

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MENTAL—MOTOR GERİLİĞİ OLAN ÇOCUKLAR ARASINDA
FENİLKETONÜRİ GÖRÜLME ORANI VE
FENİLKETONÜRİ'Lİ ÇOCUKLARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ**

**AİLE SAĞLIĞI PROĞRAMI
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ**

Cahide BİLGEN

Ankara, 1984

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MENTAL-MOTOR GERİLİĞİ OLAN ÇOCUKLAR ARASINDA
FENİLKETONÜRİ GÖRÜLME ORANI VE
FENİLKETONÜRİ'Lİ ÇOCUKLARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

AİLE SAĞLIĞI PROGRAMI
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Cahide BİLGİN

Rahber Öğretim Üyesi
Prof.Dr.İmran ÖZALP

Ankara, 1984

TEŞEKKÜR

Araştırmamın başlamasından sonuçların değerlendirilmesine kadar bana her alanda yardımcı olan Prof.Dr.İmran ÖZALP'E teşekkürlerimi bildiririm.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
a) Fenilketonüri'nin Tanımı	3
b) Fenilalanin Metabolizması ve Fenilketonürideki Biyokimyasal Bozukluklar	3
c) Klinik Bulgular	5
d) Tanımlama Yöntemleri	6
e) Genetik Geçiş	7
f) Tedavi	8
g) Diğer Hiperfenilalaninemiler	10
h) Maternal Fenilketonüri	10
ı) Fenilketonüri İnsidansı	11
III. MATERYAL VE METOD	13
IV. BULGULAR	15
V. TARTIŞMA	22
VI. SONUÇ	26
VII. ÖNERİLER	27
VIII. ÖZET	28
IX. KAYNAKLAR	29
EK	36

TABLÖLAR

<u>TABLO</u>	<u>Sayfa No:</u>
I- DEĞİŞİK ÜLKELERDE VE TÜRKİYE'DE FENİLKETONÜRİNİN GÖRÜLME SIKLIĞI	12
II- FENİLKETONÜRİLİ HASTALARIN CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI	15
III- FENİLKETONÜRİLİ HASTALARIN İLK BAŞVURU TARİHİNDEKİ YAŞ DAĞILIMI	16
IV- 0-1 YAŞ ARASI ÇOCUKLARIN AYLARA GÖRE DAĞILIMI	16
V- HASTALARIN İLK BAŞVURU TARİHİNDEKİ VÜCUT AĞIRLIKLARININ DAĞILIMI	17
VI- HASTALARIN İLK BAŞVURU TARİHİNDEKİ BOY ÖLÇÜMLERİNİN DAĞILIMI	17
VII- HASTALARIN İLK BAŞVURU TARİHİNDEKİ Kafa ÇEVRESİ ÖLÇÜMLERİNİN DAĞILIMI	18
VIII- HASTALARIN ANNE-BABALARI ARASINDAKİ AKRABALIK DURUMU	18
IX- HASTALARIN GELDİKLERİ BÖLGELERE GÖRE DAĞILIMI	19
X- HASTALARIN KARDEŞLERİNİN DURUMUNA GÖRE DAĞILIMI	19
XI- KONTROLE DÜZENLİ GELEN HASTALARIN ÖZEL MAMA İLE DİYET TEDAVİSİNE BAŞLADIKLARI YAŞLARIN DAĞILIMI	20
XII- ÖZEL MAMA İLE DİYET TEDAVİSİNE BAŞLANILDIĞI HALDE TEDAVİYİ YARIDA BIRAKAN HASTALAR VE YAŞ DAĞILIMLARI	21

I - GİRİŞ VE AMAÇ

Zeka geriliği, mental fonksiyonlarda gelişme geriliği veya duraklama olup doğum öncesinde, doğum sırasında ve doğumdan sonraki bir takım etkenler sonucunda ortaya çıkmaktadır. Doğum öncesi etkenler içinde kalıtsal veya gebelik dönemindeki toksik ve enfeksiyona bağlı nedenler söz konusudur. Doğumdaki travmalar sonucu, doğum sonrasında çevreye bağlı bazı faktörler zeka geriliğine neden olabilirler. Enzim aktivitelerindeki defekt sonucu oluşan metabolizma bozukluklarının bazıları da zeka geriliğine sebep olmaktadır.¹

Çocukluk çağındaki en sıklıkla görülen amino asit metabolizması bozukluklarından birisi olan fenilketonüri (FKU)'de erken tanımlanıp, tedavi edilmediği zaman zeka geriliğine neden olmaktadır. Fenilketonüri hastalar, erken neonatal dönemde tanımlandıklarında, fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi ile zeka geriliği ve diğer nörolojik bulgular önlenabilmektedir.²

Penrose³ aile çalışmaları ile fenilketonürinin kalıtım şeklinin otosomal resesif olduğuna dikkati çekmiştir. Kalıtsal hastalıklara bağlı olarak gelişen zeka geriliklerinin, nesilden nesile aktarılmasını etkileyen en önemli unsurlardan biri akraba evliliğidir. (Mutatik genin varlığında) Ülkemizde yapılan bir araştırmada, birinci dereceden akrabalar arasında evliliğin görülme sıklığının % 15 gibi yüksek bir oranda olduğu tesbit edilmiştir.⁴

Hastalık doğuştan olmakla birlikte başvuru genellikle çocuktaki mental-motor gerilik aile tarafından da farkedildiği zaman yapılmakta, ancak bu durumda tedavi için geç kalınmaktadır. Araştırmalar 8. aydan sonra başlayan diyet tedavisinin zeka yaşı üzerine direkt etkisi olmadığını göstermiştir.² Bununla beraber aileye genetik danışma verilebilmesi, aynı hastalıktan olabilecek çocuk doğumlarının önlenmesi yönünden

hastayı tanımlamak her yaşta önemlidir.

Fenilketonürlü bir annenin plazmasındaki yüksek fenilalanin düzeyi yada metabolitleri, uygun diyetle hamilelik esnasında düşürülmediği zaman, plasentadan geçip gelişme sürecinde olan fötüsün beyin hücrelerinde hasar yaparak, heterosigot çocuklarda dahi zeka geriliğine ve ciddi konjenital malformasyonların oluşmasına neden olmaktadır.⁵ Hastaları tanımlamak, gerekli önerilerde bulunmak, topluma sağlıklı bebeklerin kazandırılmasını sağlar.

Geri zekalı bir çocuğa sahip olmak ve onu yetiştirmek boyutlarının büyüklüğü tartışılmıyacak bir problemdir. Ülkemizde bulunmayan ve hastalığın tedavisinde kullanılmak üzere ailece yurt dışından getirilen özel mamanın sağlanmasındaki güçlük ve maddi açıdan aileye getireceği sorunların büyüklüğüne rağmen hasta ailenin ilk çocuğu ise ve erken teşhis edilip, tedaviye alınmışsa aile şanslı sayılabilir.

Hastanemize başvuran mental-motor gelişme geriliği olan hastalar arasında fenilketonürlü çocukların sayısının fazla olduğu izlenimi alınmakta ise de bunu belirleyen araştırmaların yokluğu dikkati çekmektedir. Böyle bir popülasyonda hastalığın görülme oranının saptanması, hastalığın insidansı ve sistemik tarama yaptırmayı gerektirecek kadar yüksek olup olmadığı konusunda yardımcı olabilir.

Hastalığın yukarıda bahsedilen özellikleri dikkate alınarak bu araştırmada; mental-motor geriliği olan çocuklar içinde fenilketonürlünün ne oranda olduğu, geniş çapta tarama yapılmasını gerektirecek yaygınlıkta olup olmadığının saptanması planlanmıştır. Ayrıca ülkemizde akraba evliliklerinin yüksek olmasının hastalığın görülme oranı ile ilişkisinin incelenmesi, erken teşhis ve tedavinin ve aileye genetik danışma verilmesinin toplumun çekirdeği olan ailenin sağlığına, dolaşımı ile ülke sağlığına olacak katkısının incelenmesi amaçlanmıştır.

II - GENEL BİLGİLER

a) Fenilketonürinin tanımı:

İlk kez 1934 yılında Norveç'li bir biyokimyacı olan Asbjörn Fölling⁶ tarafından tanımlanan Fenilketonüri, kalıtsal bir metabolizma hastalığıdır. Bu hastalık fenilalanini tirozine çeviren biyokimyasal yoldaki enzimatik bir defekt sonucu oluşmaktadır.⁷

Wüout sıvılarında biriken fenilalanin veya metabolitleri amino asitlerin beyin hücrelerine transportundaki nazik dengeyi bozarak dismiyelinizasyon ve periferik sinirlerde dejenerasyona neden olmaktadır.

