU sınıflaması yapıldığında grupların cinsiyet ($p=0,532$) ve VKİ persentiline ($p=0,911$) göre dağılımı istatistiksel olarak benzerdi. Orta FKU grubunda VKİ ($p=0,048$) değerleri benign HPA grubuna göre anlamlı daha yüksek belirlendi.

8: PKU sınıflamasına göre laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır. Buna göre, hastaların glukoz ($p=0,895$), HDL-K ($p=0,168$), LDL-K ($p=0,629$), Total-K ($p=0,259$) ve TSH değerlerinin ($p=0,353$) gruplara göre anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi. Benign HPA grubunun insülin değerleri klasik PKU ve orta PKU grubundaki hastalara göre daha düşüktü ($p=0,042$). HOMA-IR değerleri en düşük hafif PKU ve benign HPA grubunda ve en yüksek orta FKU grubunda gözlenirken, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,059$).

7. ÖZET

Fenilketonüri (PKU); fenilalanin hidroksilaz (PAH) genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli metabolik hastalıktır. Tedavinin temelini fenilalaninden kısıtlı diyet oluşturmaktadır. Takipte amaç normal büyüme ve vücut kompozisyonunu elde etmek için beslenme gereksinimlerini korurken kan phe düzeylerini terapötik bir hedef aralığında koruyarak nörolojik sekelleri önlemektir. Bebeklik döneminde, anne baba besin alımını kontrol ettiği için diyetle uyum iyidir. Çocuklar büyüdükçe, öğünlerin özenle planlanması gerektiğinden ve çocuklar akranları tarafından rutin olarak tüketilen yiyecekleri seçemediğinden diyetle uyum giderek zorlaşır.

Yapılan çalışmalarda özellikle ergenlik dönemine doğru hastaların diyetle uyumunun giderek azaldığı, phe konsantrasyonlarının arttığı görülmüştür. Aynı zamanda diyetle proteinin kısıtlanması sonucunda karbonhidrat ve lipitten zengin gıdaların tüketimine eğilim artmaktadır. Yüksek karbonhidrat alımıyla ilişkili risklere rağmen, PKU'lu hastalarda karbonhidrat metabolizması üzerine çok az araştırma yapılmıştır.

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Çocuk Metabolizma Polikliniğinde takipli fenilketonürlü hastaların obezite ve insülin direnci sıklığıyla birlikte bu sıklığı artırabilecek etmenlerle ilişkisini araştırmayı amaçladık. Ekim 2020-Şubat 2022 yıllarında takipli 3-25 yaş aralığındaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Toplam 103 hasta verisi değerlendirildi. Hastalar tanı anında ölçülen kan phe düzeylerine göre sınıflandırıldı.

Hastaların %48,5'i kız ve %51,5'i erkekti. Hastaların %32'si klasik PKU, %9,7'i orta PKU, %33,1'i hafif PKU ve %25,2'si benign HPA tanısı ile izlenmekteydi. Hastaların %77,7'si diyet yaparken %22,3'ü diyetsiz takip edilmekteydi. 103 hastanın 9'u (%8,7) saptoplerin kullanıyordu. Bu 9 hastanın 4'ü diyetsiz, 5'i diyet yaparak takip edilmekteydi.

Son üç phe ortalamasına göre 45 hasta (%43,7) kötü kontrollü ve 58 hasta (%56,3) iyi kontrollüydü. Kötü kontrollü grupta kilo ölçüm değerleri istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,049$). Kötü kontrollü grupta insülin direnci (%40) iyi

kontrollü gruba göre (%19) daha sık izlendi ($p=0,019$). HDL-K değerleri kötü kontrollü hastalarda anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$). Kötü kontrollü grupta klasik PKU (%46,7 ve %20,7) ve iyi kontrollü grupta ise benign HPA oranı (%43,1 ve %2,2) istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). İnsülin ve HOMA-IR değerleri pubertal grupta istatistiksel olarak daha yüksek gözlendi ($p=0,017$ ve $p=0,015$). Medyan TSH değerinin prepubertal grupta daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$). Orta FKU grubunda VKİ ($p=0,048$) değerleri benign HPA grubuna göre anlamlı daha yüksek belirlendi. Benign HPA grubunun insülin değerleri klasik PKU ve orta PKU grubundaki hastalara göre daha düşüktü ($p=0,042$).