Vakaların % 99 unu fenilalanin hidrokasilaz enzimi defekti sonucu gelişen klasik fenilketonüri hastalar oluşturmaktadırlar.⁸

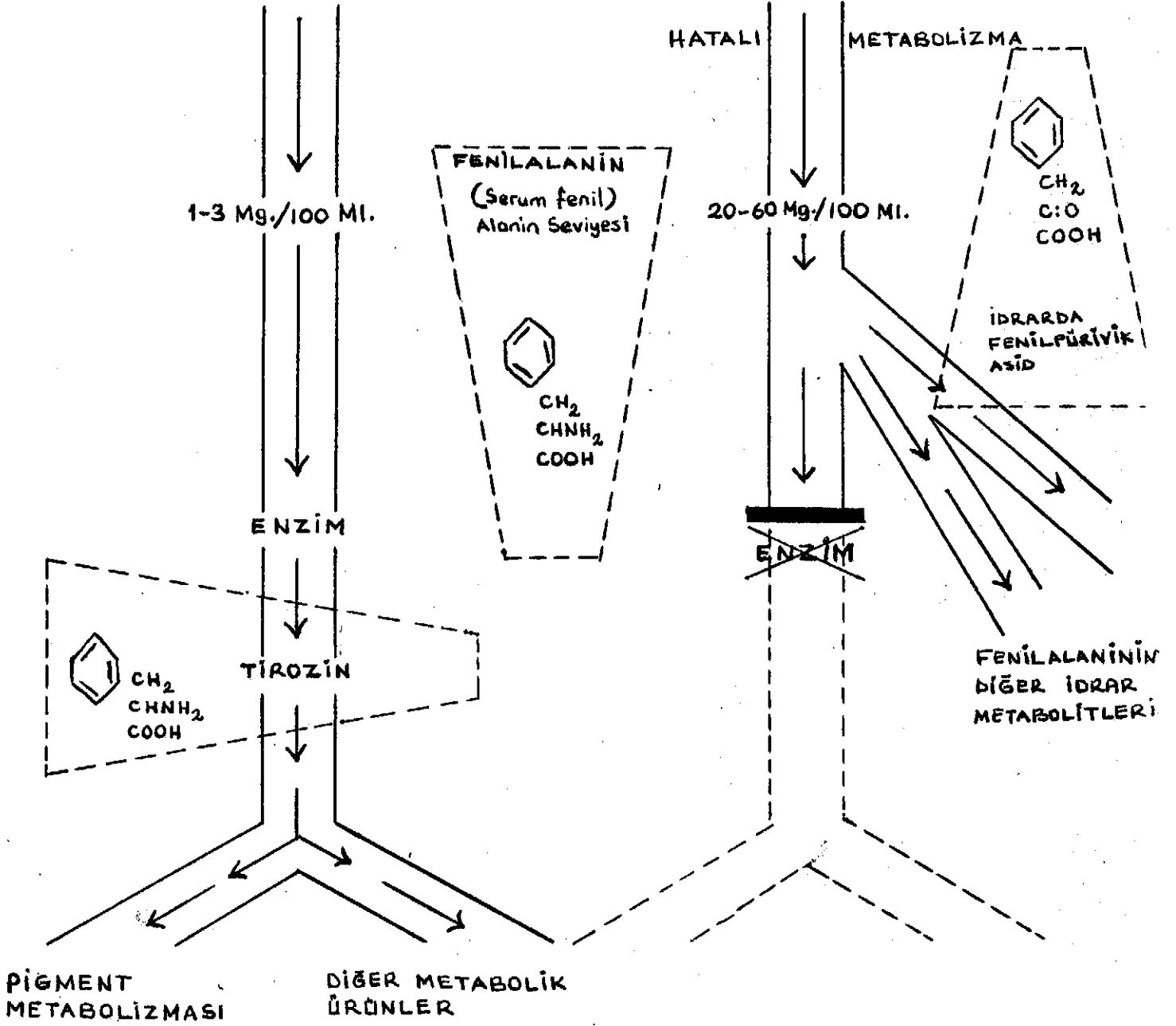
b) Fenilalanin Metabolizması ve Fenilketonürideki Biyokimyasal Bozukluk:

Organizmada sentez edilemeyen ve proteinlerin yapılımlı ve diğer birçok fonksiyonlar için diyetle alınması gereken fenilalanin tirozine dönüşerek katabolize olmaktadır. Fenilketonüride ise fenilalanini tirozine çeviren fenilalanin hidrokasilaz yada dihidropteridin redüktaz enzim aktivitelerinin olmaması veya yetersiz olması yada tetrahidrobiopteridin metabolizmasındaki bozukluk sonucu fenilalanin birikmekte ve büyük bir kısmı fenilpurivik aside dönüşerek bunun ve diğer metabolitlerinin (fenillaktik asit, fenilasetikasit) idrarla fazlaca atılmasına neden olmaktadır.⁷ Şekil 1 normal bir insanla fenilketonüri bir insanın fenilalanin metabolizmalarını göstermektedir.⁹

ŞEKİL 1

NORMAL BİREY

FENİLKETONÜRİK HASTA



o) Klinik Bulgular:

Fenilketonürlü hastalar, fenilalaninden veya bunun metabolizma ürünlerinden melanin yapımını sağlayan, tirozinaz enziminin inhibisyonuna bağlı olarak genellikle açık tenli sarışın mavi gözlüdürler.¹⁰ Mikrosefali vakaların % 50 sinde görülür.¹¹ Elektroenselelografi anormallikleri izlenir.¹² İritabilite ve konvülziyon, egsamatöz cilt lezyonları görülebilir.¹³ Hastaların idmarları kuf yada fare idrarı kokusuna benzer karakteristik bir kokuya sahiptir. Bu koku idrardaki fenilasetikasitten ileri gelmektedir.¹⁰

Tedavi edilmeyen hastaların hepsinin ağır mental motor gerilikleri vardır. (Ortalama seka yaşı 25 in altında).¹² Bugüne dek fenilketonüride mental geriliğe neden olabilecek mekanizmalar üzerinde yoğun araştırmalar yapılmış ancak bu konu tam olarak aydınlığa çıkarılamamıştır. Konu ile ilgili olarak aşağıda belirtilen mekanizmalar ileri sürülmektedir.^{14,15,16,17,18}

- 1- Beyinde enerji metabolizmasının bozulması
- 2- Beyinde amino asit transportunun bozulması
- 3- Beyin yapı ve fonksiyonu için gerekli "makro mlekül" ve "nörotransmitter" sentezinin bozulması.

4- Beyinde myelinizasyon defekti yapan protein sentezi ve lipid metabolizması bozukluğu da muhtemel mekanizmalar arasındadır.

Alvord¹⁹ ve arkadaşları hastalarının beyin histolojisinde anormallikler olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca Malamud²⁰ myelinin beyaz kısmında yapısal değişim olduğunu bildirmiştir. Bazı araştırmacılar myelin boyamasında anormallik olmasa dahi beyin lipid içeriğinin azalmış olduğunu tesbit etmiştir.²¹

Bir kısım araştırmacı, fenilketonurideki fazla miktardaki fenilalaninin beyin hasarının patogenizinde başlangıçta sorumlu olmadığını savunmakta iken, beyindeki hasarda, tirozin eksikliğinin ana neden olduğunu

ileri sürenler de vardır.²²

Tetrahidrobiopterin homeostazında bozuklukla giden beyin harabiyeti, fenilalanin hidroksilaz eksikliğinin fenotipininkinden farklıdır. Tetrahidrobiopterin esansiyel protein olmayan bir koenzimdir.²³ Tetrahidrobiopterin (BH_4) eksikliği serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin yapımını bozmaktadır. Nörotransmitterlerin yokluğu ise fenilketonürideki mental geriliğin, ağır nörolojik defisitle beraber görülmesine neden olur.²⁴

Fenilketonürlü çocukların boylarının ve ağırlıklarının normalin altında olduğu gözlenmiştir.¹² Bu durum büyük çocuklarda daha da belirgindir. Zeka geriliğine bağlı olarak maksatsız el kol hareketleri yaptıkları izlenir. Refleksler artmıştır ve klonus bulunabilir.²⁵

d) Tanımlama Yöntemleri:

Fenilketonürlü çocuklar, doğunda fenotip olarak normaldirler. Klasik fenilketonürlü hastalara kesin tanı koyabilmek için plazma fenilalanin seviyesini tesbit etmek gerekir. Bu hastaların idrarları daha öncede belirtildiği gibi özel bir kokuya sahip olup $FeCl_3$ (Demir-üç-klorür) testi ile bir kaç dakika içinde kaybolan koyu zeytuni yeşil bir renk verir. Ancaz fenilpürivik asit atılımının az olduğu yeni doğanlarda bu testle negatif sonuç alındığından, plazma fenilalanin seviyesinin tesbiti daha önem taşır.^{16,26,27,28}

Fenilketonürlü taraması kağıt kromatografisiyle veya ondan daha hassas bir yöntem olan "Guthrie" testiyle yapılmaktadır. Kantitatif tayin fluorometrik metodla yada ion değiştirici kolon kromatografisinde yapılabilir.^{29,30}

Klasik fenilketonüride beklenen laboratuvar bulguları sırası ile şöyledir:

1- Normal diyetle plazma fenilalanin düzeyi 20 mg/dl'nin üzerindedir.³¹

2- İdrarda fenilalanin metabolitlerinin miktarında artma vardır.³² (Fenilpürivik asit, fenillaktik asit ve fenilasetik asit)

3- Oral fenilalanin yüklemesi yapıldığında fenilalanin düzeyi normale kıyasla çok yükselip uzun süre yüksek kalarak % 20 mg'ın altına düşmez.³³

Teghışde problem; klasik fenilketonüriyi, tedavi gerektirmeyen hiperfenilalaninemilerden ayırma ve tetrahidrobiopterin homeostazındaki bozukluğu

tanımlamadadır.³⁴ Invivo olarak tetrahidrobiopterinin yerine konması tetrahidrobiopterin eksikliği fenotipinin tanımlanmasında önemlidir. Tekdoz 2,5 mg/kg ağız veya ven yoluyla tetrahidrobiopterin verildiğinde, 6 saat içinde kan fenilalanin düzeyinin düşmesi, tetrahidrobiopterin eksikliği için spesifik bulgudur.³⁴

Fenilalanin yükleme testi heterozigotların ayırımında kullanılabilir.³³ Bunun için 0.1 gm L-fenilalanin ağızdan verilir, kan örnekleri 1., 2., ve 4. saatlerde alınarak plazma fenilalanin seviyeleri tayin edilir. Heterozigotların yoğunluğunda, fenilalanin seviyelerinin, normal kişilerdeki seviyelerin iki katı kadar olduğu gösterilmiştir.³⁵

e) Genetik Geçiş:

Fölling'in⁶ fenilketonüri teşhisi koyduğu ilk 10 hastasının içinde üç kardeş çiftinin varlığı dikkati çekmiştir. İlk defa Jervis³⁶ 213 hastayı, genetik yönden incelemiş ve hastalığın tek bir otozomal gen tarafından iletildiğini, bu geni taşıyan anne ve babadan çocuğa birer tane gen aktarılması durumunda yani çift doz mutant genin varlığında hastalığın ortaya çıktığını söylemiştir. Daha sonra Penros'un³ yaptığı geniş aile çalışmalarında da hastalığın kalıtım şeklinin otozomal resesif olduğuna işaret edilmiştir. Amerika, İngiltere ve Norveç'te incelenen toplam 206 ailenin % 8,33'ünün arasında kan bağının bulunmasının saptanması da hastalığın genetik olarak kalıtıldığını desteklemiştir.¹⁴ Munro'nun³⁷ yaptığı bir araştırmada imbesil veya idiot çocuğu olan 653 kontrol aile incelenmiş, içlerinde 47 fenilketonürik aile bulunmuştur. Bu 47 ailede görülen mental bozukluklar, beklenilenin 2 katı kadar olup, 45 yaşın üstünde ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak bunların aslında heterozigot kişiler olduğu düşünülmüştür. Hastalık için heterozigot olan anne ve babaların çocukları % 25 oranında fenilketonüri olma ihtimaline sahiptirler.

Yapısal genler özgül polipeptidleri kodlarlar. Fenilalanin hidroksilazı ise FKU geni kodlamakta olup, bu genin kromozomlar üzerindeki yerinin

bulunması ve gen haritasının çıkarılması için çalışmalar yapılmaktadır.^{24,38}

f) Tedavi:

Diyette bulunan fenilalanin, metabolizmadaki defekten dolayı, vücut tarafından gerektiği gibi kullanılamaz ve bazı metabolitleri ile birlikte vücutta birikir. Tedavide, fenilalanin alımının kısıtlanması ile plazma ve dokulardaki birikimin önlenmesi amaçlanır.³⁹ Diyet ayarlanırken, fenilalaninin, büyüme ve gelişme için gerekli, elzem amino asitlerden biri olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Eğer tedavi, beyin gelişiminin çok hızlı olduğu hayatın ilk devrelerinde başlamamışsa ciddi mental motor gerilik oluşacak ve tedavi edilmeyen fenilketonürlü hastaların % 90' ını 50' nin altında bir seka yaşına sahip olacaktır. İlk beş aydan sonra başlayan tedavilerde, seka açısından umut verici bir ilerleme kaydedilmesine rağmen tedaviyi muntazam uygulamak gerekir. Fenilalanin miktarındaki uzun süreli fazlalık ve organizmada biriken fenilalanin türevleri, beyin gelişmesine daha çok zarar vereceklerdir. Tedavi uygulandıktan sonra geçen sürede oluşan beyin hasarı geriye döndürülemez. Ancak tedavi konvülsiyon, hiperaktivite, iritabilite, tremor ve ekzama gibi diğer semptomların düzelmesini sağlar.²

Normal insanlarda 100 ml plazmada 1-3 mg arasında fenilalanin vardır. Diyet tedavisinde olmayan bir fenilketonürlü çocukta, bu düzey 20 mg' ın üstündedir. Araştırmacılar, fenilketonürlü bir çocuk için, 100 ml plazmada 3-10 mg fenilalanin düzeyinin ideal olduğunu saptamışlardır.³⁹ Fenilketonürlü bir çocuğun, ilk yaş için, yaklaşık günlük fenilalanin ihtiyacı 60-90 mg/kg, daha sonraları 30-35 mg/kg fenilalanindir.^{40,41}

Protein bulunan bütün yiyeceklerde fenilalanin vardır. Özellikle et, balık, yumurta, süt, kuru baklagil ve bunların türevleri fenilalaninden zengindir. Tahıl ve türevleri fenilalanin için orta derecede kaynaktır. As fenilalanin bulunan yiyecekler sebze ve meyvelerdir. Bal, peynir, şeker ve

nişastada fenilalanin yoktur.⁴²

Fenilketonürlü hastalar için Lafenalo, Ketonil, Simogram, Albumaid, P-AM, Milupa gibi fenilalaninden fakir protein hidrolizatları içeren özel mamalar vardır.⁴³ Bu özel mamaların yanısıra çocuğa sınırlı bir oranda tabii protein kaynağı meyva, sebze, tahıl, şeker ve yağ verilir. Diet, ideal olduğu saptanan 3-10 mg/100 ml kan fenilalanin düzeyini elde edecek şekilde hasırlanır.¹⁴ Kan fenilalanin seviyesi sürekli olarak 3 den düşük olursa, büyüme geriliği, kemik yaşının gerilemesi, hepatomegali, tekrarlanan enfeksiyonlar ve nörolojik semptomlar gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir.⁴⁴

Çocuk diyet tedavisinde olduğu sürece muntazam aralıklarla kan fenilalanin seviyesi ölçülmelidir. Diyetin düzenli uygulanmasına rağmen enfeksiyon hastalıkları sonucu oluşan katobolik yıkımlar, geçici olarak kan fenilalanin düzeyinin yükselmesine neden olur.

Düşük fenilalaninli diyetle ne kadar erken başlanırsa, çocuğun zeka defisiti o kadar az olur.^{45,46,47} Tedaviye erken başlanmamış yada tedavi iyi uygulanmamışsa^{47,48,49} elektroenselelografi anormallikleri^{45,50,51} perseptif ve motor defisitler,⁵² davranış sapmaları⁵³ bulunabilir. Tedaviye son verme zamanı da tartışmalıdır. İki önemli çalışmada,⁴⁻⁵ yaşlarında son verilmesi halinde, takip edilen zeka yaşlarında fazla bir değişiklik bulunmamıştır.^{54,55} Buna karşılık tedavinin 15 yaşına kadar uzaması gerektiğini, daha önce kesilmesi durumunda ise zeka yaşının düşeceğini savunanlar da vardır.^{47, 56,57} Bu nedenle sosyal ve ailevi koşulların elverdiği ölçüde, mümkün olduğunca uzun (en az 4-5 yıl), tedaviye devam etmeli, bundan sonra diyet açılmalı fakat bir ölçüde protein kısıtlaması devam etmelidir.

Tetrahidrobiopterin eksikliğine bağlı fenilketonüride düşük fenilalaninli diyet yanında L-Dopa, 5-hidroksitriptofan (serotonin) kullanılmalıdır.⁵⁸

g) Diğer Hiperfenilalaninemiler:

Fenilalanin hidroksilaz, dihidropteridin redüktaz veya tetrahidrobiopteridin redüktaz enzim aktivitelerinin olmaması veya eksikliğinden kaynaklanan fenilketonuri tipleri dışında, hiperfenilalaninemiye yol açan bazı durumlar vardır.

Bazen geçici tirozinemiye bağlı, sekonder olarak fenilalanin miktarında da artış meydana gelir. Bazı bebeklerde, tirozin transaminaz ve hidroksifenilpurivik oksidaz enzimlerinin fonksiyonel yetersizliklerinden dolayı tirozin ve fenilalanin birikir. Bu bebeklerde kan fenilalanin seviyesi % 10 mg ın üstüne çıkmaz. Bebeğin oksitlenme yeteneği gelişince veya C vitamini verildiğinde yükselmiş bulunan tirozin seviyesi, buna bağlı olarak da fenilalanin seviyesi düşer.⁵⁹

Fenilalanin transaminaz enziminin eksikliği, yüksek proteinli bir süt ile beslenen bir bebekte, fenilalaninemi oluşturabilir. Bu süt çocukları insan sütü protein yapısına eş bir süt ile beslendiklerinde kan seviyeleri normale dönmektedir.⁶⁰

Fenilalanin hidroksilaz enzim aktivitesinin matürasyonunda olan gecikmeden dolayı bazı bebeklerde ilk günlerde fenilalanin seviyesi yüksek olabilir. Bu yükseklik bir kaç ay içinde normale dönmektedir.⁶⁰

FKU için heterozigot olan annelerin bazılarında hamilelik esnasında yükselen kan fenilalanin seviyesi, doğumdan sonra bebekte de fenilalanin seviyesinin yükselmesine neden olabilir. Bebek bir kaç aylık olunca bu durum kendiliğinden normale döner.⁶¹

h) Maternal Fenilketonüri:

Fenilketonüriili annelerin çocuklarında kardiovasküler ve nörolojik

sistemde anomaliler, intrauterin gelişme geriliği, mikrosefali ve mental gerilik görülebilir.⁶² Fenilketonürik anneyi bu nedenle konsepsiyondan başlayarak diyet tedavisine almak büyük önem taşır.