Sonuç olarak verilerimiz, düşük phe diyetine uyumun kötü olması durumunda fazla kilo ve insülin direnci riski ile ilişkili olabileceğini düşündüren ön kanıtlar sunmaktadır. Hastalığın takibi ve tedavi sürecine yönelik çalışmalar umut verici olmakla birlikte, yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Fenilketonüri, PKU, Obezite, İnsülin Direnci, Diyet

8.ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU); It is an autosomal recessive metabolic disease that occurs as a result of mutation in the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene. The basis of the treatment is a phenylalanine-restricted diet. The aim of the follow-up is to prevent neurological sequelae by maintaining the blood phe levels in a therapeutic target range while maintaining the nutritional requirements to achieve normal growth and body composition. Diet compliance is good as parents control their food intake. As children grow up, meals must be carefully planned and since children cannot choose foods that are routinely consumed by their peers, dietary compliance becomes increasingly difficult.

It has been observed in studies that patients' adherence to diet decreases and phe concentrations increase, especially towards adolescence. At the same time, as a result of the restriction of protein in the diet, the tendency to consume foods rich in carbohydrates and lipids increases. Despite the risks associated with high carbohydrate intake, carbohydrate metabolism is impaired in patients with PKU. Very little research has been done on it.

In our study, we aimed to investigate the relationship between obesity and insulin resistance frequency in patients with phenylketonuria followed up in Akdeniz University Pediatric Metabolism Polyclinic and factors that may increase this frequency. Patients aged 3-25 years, followed up between October 2020 and February 2022, were included in the study. A total of 103 patient data were evaluated. Patients were measured at the time of diagnosis. classified according to blood phe levels.

48.5% of the patients were female and 51.5% were male. 32% of the patients were classical PKU, 9.7% moderate PKU, 33.1% mild PKU and 25.2% benign hyperphenylalanine. 77.7% of the patients were on a diet and 22.3% were being followed without a diet. 9 of 103 patients (8.7%) were using saptopterin. 4 of these 9 patients were on no diet and 5 were on a diet was being followed.

According to the mean of the last three phe, 45 (43.7%) patients were poorly controlled and 58 (56.3%) well-controlled. Weight measurement values were

statistically higher in the poorly controlled group ($p=0.049$). Insulin resistance (40%) was observed more frequently in the poorly controlled group than in the well-controlled group (19%) ($p=0.019$). HDL-C values were significantly lower in poorly controlled patients ($p=0.001$). The rate of classical PKU (46.7% and 20.7%) in the poorly controlled group and the rate of benign HPA (43.1% and 2.2%) in the well-controlled group were statistically higher ($p<0.001$). Insulin and HOMA-IR values were statistically higher in the pubertal group ($p=0.017$ and $p=0.015$). The median TSH value was found to be higher in the prepubertal group ($p=0.001$). BMI ($p=0.048$) values were found to be significantly higher in the moderate PKU group than in the benign HPA group. Insulin values of the benign HPA group were lower than the patients in the classical PKU and moderate PKU groups ($p=0.042$).

In conclusion, our data provide preliminary evidence suggesting that poor adherence to a low phe diet may be associated with the risk of overweight and insulin resistance. Although studies on the follow-up and treatment process of the disease are promising, new studies are needed.

Keywords: Phenylketonuria, PKU, Obesity, Insulin Resistance, Diet

9.KAYNAKLAR

1. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):36.
2. Küçükkasap T. Türkiye'de Fenilketonüri Hastalığında Tanı, Tedavi, İzlem ve Uygulamaların Saptanması. 2013.
3. Schulz B, Bremer HJ. Nutrient intake and food consumption of adolescents and young adults with phenylketonuria. *Acta Paediatr*. 1995;84(7):743-8.
4. Albersen M, Bonthuis M, de Roos NM, van den Hurk DA, Carbasius Weber E, Hendriks MM, et al. Whole body composition analysis by the BodPod air-displacement plethysmography method in children with phenylketonuria shows a higher body fat percentage. *J Inher Metab Dis*. 2010;33 Suppl 3(Suppl 3):S283-8.
5. Burrage LC, McConnell J, Haesler R, O'Riordan MA, Sutton VR, Kerr DS, et al. High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2012;107(1-2):43-8.
6. Kanufre VC, Soares RD, Alves MR, Aguiar MJ, Starling AL, Norton RC. Metabolic syndrome in children and adolescents with phenylketonuria. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(1):98-103.
7. Silveira AM, Lima PL, Alves MRA, Soares RDL, Kanufre VdC, Rodrigues VdM, et al. Overweight/obesity in adolescents with phenylketonuria: protective and predisposing factors. *J Pediatr*. 2022;98(1):104-10.
8. 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.
9. Christ SE. Asbjørn Følling and the discovery of phenylketonuria. *J Hist Neurosci*. 2003;12(1):44-54.
10. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet*. 1953;265(6790):812-3.
11. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963;32:338-43.
12. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(4):430-8.
13. Guldberg P, Henriksen KF, Sipilä I, Güttler F, de la Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. *J Med Genet*. 1995;32(12):976-8.

14. Hofman KJ, Steel G, Kazazian HH, Valle D. Phenylketonuria in U.S. blacks: molecular analysis of the phenylalanine hydroxylase gene. *Am J Hum Genet.* 1991;48(4):791-8.
15. Aoki K, Ohwada M, Kitagawa T. Long-term follow-up study of patients with phenylketonuria detected by the newborn screening programme in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(4):608.
16. Ozalp I, Coşkun T, Tokatli A, Kalkanoğlu HS, Dursun A, Tokol S, et al. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr.* 2001;43(2):97-101.
17. [yal/saglik_personeli_egitim/NTP_Saglik_Personeli.pdf](#) hhsghdbceddcm, . Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Tarama Programı. 2017;[Erişim Tarihi 10 Nisan 2020]
18. Flydal MI, Martinez A. Phenylalanine hydroxylase: function, structure, and regulation. *IUBMB Life.* 2013;65(4):341-9.
19. Sumaily KM, Mujamammi AH. Phenylketonuria: A new look at an old topic, advances in laboratory diagnosis, and therapeutic strategies. *Int J Health Sci (Qassim).* 2017;11(5):63-70.
20. Surtees R, Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000;159(2):S109-S13.
21. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Boesch C, Bremer HJ. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest.* 1999;103(8):1169-78.
22. Hoeksma M, Reijngoud D-J, Pruim J, de Valk HW, Paans AM, van Spronsen FJ. Phenylketonuria: high plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Mol Genet Metab.* 2009;96(4):177-82.
23. Hörster F, Schwab MA, Sauer SW, Pietz J, Hoffmann GF, Okun JG, et al. Phenylalanine reduces synaptic density in mixed cortical cultures from mice. *Pediatr Res.* 2006;59(4):544-8.
24. Martynyuk A, Glushakov A, Sumners C, Laipis P, Dennis D, Seubert C. Impaired glutamatergic synaptic transmission in the PKU brain. *Mol Genet Metab.* 2005;86:34-42.
25. Shefer S, Tint GS, Jean-Guillaume D, Daikhin E, Kendler A, Nguyen LB, et al. Is there a relationship between 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase activity and forebrain pathology in the PKU mouse? *J Neurosci Res.* 2000;61(5):549-63.
26. Ho G, Christodoulou J. Phenylketonuria: translating research into novel therapies. *Transl Pediatr.* 2014;3(2):49-62.
27. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):743-56.
28. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab.* 2014;112(2):87-122.

29. 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.
30. Opladen T, Hoffmann GF, Blau N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. *J Inher Metab Dis.* 2012;35(6):963-73.
31. Longo N. Disorders of biopterin metabolism. *J Inher Metab Dis.* 2009;32(3):333-42.
32. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2014;16(2):188-200.
33. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet.* 2010;376(9750):1417-27.
34. García-Cazorla À, Saudubray JM. Cellular neurometabolism: a tentative to connect cell biology and metabolism in neurology. *J Inher Metab Dis.* 2018;41(6):1043-54.
35. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):162.
36. Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inher Metab Dis.* 2002;25(5):333-46.
37. Panel NloHCD. National institutes of health consensus development conference statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics.* 2001;108(4):972-82.
38. MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):171.
39. Newbould E, Pinto A, Evans S, Ford S, O'Driscoll M, Ashmore C, et al. Accidental Consumption of Aspartame in Phenylketonuria: Patient Experiences. *Nutrients.* 2021;13(2).
40. Rohr F, Munier A, Levy H. Acceptability of a new modular protein substitute for the dietary treatment of phenylketonuria. *J Inher Metab Dis.* 2001;24(6):623-30.
41. Van Wegberg A, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch A, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):1-56.
42. Walter JH LR, Burgard P. Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH. Hyperphenylalaninaemia. In: *Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment.* 2012;Walter JH, Lachmann RH, Burgard P. Hyperphenylalaninaemia. In: *Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment*, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds), Fifth Edition, Springer Medizin Verlag Heidelberg, Germany 2012: pp 251 – 264.