10 bin kişinin Guthrie testiyle tarandığı bir araştırmada, daha evvel hiç tanımlanmamış, 11 haftalık hamile fenilketonürik bir kadın bulunmuştur. Hamileliğinin 16. haftasından itibaren düşük fenilalaninli diyet tedavisi uygulanmış ve doğum sonucunda çocuğun mikrosefali ve Pierre Robin sendromlu olduğu görülmüştür.⁶³ Allan ve Brown'a⁶⁴ göre hamilelik sırasında kan fenilalanin seviyesi % 10 mgr/100 ml den yüksekse, düşük fenilalaninli diyetle hemen alınmalıdır. Gebelikleri esnasında kan fenilalanin düzeyleri diyetle düzelmiş annelerin, çocuklarında görülen anormal bulgular, diyetin konsepsiyondan itibaren başlanmamasına bağlanmaktadır.⁶³

1) Fenilketonüri insidansı:

Hastalığın insidansı toplumdan topluma farklılıklar göstermektedir. Jarvis'e⁶⁵ göre genel popülasyondaki insidansı onaltı binde bir dir. Hastalığın insidansında, coğrafik ve demografik faktörlerin de etkisi vardır. Zencilerde ve Ashkenazi yahudilerinde fenilketonüri çok nadirdir.⁶⁶

Birçok toplumda ise klasik fenilketonüri diğer fenilketonüri tiplerinden daha sık görülmektedir. Yine klasik fenilketonüri Orta Avrupa'lılarda daha sık izlenirken, Kuzey İskandinavya'lılarda daha az²⁴ Finlilerde ise seyrekir.

Hastalığın insidansının saptanması amacı ile değişik ülkelerde yenidoğan popülasyonunda araştırmalar yapılmıştır. Tablo I de değişik^{68,69} ülkelerdeki ve bizdeki görülme sıklığı özetlenmiştir.

TABLO I

DEĞİŞİK ÜLKELERDE VE TÜRKİYE'DE FENİLKETONÜRİNİN GÖRÜLME SIKLIĞI

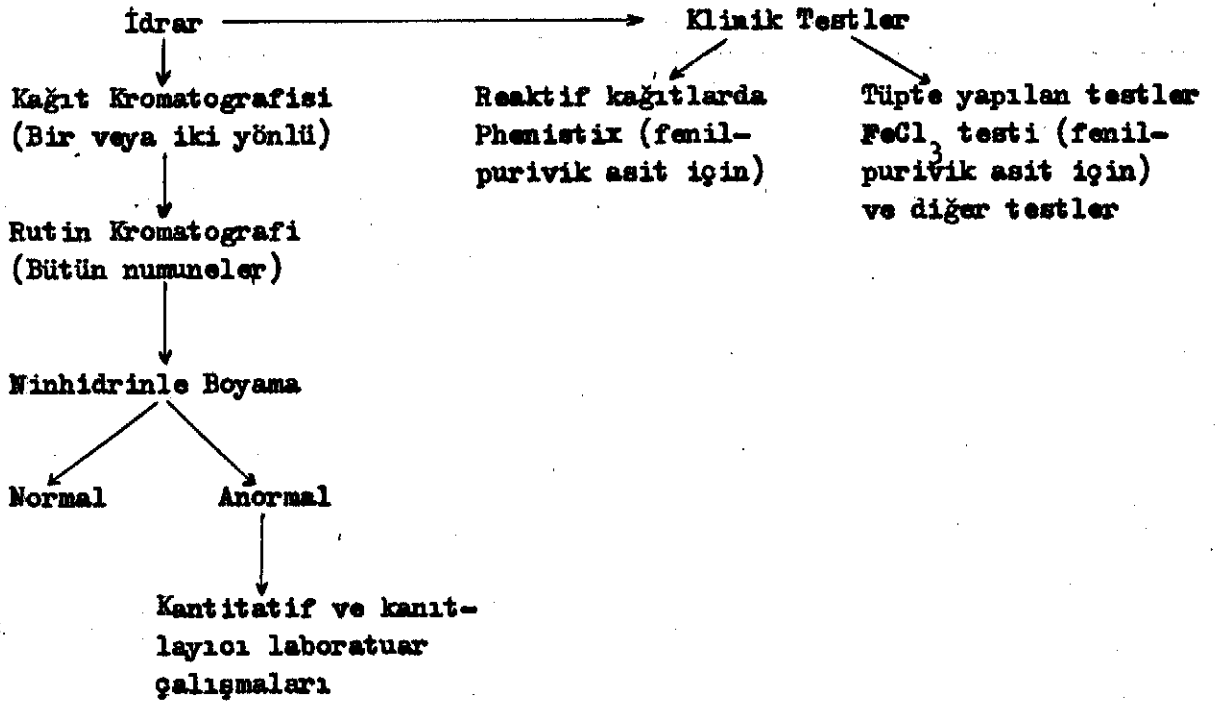
Taranan		
<u>Ülke</u>	<u>: Yenidoğan Sayısı:</u>	<u>Görülme Sıklığı:</u>
Amerika (Massachusetts)	135.000	1:10000
Amerika(Boston)	1.071.423	1:13914
Avustralya	2.087.761	1:11164
Kanada (Montreal)	277.769	1:69444
Japonya	210.851	1:210851
İsrail (Telaviv)	180.000	1:180000
Finlandiya (Helsinki)	71.000	1:71000
İngiltere (Londra)	402.434	1:18292
İngiltere (Manchester)	323.700	1:7701
İrlanda (Ulster)	325.935	1:5343
Almanya (Frankfurt)	266.756	1:6351
Türkiye (Ankara)	20.000	1:6666

III - MATERYAL VE METOD

1972-1982 yılları arasında, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesine, mental-motor geriliği nedeniyle getirilen ve Metabolizma Ünitesinde incelenen 7400 çocuk çalışma kapsamına alındı. Mental ve Motor geriliğin , kalıtsal metabolik bir bozukluktan kaynaklanıp kaynaklanmadığını ve amino asit metabolizması bozukluğunun tipini saptayabilmek için tarama testi olarak kan ve idrara bir yönlü kağıt kromatografisi,⁷⁰ ayrıca gerektiğinde amino asitleri daha iyi inceleyebilmek için idrara iki yönlü kağıt kromatografisi⁷¹ uygulandı. Beraberinde sistemik taramanın bir parçası olarak idrara değişik klinik testler uygulandı.⁷² Kan ve idrara uygulanan laboratuvar yöntemleri Şekil 2 ve 3 de özetlenmiştir.

ŞEKİL 2

İDRARA UYGULANAN YÖNTEM VE TESTLER



ŞEKİL 3

KAN VEYA SERUMA UYGULANAN YÖNTEMLER

Filtre Kağıdına Emdirilmiş
Kan Örneği

Otoklav
(120°C'de 5-6 Kg
basınç altında)

Özel delici ile (0,4 mm çaplı)
bir yuvarlak elde edilmesi

Bu yuvarlak kan parçasının kroma-
tografi kağıdına yerleştirilmesi

Butanol-Asetikasit-H₂O
16 saat

Etüvle kurutma ve ninhidrinle
Boyama

Bulguları Değerlendirme

Normal

Anormal

Fenilalanin standartları
ile kantitatif çalışma

Hematokrit Kapillerine Alınmış
Kan Örneği

Kapillerin 1/4 alt kısmı
yakılarak bir ucu kapa-
tılır. Dik olarak tüpe
konur. Santrifüj edilir.
Serumu ayrılır.

Elde edilen serum kromatografi
kağıdına damlatılır.

Butanol-Asetikasit-H₂O
16 saat

Etüvle kurutma ve ninhidrinle
Boyama

Bulguları değerlendirme

Normal

Anormal

Fenilalanin standartları
ile kantitatif çalışma

Metabolizma Ünitesi kayıtları taranarak, mental-motor gerilik şikaye-
tiyle başvuruda bulunmuş, 7400 çocuk tesbit edildi. Bu çocuklar içinde, laboratu-
ar incelemeleri sonucu, fenilketonüri tanısı alanların demografik özellikleri
dosya kayıtlarından çıkarıldı. Fenilketonüri hastalarının başvuru tarihindeki
yaşları, cinsiyetleri, anne-baba akrabalıkları, antropometrik ölçümleri, gel-
dikleri bölge, tablolarla gösterilerek yüzde hesapları yapıldı. Dosyalarından
aranılan bilgiler elde edilemeyenler veya dosyası bulunamayanlar tablolarda
bilinmeyenler şeklinde değerlendirildi.

IV - BULGULAR

1972 - 1982 yılları arasında, Metabolizma Ünitesinde kan ve idrar numuneleri incelenen, 7400 mental-motor gelişme geriliği olan çocuktan, 307'sinde fenilketonüri tesbit edildi. Mental-motor gelişme geriliği olan bu popülasyonda fenilketonüri oranı 1/24 (% 4,1) olarak bulundu.

Tablo - II

FENİLKETONÜRİLİ HASTALARIN CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI

<u>Cinsiyet</u>	<u>Sayı</u>	<u>%</u>
Kız	137	44,6
Erkek	170	55,4
Toplam	307	100

$$\text{Oran } \frac{\text{Erkek}}{\text{Kız}} = \frac{170}{137} = 1,2$$

307 vakanın cinsiyet dağılımı incelendiğinde erkek ve kız oranının (1,2) hemen hemen eşit olduğu gözlemlendi. (Tablo II)

Tablo - III

FENİLKETONÜRİLİ HASTALARIN İLK BAŞVURU TARİHİNDEKİ YAŞ DAĞILIMI

Yaşlar (Yıl)

	0-1	2-3	4-5	6-7	8-9	10-11	12+	Bilinmeyen	Toplam
Sayı	111	129	22	17	4	5	5	14	307
%	36,2	42	7,2	5,5	1,3	1,6	1,6	4,6	100

Fenilketonürili hastaların, ilk başvuru tarihinde bulundukları yaşları incelendiğinde, yarıdan fazlasının 1 yaşından büyük olduğu gözlemlendi.