43. van Rijn M, Bekhof J, Dijkstra T, Smit PG, Moddermam P, van Spronsen FJ. A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 2003;162(5):323-6.
44. LaClair CE, Ney DM, MacLeod EL, Etzel MR. Purification and use of glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria. *J Food Sci*. 2009;74(4):E199-E206.
45. Ney D, Gleason S, Van Calcar S, MacLeod E, Nelson K, Etzel M, et al. Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(1):32-9.
46. Lim K, van Calcar SC, Nelson KL, Gleason ST, Ney DM. Acceptable low-phenylalanine foods and beverages can be made with glycomacropeptide from cheese whey for individuals with PKU. *Mol Genet Metab*. 2007;92(1-2):176-8.
47. van Spronsen FJ, de Groot MJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ, van Rijn M. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(6):671-6.
48. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Burlina AB, Burlina AP, Braga C, et al. Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(2):153-8.
49. Muntau AC, Adams DJ, Bélanger-Quintana A, Bushueva TV, Cerone R, Chien YH, et al. International best practice for the evaluation of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2019;127(1):1-11.
50. Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH(4)) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2009;96(4):158-63.
51. Levy HL, Sarkissian CN, Scriver CR. Phenylalanine ammonia lyase (PAL): From discovery to enzyme substitution therapy for phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2018;124(4):223-9.
52. Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, 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.
53. Markham A. Pegvaliase: First Global Approval. *BioDrugs*. 2018;32(4):391-5.
54. Harding C. Progress toward cell-directed therapy for phenylketonuria. *Clin Genet*. 2008;74(2):97-104.
55. Okorodudu DO, Jumeau MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(5):791-9.
56. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr*. 1991;65(2):105-14.
57. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data*. 2000(314):1-27.

58. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120 Suppl 4:S164-92.
59. Wang Y. Cross-national comparison of childhood obesity: the epidemic and the relationship between obesity and socioeconomic status. *Int J Epidemiol*. 2001;30(5):1129-36.
60. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J, et al. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(15):1689-712.
61. Skinner AC, Skelton JA. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999-2012. *JAMA Pediatr*. 2014;168(6):561-6.
62. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998;6 Suppl 2:51s-209s.
63. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-42.
64. Janssen I, Katzmarzyk PT, Boyce WF, Vereecken C, Mulvihill C, Roberts C, et al. Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns. *Obes Rev*. 2005;6(2):123-32.
65. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2526-39.
66. Sevil İ, Canbulat N. Çocukluk çağı obezitesine genel bakış. *Güncel Pediatri*. 2013;11(1):27-30.
67. TÜİK Sağlık Araştırması [Internet]. January 2014.
68. Türkiye sağlıklı beslenme ve hareketli hayat programı (2014-2017) [Internet]. 2013.
69. Batch JA, Baur LA. 3. Management and prevention of obesity and its complications in children and adolescents. *Med J Aust*. 2005;182(3):130-5.
70. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
71. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5189-98.
72. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest*. 1997;100(5):1166-73.
73. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(4):e500-3.

74. Kurtoglu S, Hatipoğlu N, Mazicioğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(3):100-6.
75. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
76. Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Fiori L, Riva E. Phenylketonuria: dietary and therapeutic challenges. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(2):145-52.
77. Rocha JC, MacDonald A, Trefz F. Is overweight an issue in phenylketonuria? *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013;110:S18-S24.
78. Sena BDS, Andrade MIS, Silva A, Dourado KF, Silva ALF. Overweight and Associated Factors In Children and Adolescents with Phenylketonuria: A Systematic Review. *Rev Paul Pediatr*. 2020;38:e2018201.
79. Robertson L, McStravick N, Ripley S, Weetch E, Donald S, Adam S, et al. Body mass index in adult patients with diet-treated phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26:1-6.
80. Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, Soares G, Quelhas D, Ramos E, et al. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. *Mol Genet Metab*. 2012;107(4):659-63.
81. Verduci E, Banderali G, Moretti F, Lassandro C, Cefalo G, Radaelli G, et al. Diet in children with phenylketonuria and risk of cardiovascular disease: A narrative overview. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(3):171-7.
82. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: part II: clinical aspects of puberty. *Pediatr Rev*. 2011;32(7):281-92.
83. Fonnesbeck CJ, McPheeters ML, Krishnaswami S, Lindegren ML, Reimschisel T. Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(5):757-66.
84. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab*. 2007;92(1-2):63-70.
85. Alghamdi N, Alfheaid H, Cochrane B, Adam S, Galloway P, Cozens A, et al. Mechanisms of obesity in children and adults with phenylketonuria on contemporary treatment. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;46:539-43.
86. Rodrigues C, Pinto A, Faria A, Teixeira D, van Wegberg AMJ, Ahring K, et al. Is the Phenylalanine-Restricted Diet a Risk Factor for Overweight or Obesity in Patients with Phenylketonuria (PKU)? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(10).
87. Shoraka HR, Haghdooost AA, Baneshi MR, Bagherinezhad Z, Zolala F. Global prevalence of classic phenylketonuria based on Neonatal Screening Program Data: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(2):34-43.

88. Das AM, Goedecke K, Meyer U, Kanzelmeyer N, Koch S, Illsinger S, et al. Dietary habits and metabolic control in adolescents and young adults with phenylketonuria: self-imposed protein restriction may be harmful. *JIMD Rep.* 2014;13:149-58.
89. Doulgeraki A, Skarpalezou A, Theodosiadou A, Monopolis I, Schulpis K. Body composition profile of young patients with phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia. *Int J Endocrinol Metab.* 2014;12(3):e16061.
90. Allen JR, McCauley JC, Waters DL, O'Connor J, Roberts DC, Gaskin KJ. Resting energy expenditure in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 1995;62(4):797-801.
91. Dobbelaere D, Michaud L, Debrabander A, Vanderbecken S, Gottrand F, Turck D, et al. Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(1):1-11.
92. Adamczyk P, Morawiec-Knysak A, Płudowski P, Banaszak B, Karpe J, Pluskiewicz W. Bone metabolism and the muscle-bone relationship in children, adolescents and young adults with phenylketonuria. *J Bone Miner Metab.* 2011;29(2):236-44.
93. Moretti F, Pellegrini N, Salvatici E, Rovelli V, Banderali G, Radaelli G, et al. Dietary glycemic index, glycemic load and metabolic profile in children with phenylketonuria. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(2):176-82.
94. MacDonald A. Diet and compliance in phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000;159 Suppl 2:S136-41.
95. Walter JH, White FJ. Blood phenylalanine control in adolescents with phenylketonuria. *Int J Adolesc Med Health.* 2004;16(1):41-6.
96. Van Spronsen F, Ahring KK, Gizewska M. PKU—What is daily practice in various centres in Europe? Data from a questionnaire by the scientific advisory committee of the European Society of Phenylketonuria and Allied Disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(1):58-64.
97. Walkowiak D, Kaluzny L, Bukowska-Posadzy A, Oltarzewski M, Staszewski R, Moczko JA, et al. Overweight in classical phenylketonuria children: A retrospective cohort study. *Adv Med Sci.* 2019;64(2):409-14.
98. Couce ML, Vitoria I, Aldámiz-Echevarría L, Fernández-Marmiesse A, Roca I, Llarena M, et al. Lipid profile status and other related factors in patients with Hyperphenylalaninaemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):1-12.
99. Sumanszki C, Kiss E, Simon E, Galgoczi E, Soos A, Patocs A, et al. The association of therapy adherence and thyroid function in adult patients with phenylketonuria. *Ann Nutr Metab.* 2019;75(1):16-23.
100. Schulp KH, Scarpalezou A. Triglycerides, cholesterol, HDL, LDL, and VLDL cholesterol in serum of phenylketonuric children under dietary control. *Clin Pediatr (Phila).* 1989;28(10):466-9.
101. Galluzzo C, Ortisi M, Castelli L, Agostoni C, Longhi R. Plasma lipid concentrations in 42 treated phenylketonuric children. *Inherited Disorders of Vitamins and Cofactors: Springer;* 1985. p. 129-.