(Tablo III) Sıfır-1 yaş arasında başvuranlarda da çoğunluk tedavinin çok başarılı olamadığı ileri aylarda idi. (Tablo IV)

Tablo-IV

0-1 YAŞ ARASI ÇOCUKLARIN AYLARA GÖRE DAĞILIMI

Aylar

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Toplam
Sayı	18	1	3	2	7	9	9	8	16	11	13	14	111
%	16,2	0,9	2,7	1,8	6,3	8,1	8,1	7,2	14,4	10	11,7	12,6	100

Tablo - V

HASTALARIN İLK BAŞVURU TARİHİNDEKİ VÜCUT AĞIRLIKLARININ DAĞILIMI

Percentiller

	3	10	25	50	75	90	97	Bilinmeyen	Toplam
Sayı	95	53	22	60	30	19	14	14	307
%	30,9	17,3	7,2	19,5	9,8	6,2	4,6	4,6	100,1

Tablo V'de de izlendiği gibi hastaların 2/3'sinin ilk başvuru tarihindeki vücut ağırlıkları 50 percentil'in altında, % 30,9'unun da 3 percentil yada altında idi. Boylarının percentil olarak dağılımında da yaklaşık aynı sonuçlar alındı. (Tablo VI)

Tablo - VI

HASTALARIN İLK BAŞVURU TARİHİNDEKİ BOY ÖLÇÜMLERİNİN DAĞILIMI

Percentiller

	3	10	25	50	75	90	97	Bilinmeyen	Toplam
Sayı	100	46	30	54	34	12	17	14	307
%	32,6	15	9,8	17,6	11	3,9	5,5	4,6	100

Tablo - VII

HASTALARIN İLK BAŞVURU TARİHİNDEKİ Kafa ÇEVRESİ ÖLÇÜMLERİNİN DAĞILIMI

<u>Percentiller</u>									
	<u>3</u>	<u>10</u>	<u>25</u>	<u>50</u>	<u>75</u>	<u>90</u>	<u>97</u>	<u>Bilinmeyen</u>	<u>Toplam</u>
Sayı	146	63	27	25	12	10	10	14	307
%	47,6	20,5	8,8	8,1	3,9	3,3	3,3	4,6	100.1

Vakaların % 8,8'inde baş çevresi 25. percentilde, % 68,1'ide 25 percentilden kiçüktü. % 47.6 vakada da baş çevresi 3 percentil olarak bulundu. (Tablo VII)

Tablo - VIII

HASTALARIN ANNE-BABALARI ARASINDAKİ AKRABALIK DURUMU

Anne-Baba Arasında Akra- balık Bağı Olanlar			Anne-Baba Arasında Akra- balık Bağı Olmayanlar		Bilinmeyen	Toplam
Akralalık Dereceleri						
1°	2°	3°				
Sayı	112	17	15	125	38	307
%	36,5	5,5	4,9	40,7	12,4	100

Hastaların 1/3'ünden fazlasının anne-babası arasında 1°'den akrabalık olduğu izlendi. Bununla birlikte vakaların 125'inde anne-baba akrabalığı yoktu. (Tablo VIII)

Tablo - IX

HASTALARIN GELDİKLERİ BÖLGELERE GÖRE DAĞILIMI

Bölge :	Sayı :	%
Marmara ve Trakya	12	3,9
Ege	13	4,2
Akdeniz	21	6,8
İç Anadolu	109	35,5
Karadeniz	77	25,1
Doğu ve Güneydoğu Anadolu	36	11,7
Bilinmeyen	39	12,7
Toplam	307	99,9

Gelinen bölgelere göre dağılım incelendiğinde İç Anadolu ve Karadenizden gelen hastaların çokluğu dikkati çekiyordu. (Tablo IX)

Tablo - X

HASTALARIN KARDEŞLERİNİN DURUMUNA GÖRE DAĞILIMI

Kardeş Sayısı	Kardeşler							
	Normal		FKU'li		FKU İhtimalli		FKU İhtimalli Ölen	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1	77	48,4	37	80,4	17	94,4	27	81,8
2	50	31,4	5	10,9	1	5,5	2	6,1
3	15	9,4	4	8,7	-	-	1	3
4	9	5,7	-	-	-	-	1	3
5	7	4,4	-	-	-	-	1	3
6	1	0,6	-	-	-	-	1	3
Toplam	159	99,9	46	100	18	99,9	33	99,9

307 hastadan 53'ü ailenin ilk çocuğu olup, henüz başka kardeşleri yoktu. 38 hastanın ise kardeşlerine ait bilgiler dosyalarından elde edilemedi. Geriye kalan 216 hastanın 46'sının fenilketonüri, 18'inin fenilketonüri ihtimalli tanı almamış ve 33'ünün fenilketonüri ihtimalli ölen kardeşleri vardı.

Tablo - XI

KONTROLE DÜZENLİ GELEN HASTALARIN ÖZEL MAMA İLE DİYET
TEDAVİSİNE BAŞLADIKLARI YAŞLARIN DAĞILIMI

Yaşlar	Ay											Yaş	Toplam
	0-1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	2	
Sayı	9	1	2	1	2	4	1	2	11	2	1	1	37
%	24,3	2,7	5,4	2,7	5,4	10,8	2,7	5,4	29,7	5,4	2,7	2,7	99,9

Tedaviye erken başlanan 9 hastanın daha önce kardeşlerine fenilketonüri tanısı konmuştu. 6. ayda tedavisine başlanılan hastalardan birinin daha önce tanı almış bir kardeşi vardı. (Tablo XI)

Tablo - XII

ÖZEL MAMA İLE DİYET TEDAVİSİNE BAŞLANILDIĞI HALDE TEDAVİYİ YARIDA BIRAKAN
HASTALAR VE YAŞ DAĞILIMLARI

	<u>AYLAR</u>											
	0-1	3	5	6	7	8	9	10	11	12	14	Toplam
Sayı	6	1	2	3	6	3	1	3	4	1	1	31
%	19,4	3,2	6,4	9,7	19,4	9,7	3,2	9,7	12,9	3,2	3,2	100

Özel mama ile diyet tedavisi önerildiği halde toplam 31 hastanın diyetle uymadıkları gözlemlendi. Bunlardan 0-1 ay arasında olan 1 hastanın tedavisine Kayseri Üniversitesi Tıp Fakültesinde devam ettiği öğrenildi. Yine 0-1 ay arasında olan 2 hastadan birinin tedaviye 5 ay, diğerinin 3 yıl uyduğu izlendi. Tedavisine 9 aylık iken başlamış bir hastanın 2 yıl, 10 aylık iken başlamış diğer bir hastanın ise ancak 3 ay tedaviye bağlı kaldıkları gözlemlendi. Diğer hastaların, tedavi önerildikten sonra hiç kontrole gelmedikleri saptandı. Tedavi önerildiği halde uygulanmayan 3 hastanın kardeş olduğu tesbit edildi. 235 hastaya ise ileri yaşından dolayı fenilalanini kısıtlı özel mama tedavisi önerilmemiş, sadece genetik danışma verilip, proteini kısıtlı diyet tedavisi tavsiye edilmiştir.

V - TARTIŞMA

Fenilketonüri, erken tanımlandığı zaman semptomları önlenebilen bir metabolizma hastalığıdır. 7400 mental-motor gelişme geriliği olan çocuk içinde fenilketonüriili çocuk sayısı 307 olarak bulunmuş ve gürülme oranı % 4.1 (1/24) olarak tesbit edilmiştir. Amerika'da dahil olmak üzere 12 değişik ülkede mental-motor geriliği olan bir popülasyonda yapılan bir araştırmanın verilerine göre bu oran % 0.64 (1/156) olarak bulunmuştur.^{65,73} Bu fenilketonürinin bizde mental-motor gerilikten Amerika'dakinden 6 kat daha fazla sorumlu olduğunu göstermektedir. Nitekim 20.000 yeni doğan tarama sonuçları da ülkemizde bu kalıtsal hastalığın diğer bir çok ülkeden daha sıklıkla görüldüğünü gösterir niteliktedir.⁶⁹

çocukların oluşturduğu toplam 82 çocuk üzerinde yapılan bir araştırmada 27 çocuk 3 haftalık iken, 12 çocuk da 3-6 haftalık iken teşhis edilip, tedaviye alınmıştır.⁷⁴ Doğumdan 3 ay'a kadar olan devrede teşhis edilerek, düşük fenilalaninli diyet alan çocuklarda zeka bölümü (İ.Q) 62-125 arasında bulunmuştur. 3-6 ay arasında da teşhis edilen ve tedaviye alınan çocuklarda bu değerler çok az olmakla beraber biraz daha düşüktür. Tedavilerine 8. ay'dan sonra başlanan çocuklarda ise zeka bölümleri 46-66 arasındadır. Bu durum erken tanı ve diyet tedavisinin zeka gelişimi açısından ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Oysa (Tablo III)'de de izlendiği gibi hasta ailelerinin hastanemize başvuruları, çoğunlukla çocuklarına yardım edilemeyecek bir dönemde, geç yaşlarda olmuştur. Tedavi edilmediği takdirde geri zekalı olacak bir çocuğu toplumumuza kazandırabilmek; bu çocuğun, sekellerin gelişmediği en erken dönemde bulunabilmesine bağlıdır. Hastaya zamanında yardım edebilmek için yeni doğan taramaları yapılması ve bu taramaların ülke düzeyinde gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

İncelenen hastalardan toplam 46'sının bir veya birden çok fenilketonüriili kardeşi olduğu tesbit edilmiştir. (Tablo X) Ülkemizde fenilketonüri için yurt çapında bir tarama yapılamadığından genellikle ilk çocuklar geç yaşlarda teşhis edilmişler ve hastalığın erken tanımlandığında tedavi edilebilir özel-

liğinden yararlanamamışlardır. Ancak zeka geriliği olan çocukların bu geriliğe neden olabilecek etkenler yönünden incelenmesi, yeni doğacak kardeşler için büyük önem taşımaktadır. Bu konu aileye genetik danışma verebilmek içinde önemlidir. Kendilerinin taşıyıcı kişiler olduklarını ve her doğum için % 25 oranında bir geri zekalı çocuğa sahip olma riskinin varlığını bilmek, ailelerin doğum kontrolü uygulamalarını veya doğar doğmaz çocuklarını bu yönden yapılacak bir incelemeye getirmelerini sağlayabilir. Sonuçta, toplumumuz geri zekalı bir çocuğun getireceği maddi ve manevi sorunlardan kurtarılmış olacaktır. Nitekim 0-1 ay arasında bulunmuş ve düşük fenilalaninli diyet tedavisi başarıyla uygulanarak tamamen normal gelişim gösteren 9 bebeğin hepsi, daha önce bir fenilketonürlü kardeşi olan bebeklerdi ve önceki kardeşler fenilketonüri tanısı almamış olsaydı bu bebeklerde geç tanımlanarak, kaybedilen vakalar arasına girerlerdi. (Tablo XI)

Hasta ailelerinin geldikleri bölgelere göre dağılımları incelendiğinde İç Anadolu ve Karadeniz bölgelerinin öncelik taşıdıkları görüldü. Hastanemizin İç Anadolu bölgesinde bulunması, ulaşım güçlüğü yönünden bazı bölgelerden başvuruların az olması ihtimali ve yine kendi bölgelerinde büyük hastaneler bulunan hasta ailelerinin başvurularını bu hastanelere yapmış olmaları, bulduğumuz sonucu etkileyebilir. Hastanemize bölgelerden gelen gerçek hasta sayısını bilmek ve bölge dağılımını buna göre oranlayarak yargı yapmak gereklidir. Ancak İç Anadolu bölgesinden başvuran hasta sayısını başkent Ankara yükseltmektedir. Başkent'e ise ülkenin her bölgesinden göçler olmaktadır. Verilen adres İç Anadolu (Ankara)'ya ait gibi gözükiyorsa da bu durumun gerçekliğine kuşku duyulabilir.

1968 yılında Nüfus Etüdları Enstitüsünce yapılan bir araştırmanın verilerine göre, akrabalık evliliğinin bölgelere göre dağılımında yoğunluk sırasıyla; Doğu Anadolu (% 37,4), Akdeniz (% 34,1), İç Anadolu (% 30,4), Karadeniz (% 29,7) ve Batı Anadolu (Ege, Marmara ve Trakya dahil % 20) olarak bulunmuştur.⁷⁵

Bu bulguların ışığı altında adı geçen bölgelerdeki insidans yüksekliğini akraba evliliklerinin bu bölgelerde fazla olması ile izah güttür. Ancak akraba evliliklerinin, fenilketonüri için mutatik genin fazla olduğu toplumlarda, fenilketonüriyi artırabileceği unutulmamalıdır. Nitekim hastaların anne-babaları arasındaki akrabalık ilişkileri incelendiğinde (Tablo VIII), vakaların % 46,9'unda çoğunluğu birinci dereceden olmak üzere çeşitli derecelerde anne-baba akrabalığının olması otozomal resesif taşınan bu hastalığın görülme oranını artıran önemli bir etken olduğunu göstermektedir. Bu yüzden sağlık personelinin özellikle geri zekalı bir çocuğu bulunan veya bireylerinde kalıtsal bir hastalık olan ailelerde akraba evliliği yapılmasının sakıncalarını anlatmaları aile ve toplum sağlığı açısından faydalı olacaktır.

Diğer yandan vakaların % 40,7'sinde anne-baba akrabalığının olmaması fenilketonüri görülme oranını, akrabalıktan daha çok etkileyen bir başka unsurun varlığını da düşündürmektedir. Bu unsur mutatik genin görülme oranının yüksek olmasıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde heterozigot görülme oranı $1/70$ 'tir.⁷ Bu oran bizim ülkemizde daha da yüksek ve hatta yukarıda bahsettiğimiz bölgelere dağılımda öncelik taşıyan İç Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde diğer bölgelerimizden fazla olabilir.

¹²
Paine tarafından yapılan bir çalışmada fenilketonürlü çocukların boy ve kilolarının normal çocukların boy ve kilolarından az olduğu gözlenmiştir. Nitekim 307 fenilketonürlü çocuğun boy ve kilosu incelendiğinde % 30,9'unun kiloca % 32,6'sının da boyca 3 percentilde bulundukları izlenmektedir. Yine 307 çocuğun kafa çevresi ölçüleri de mikrosefali kabul edilen boyutlarda olup, % 47,6'sının kafa çevresi ölçüsünün 3 percentilde olduğu görülmüştür.¹¹ Harris'in yaptığı bir araştırmada da fenilketonürlü çocukların kafa çevresi ölçüleri normalden 2 cm daha az bulunmuştur.

Tedavinin başarılı olması ve sağlıklı insanların topluma kazandırılabilmesi, hastanın yaşına olduğu kadar tedavinin düzenli uygulanmasına da bağlı-

dır. Erken tanımlama şansına ve tedavinin uygulanması için gerekli maddi koşullara sahip olursa da bunlardan yararlanabilmek, ailenin özellikle annenin eğitime, entellektüel kapasitesine bağlıdır. Özel mamanın aile tarafından yurt dışından getirilmesi ekonomik bir sorun yaratırken, ülkemizde sosyal ve kültürel nedenler de tedavide problem yaratıcı unsurlar olma niteliğini korumaktadırlar. Nitekim 0-1 ay içinde tanımlanan ve kendilerinden büyük fenilketonürlü kardeşleri olan iki hastadan biri, babanın yurt dışından mama getirilmesine itirazı, diğeri de annenin problemi algılama kapasitesindeki yetersizlik nedeniyle fenilalaninden zengin, yasak yiyecekler de verilerek büyütülmüşlerdir. Sonuçta bu iki çocuğun zekaca normalden biraz geri oldukları gözlenmiştir.

İlk çocukları 7 aylık iken tanımlanan ve daha sonra doğan iki çocukları da fenilketonüri tanısı alan bir aile de yine maddi koşulları öne sürerek çocukların hiç birinde tedaviye uymamışlardır. Maddi koşulları yetersiz olan bazı aileler, mama temini için bağış yapacak sosyal bir kurum arama girişiminde başarı sağlamışlardır. Maddi yetersizliğine sosyal ve kültürel eksikliğini de ilave eden, kısacası eğitimsizliğini belgeleyen bu aile, geri zekalı üç çocuğa sahip olma yıkımı altına girmeyi yeğlemiştir. Yine tedavi edilemeyecek yaşta tanı alan bir hastanın kardeşi, aileye yeni doğacak çocuklarının hemen kontrolle getirilmesi gerektiği şeklinde yapılan önerilere rağmen ancak 6. ayda getirilmiştir. Bütün bunlar, erken teşhisin yanı sıra ailevi eğitimin de büyük önem taşıdığı sonucunu ortaya çıkarmaktadır.

VI - SONUÇ

Mental ve motor geriliği olan çocuklarda fenilketonürinin ne oranda bundan sorumlu olduğunu saptamak ve fenilketonüri tanısı alan çocukların cinsiyetleri, tanı aldıkları tarihdeki yaşları, geldikleri bölge, anne-baba arasındaki akrabalık ilişkileri, aynı hastalıktan olan kardeş sayısı gibi bazı demografik özelliklerini incelemeyi amaçlayan bu araştırma sonucunda aşağıdaki bulgular elde edildi;

1- 7400 mental-motor geriliği olan çocuk arasında 307 fenilketonürlü çocuk tesbit edilerek, fenilketonüri oranı bu grupta 1/24 olarak bulundu.

2- Hastaların % 64,8'inin tanı aldıkları tarihdeki yaşları 0-1 yaştan büyüktü.

3- Hastaların % 46,9'unun anne ve babası arasında akrabalık vardı.

4- Fenilketonüri tanısı alan çocukların % 30,9 unun kilosu, % 32,6 sınıfın boyu, % 46,6 sınıfın ise kafa çevresi ölçümü 3 percentil ve altında idi.

5- Hastaların geldikleri bölgeler incelendiğinde İç Anadolu (% 35,5) ve Karadeniz (% 25,1) bölgelerinin sayıca dikkat çektiği izlendi.

6- 46 fenilketonürlü hastanın daha önce fenilketonüri tanısı almış başka kardeşleri vardı.

7- 0-1 yaş arasında teşhis edilen hastaların % 43,9'u 8 aydan büyüktü. bu ise tedavi için geç kabul edilen bir yaşı.

VII - ÖNERİLER

Araştırmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi sonucunda ortaya çıkan bazı sorunların çözümü için aşağıda belirtilenler önerilebilir.

1- Mental-motor geriliği olan çocuklar arasında fenilketonüri hastası sayısının önemli derecede fazla olması hastalığın insidansının ülkemizde yüksek olduğunu göstermektedir. Ülke çapında bütün yenidoğanları kapsayıcı tarama programları uygulanmalıdır.

2- Tedavinin faydalı olacağı dönemi geçirmişse olsa, hastaların tanımlanması ve ebeveyne genetik danışma vermek çok önemlidir. Bu nedenle mental-motor gelişme geriliği olan çocukların özellikle fenilketonüri açısından incelenmeleri gereklidir.