102. Guerra IM, Ferreira HB, Neves B, Melo T, Diogo LM, Domingues MR, et al. Lipids and phenylketonuria: Current evidences pointed the need for lipidomics studies. *Arch Biochem Biophys*. 2020;688:108431.
103. Rocha JC, Martins MJ. Oxidative stress in phenylketonuria: future directions. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(3):381-98.
104. Sitta A, Vanzin CS, Biancini GB, Manfredini V, De Oliveira A, Wayhs C, et al. Evidence that L-carnitine and selenium supplementation reduces oxidative stress in phenylketonuric patients. *Cell Mol Neurobiol*. 2011;31(3):429-36.
105. Schulpis K, Tsakiris S, Karikas G, Moukas M, Behrakis P. Effect of diet on plasma total antioxidant status in phenylketonuric patients. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(2):383-7.
106. Colomé C, Artuch R, Lambruschini N, Cambra FJ, Campistol J, Vilaseca M. Is there a relationship between plasma phenylalanine and cholesterol in phenylketonuric patients under dietary treatment? *Clin Biochem*. 2001;34(5):373-6.
107. Barashnev Y, Korneichuk V, Klembovsky A, Klyushina L. Role of the liver in the pathogenesis of cerebral disorders in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 1982;5(4):204-10.
108. Canas JA, Sweeten S, Balagopal PB. Biomarkers for cardiovascular risk in children. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28(2):103-14.
109. Azabdaftari A, van der Giet M, Schuchardt M, Hennermann JB, Plöckinger U, Querfeld U. The cardiovascular phenotype of adult patients with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):213.
110. Gündüz M, Çakar S, Kuyum P, Makay B, Arslan N. Comparison of atherogenic risk factors among poorly controlled and well-controlled adolescent phenylketonuria patients. *Cardiol Young*. 2016;26(5):901-8.
111. Teruya KI, Remor E, Schwartz IVD. Factors that increase risk for poor adherence to phenylketonuria treatment in Brazilian patients. *Am J Med Genet A*. 2021;185(7):1991-2002.
112. Rohde C, Thiele AG, Och U, Schönherr K, Meyer U, Rosenbaum-Fabian S, et al. Effect of dietary regime on metabolic control in phenylketonuria: Is exact calculation of phenylalanine intake really necessary? *Mol Genet Metab Rep*. 2015;5:36-41.
113. Hennermann JB, Bühner C, Blau N, Vetter B, Mönch E. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2005;86:86-90.
114. Muntau AC, Röschinger W, Habich M, Demmelmair H, Hoffmann B, Sommerhoff CP, et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med*. 2002;347(26):2122-32.
115. Couce ML, Sánchez-Pintos P, Vitoria I, De Castro MJ, Aldámiz-Echevarría L, Correcher P, et al. Carbohydrate status in patients with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):103.

116. Lombeck I, Ebert KH, Kasperek K, Feinendegen LE, Bremer HJ. Selenium intake of infants and young children, healthy children and dietetically treated patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1984;143(2):99-102.
117. Kaloumenou I, Duntas L, Alevizaki M, Mantzou E, Chiotis D, Mengreli C, et al. Gender, age, puberty, and BMI related changes of TSH and thyroid hormones in schoolchildren living in a long-standing iodine replete area. *Horm Metab Res.* 2010;42(04):285-9.
118. van Bakel MM, Printzen G, Wermuth B, Wiesmann UN. Antioxidant and thyroid hormone status in selenium-deficient phenylketonuric and hyperphenylalaninemic patients. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(4):976-81.
119. Chanoine JP. Selenium and thyroid function in infants, children and adolescents. *Biofactors.* 2003;19(3-4):137-43.
120. Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, Soares G, Quelhas D, Ramos E, et al. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. *Mol Genet Metab.* 2012;107(4):659-63.
121. Scaglioni S, Verduci E, Fiori L, Lammardo AM, Rossi S, Radaelli G, et al. Body mass index rebound and overweight at 8 years of age in hyperphenylalaninaemic children. *Acta Paediatr.* 2004;93(12):1596-600.
122. Belanger-Quintana A, Martínez-Pardo M. Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: a retrospective study. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):480-4.
123. BAKANLIĞI TS, GENEL TSH. Türkiye’de Okul Çağı Çocuklarında (6-10 yaş grubu) Büyümenin İzlenmesi (TOÇBi) Projesi Araştırma Raporu.