3- Başarılı bir sonuç için, erken tanımlanan ve diyetle tedaviye alınan çocukların ailelerinin, diyeti 6-8 yıl sürekli ve bıkmadan uygulamaları önemlidir. Bu nedenle ebeveyne özellikle anneyi iyice eğitmek gerekmektedir. Hastaların aileleri tanıştırılarak gerek diyet uygulamasında gerekse çocuklarının eğitimi konusunda birbirlerine destek olmaları sağlanmalıdır.

4- Tedavide kullanılan özel mamaların ülkemizde her arandığında bulunacak şekilde temin edilmesi için gerekli bütün tedbirler alınmalıdır.

5- Yeterince erken tanımlandığında tedaviden elde edilen sonuç başarılıdır. Ancak oldukça uzun süren ve özel bir mamanın kullanılmasını gerektiren bu tedavi ve hastaların bu tedavi altında belirli aralıklarla hastane kontrolleri aileye aşırı mali sorunlar yüklemektedir. Bu nedenle tedavi, araştırmamızda izlendiği gibi birçok ailelerce uygulanmamaktadır. Eğitimin yanı sıra, mali yönden de destek olacak bir sistemin kurulmasının, ülkemizde zeka geriliği olan bireylerin azalmasında rol oynayacağı kesindir.

6- Ailenin yükünü azaltmak, eğitilebilir çocuklara bir dereceye kadar yardımcı olabilmek için bakım ve rehabilitasyon merkezlerinin kurulmasına gerek vardır.

VIII - ÖZET

Fenilketonüri, erken tanımlandığı zaman, fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi ile en önemli bulgusu olan zeka geriliğinin önlenebileceği bir metabolizma hastalığıdır. Bir ülkede ne sıklıkla görüldüğünün bilinmesi, hastaların geldikleri bölge, anne-baba akrabalığı, başvuru tarihindeki yaşları gibi bazı demografik özelliklerinin saptanması hastalığı veya sekellerini önleyici tedbirler almak için çok önemlidir.

yılları arasında incelenmiş mental-motor gelişme geriliği olan çocuklar ünite kayıtlarından belirlenerek fenilketonürinin ne sıklıkla mental-motor gerilikten sorumlu olduğu tesbit edilmiştir. Elde edilen veriler sonucunda özet olarak şu bulgular izlenmiştir;

7400 mental-motor geriliği olan çocuk içinde 307 fenilketonürlü hasta tesbit edilerek bu popülasyonda fenilketonüri görülme oranı % 4,1 olarak bulunmuştur. Hasta çocuklar içinde erkek/kız oranı hemen hemen eşit olup 1,2'dir. Hastaların % 30,9'unun kilosu, % 32,6 hastanın boyu, % 47,6 hastanın da kafa çevresi ölçümü 3 percentilde bulunmuştur. Hastaların geldikleri bölgelere göre dağılımında İç Anadolu ve Karadeniz bölgelerinin öncelik taşıdığı izlenmiştir. % 14,9 hastanın kendilerinden başka bir veya birden fazla fenilketonürlü kardeşinin varlığı, % 46,9 hastanın anne-babasının akraba olduğu gözlenmiştir.

Sonuçta mental-motor geriliği olan çocukların fenilketonüri yönünden incelenmesi ve yenidoğanların yurt çapında taranması ile ülkemizdeki geri zekalı sayısının azalmasının sağlanabileceğine işaret edildi. Bu çocukların topluma kazandırılmasında erken tanımlamanın önemi kadar tedavinin düzenli uygulanmasının da değer taşıdığı, bunun için de ailenin sosyal, kültürel ve ekonomik koşullarının düzeltilmesine çalışılmasının gerekliliği vurgulandı.

IX - KAYNAKLAR

- 1 - Tuncer O, Tangör A: Zeka Gerilikleri. Birlik Matbaası, İzmir, 1976 s 19
- 2 - Hsia DYY, Rowley W, and Raskin NJ: Clinical management of phenylketonuria
Quart Bull Northwestern Univ M School, 36: 25, 1962
- 3 - Penrose LS: Inheritance of phenylpyruvic amental phenylketonuria. Lancet
2: 192, 1935
- 4 - Say B, Tunçbilek E, Balcı S, Mülük Z, Göğüş T, Saraçlar M, Koçak C:
Incidence of congenital malformation in a sample of Turkish population.
Human Hered, 23: 434, 1973
- 5 - Stevenson RE, and Huntley CC: Congenital malformation in offsprings of
phenylketonuric mothers. Pediatrics, 40: 33, 1967
- 6 - Fölling A: Über Ausscheidung von phenylbrenztraubensäure in den Harn als
Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. Z Physiol Chem;
277: 169, 1934
- 7 - Ara Y, Tourian J, Sidbury B: Phenylketonuria, Stanbury JB, Wyngarden JB,
and Frederickson DS, editors: The metabolic basis of inherited disease
ed 4, New York, Mc Graw Hill book Company. 1978, p 240
- 8 - Low CU, Coursin DB, and Heald FP: Nutritional management in hereditary
metabolic disease. Pediatrics, 40: 280, 1967
- 9 - Centerwall WR, Centerwall SA: Phenylketonuria V.S Department of Health
Education and Welfare, Welfare Administration ... Children's Bureau 1965 p:4
- 10 - Dancis J, and Ballis ME: Possible mechanism for disturbance in tyrosine
metabolism in phenylpyruvic oligophrenia. Pediatrics, 15: 63, 1955
- 11 - Harris H: An Introduction to Human Biochemical Genetics Eugenics Laboratory
Memoirs, 37. Cambridge University Press, London, 1955
- 12 - Paine RS: The variability in manifestation of untreated patient with
phenylketonuria. Pediatrics, 27: 465, 1961

- 13 - Partington MW. The early symptoms of phenylketonuria. *Pediatrics*, 27: 465, 1961
- 14 - Knox WE. Phenylketonuria. In: Stanbury JB, Wyngarden JB, Frederickson DS, eds. *The Metabolic basis of inherited diseases*. 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill, 1972, p 266
- 15 - Scriver CR, Rosenberg LE. *Amino acid metabolism and its disorders*. Philadelphia: WB Saunders company; 1973, p 290
- 16 - Kaufman S: Phenylketonuria biochemical mechanism. *Adv Neurochem*. 2:1, 1976
- 17 - Blau K. Phenylalanine hydroxylase deficiency: biochemical, physiological and chemical aspects of phenylketonuria and related phenylalaninemias. In: Yaudim MBH, ed. *Aromatic amino acid hydroxylase and mental disease*. New York John Wiley 1979 p 79
- 18 - Patel MS. Arinze IJ. Phenylketonuria: metabolic alteration induced by phenylalanine and phenylpyruvate. *Am J Clin Nutr* 28: 183, 1975
- 19 - Alvord EC, JR. Stevenson LD, Vogel FS and Engle RL, JR. Neuropathological findings in phenyl-pyruvic oligophrenia (phenylketonuria). *J. Neuropathol Exp. Neurol* : 9: 298, 1950
- 20 - Malamud N: Neuropathology of phenylketonuria. *J Neuropathol. Exp. Neurol* 25: 254, 1966
- 21 - Woolf LI: Recent Work on phenylketonuria and maple syrup urine disease (leu5inosis) *Proc. R. Soc Med* 55: 824, 1962
- 22 - Bessman SP, Williamson ML, Koch R: Diet, genetics and mental retardation interaction between phenylketonuric heterozygous mother and fetus to produce nonspecific diminution of IQ: evidence in support of the justification hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 75: 1562, 1978
- 23 - Abita JP, Milstien S, Chang N, Kaufman S: In vitro activation of rat liver phenylalanine hydroxylase by phosphorylation. *J Biol Chem* 251: 5310, 1976

- 24 - Charles R, Scriver CR, and Carol L: Phenylketonuria epitome of human biochemical genetics (First of two parts) 303: 1394, 1980
- 25 - French JH, Clark DB, Butler HG, and Teasdall RD: Phenylketonuria: some observation on reflex activity. J Pediatr 58: 16, 1961
- 26 - Levy HL: Genetic screening. Adv Hum Genet 4: 1, 1973
- 27 - Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism, National Research Council. Genetic screening ; programs, principles, and research. Washington DC: National Academy of Sciences, 1975
- 28 - Screening for inborn errors of metabolism: report of a WHO Scientific Group. WHO Tech Rep Ser 497: 1, 1972
- 29 - Guthrie R, Susi A: A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants Pediatrics 32:388, 1963
- 30 - Mc Caman MW, and Robins E : Fluorometric method for the determination of phenylalanine in serum. J Lab and Clin Med 59: 835. 1962
- 31 - Hsia DYY: Phenylketonuria and its variants. "Progress in Medical Genetics" Ed. Steinberg AG and Bearn AG. Grune and Stratton, New York 1970, 7: 2
- 32 - Auerbach VH, Digeorge AM, and Carpenter GG: Phenylalaninemia : A study of the diversity of disorders which produce elevation of blood concentrations of phenylalanine, in Amino Acid Metabolism and Genetic Variation, edited by Nyhan WC. Mc Graw-Hill, New York 1967.
- 33 - Hsia DYY, Driscoll KW, and Knox WE: Detection by phenylalanine tolerance tests of heterozygous carriers of phenylketonuria. Nature 178:1329, 1965
- 34 - Friedman PA, Fisher DB, Kang ES, Kaufman S: Detection of hepatic phenylalanine 4-hydroxylase in classical phenylketonuria. Proc Natl Acad Sci USA 70: 552, 1973
- 35 - Hsia DYY: Enzyme defects. In Lectures in Medical Genetics. Year Book Medical Publishers, Chicago 1966 p 185
- 36 - Jarvis GA: The genetics of phenylpyruvic oligophrenia. J Ment Sci 85: 719, 1939

- 37 - Munro TA: Phenylketonuria: data on 47 British families. *Ann Eugenics* 14: 60, 1947
- 38 - Kaufman S, Holtzman NA, Milstien S, Butler IJ, Krumholz A: phenylketonuria due to a deficiency of dihydropteredine reductase. *N England J.Med.* 293: 785, 1975
- 39 - Smith AB, and Wisman AB: Adequate phenylalanine intake for optimum Growth and Development of phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 24: 425, 1971
- 40 - Snyderman SE, Pratt EL, Cheung MW, Norton P, Holt E: The phenylalanine requirement of the normal infant. *J Nutr* 56: 253, 1955
- 41 - Nakagawa I, Takahashi T, Suzuki T: Amino acid requirements of children. Minimal needs of threonine, valine, and phenylalanine based on nitrogen balance method. *J Nutr* 77: 61, 1962
- 42 - Baykal A: Beslenme. Hacettepe Univ. Yayınları A 13 3. baskı 1979 s 394
- 43 - Smith I, Francis DEM, Clayton BE, and Wolff OH: Comparison of an amino acid mixture and protein hydrolysates in treatment of infants with phenylketonuria. *Arch Dis Child* 50: 864, 1975
- 44 - Dodge FR, Premack AL, Feigin RD, and Holmes SJ: Phenylketonuria, in nutrition and the Developing Nervous System. Mosby, St. Louis, 1975 p 481
- 45 - Bickel H. Dietary restriction in inborn errors of amino acid metabolism. *Curr Concepts Nutr* 8: 35, 1979
- 46 - Dobson C, Williamson ML, Asen C, Koch R: Intellectual assesement of 11 four-year-old children with phenylketonuria. *Pediatrics* 60: 822, 1977
- 47 - Cabalska B, Duczynska N, Borzymowska J, Zorska K, Koslacz-Folga A, Boskowa K: Termination of dietary treatment in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 126: 253, 1977
- 48 - Dobson C, Kushida E, Williamson ML, Friedman EG: Intellectual performance of 36 phenylketonuria patients and their nonaffected siblings. *Pediatrics* 58: 53, 1976

- 49 - Thalhammer O, Haveloe L, Knoll E, Wehle E: Intellectual Level (IQ) in heterozygotes for phenylketonuria (PKU). Hum Gen 38: 285, 1977
- 50 - Berry HK, O'Grady DJ, Perlmutter LJ, Bofinger MK: Intellectual development and academic achievement of children treated early for phenylketonuria. Dev Med Child Neurol 21: 311, 1979
- 51 - Rolfe-Daya H, Pueschel SM, Lombroso CT: Electroencephalographic findings in children with phenylketonuria Am J Dis Child 129: 869, 1975
- 52 - Koff E, Boyle P, Pueschel SM: Perceptual-motor functioning in children with phenylketonuria. Am J Dis Child 131: 1084, 1977
- 53 - Stevenson JE, Hawcroft J, Lobascher M, Smith I, Wolff OH, Graham PJ: Behavioural deviance in children with early treated phenylketonuria. Arch Dis Child 54: 14, 1979
- 54 - Holtzman NA, Welcher DW, Mellits ED: Termination of restricted diet in children with phenylketonuria: a randomized controlled study N Eng J Med 293: 1121, 1975
- 55 - Koff E, Kammerer B, Boyle P, Pueschel SM: Intelligence and phenylketonuria effects of diet termination. J Pediatr 94: 534, 1979
- 56 - Smith I, Lobascher ME, Stevenson JE: Effect of stopping low-phenylalanine diet on intellectual progress of children with phenylketonuria. Br Med J 2: 723, 1978
- 57 - Williamson M, Koch R, Berlow S: Diet discontinuation in phenylketonuria. Pediatrics 63: 823, 1979
- 58 - Rembold H: Metabolism and metabolic roles of 6-polyhydroxyalkylpterins. J Inher Med Dis 1: 61, 1978
- 59 - Light IJ, Berry HK, and Sutherland JM: Aminoaciduria of prematurity: its response to ascorbic acid. Am J Dis Child 112: 229, 1966
- 60 - Behrman RE, Vaughan VC: Nelson Textbook of pediatrics. 12 th editon, WB Saunders Company, Philadelphia, 1983, p #26

- 61 - Kang E, Paine RS: Elevation of plasma phenylalanine levels during pregnancies of women heterozygous for phenylketonuria. *J Pediatr* 63: 283, 1963
- 62 - Lenke RR, Levy HL: Maternal phenylketonuria an hyperphenylalaninemia: an international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 303: 1202, 1980
- 63 - Scott TM, Morton WF, McKay HD : Maternal phenylketonuria: abnormal baby despite low-phenylalanine diet during pregnancy. *Arch Dis Child* 55: 634, 1980
- 64 - Allan JD, Brown JK: Maternal phenylketonuria and fetal brain damage - an attempt at prevention by dietary control. In Holt KS, Coffey VP, eds Some Recent advances in inborn errors of metabolism. Edinburgh. Livingstone 1968 p 14
- 65 - Jarvis GA: Phenylpyruvic oligophrenia. *Nerv and ment Dis* 33: 259, 1954
- 66 - Jarvis GA: Phenylpyruvic oligophrenia: Introductory Study of 50 cases of mental deficiency associated with excretion of phenylpyruvic acid. *Arch Neurol Psychiat* 38: 944, 1937
- 67 - Cohen BB, Bodony IE, and Szeinberg A: Phenylketonuria in Jews. *Lancet* 1: 344, 1961
- 68 - Springer V,: Frequency of inborn errors of metabolism especially PKU in some representative newborns screening centers around the world. A collaborative study. *Human Genetic* 30: 273, 1975
- 69 - Özalp İ, Tanzer F, Hasanoğlu A, Tuncer M, Durmuş Z, Say B: Türk çocuklarında amino asit metabolizması kalıtsal bozukluklarının görülme sıklığı. *Doğa Bilim Dergisi* 7: 298, 1983
- 70 - Scriver CR, Eluned D, and Cullen AM: Application of a simple micro method to screening of plasma for a variety of amino acidopathies. *Lancet* 2: 230, 1964

- 71 - Smith L: Amino acid, amines and related compounds. In chromatographic and electrophoretic techniques. Ed by Ivor Smith Third Edition Interscience. New York, 1969, P.68
- 72- Bery HK, Leonard C. Peters H. Granger M, Chunekamrai N: Detection of Metabolic Disorders. Clin Chem 14:1033, 1968
- 73 - Özalp İ (Shih VE "Massachusetts General Hospital, Boston Mass USA"
Kişisel görüşme)
- 74 - Kong ES, Sollee ND, and Gerald PS: Results of treatment and termination of the diet in phenylketonuria (PKU). Pediatrics 46: 881, 1970
- 75 - Timur S: Hacettepe Üniversitesi Yayınları No: D-15 1968 s.8

FENİLKETONURİLİ HASTALARIN YAŞ, CİNS VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİ
(EK TABLO-I)

Sıra No	Protokol	İsim	Yaş	Cins	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Kafa Çevre (cm)
1	338496	A.A	3,5 y	E	14	90	44,5
2	391573	H.M	9 y	E	25	100	51,5
3	398481	A.A	20 ay	K	9,5	88	43
4	401252	N.G	7 y	K	19,5	111	50
5	405253	H.Ş	2 y	K	7,5	74	44
6	401251	Ş.G	1,5 y	E	12	84	44
7	295539	E.K	3 y	K	13	82	48
8	128334	O.Ü	4,5 y	E	11,5	86	44
9	453189	C.Ü	1 y	E	7	69	99,5
10	408826	E.D	6 ay	E	8,8	68	39,8
11	438253	A.T	1 y	K	9,5	77	44,5
12	439481	Ö.Ö	1 y	E	9,7	75	42,5
13	-	O.Ö	1 y	E	9,2	73	42
14	152539	S.K	7 y	E	14	100	48
15	473586	F.P	6 ay	K	6,9	61	36,5
16	152539	S.C	11 ay	K	8	72	42
17	494802	G.D	6 y	K	20	110	47
18	507362	S.Y	1,5 y	K	9,8	82	45
19	546618	E.Ü	1,5 y	E	10,5	87	46
20	541226	A.K	11 ay	E	10,9	77	43
21	554528	R.Ç	2,5 y	E	10,6	82	44,5
22	558952	A.C	3 y	E	10,8	83	43
23	570371	Z.Ü	4 y	E	16	93	47,3
24	571294	Z.K	4 y	K	12,4	82	48
25	-	R.G	26 y	E	-	-	-

Ar No	Protokol	İsim	Yaş	Cins	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Kafa Çevresi (cm)
26	-	N.M	1 y	K	9	75	43
27	416594	G.O	1,5 y	E	8,7	78	44
28	446492	U.Ç	3 y	E	16	94	47
29	598900	H.T	10 ay	E	11	78	45
30	601956	N.C	13 ay	E	7,3	70	45
31	604011	A.B	11 ay	K	10	76	44
32	566195	L.G	1,5 y	K	9,6	80	46
33	570065	E.K	1,5 y	E	8,9	76	45
34	615598	F.Y	14 ay	E	12,9	82	45
35	620962	S.A	6 gün	K	3	50	34
36	625982	M.D	3 y	E	10,5	81	45
37	628209	D.K	2,5 y	E	12	80	45
38	620364	Z.A	5 y	K	18,5	109	48
39	634415	Ö.Ş	5 y	E	16	102	49
40	641824	İ.K	2 y	E	12	88	45
41	644574	T.P	2,5 y	E	9	78	44
42	643505	B.K	2 y	E	12	84	48
43	-	M.G	9 y	E	11	75	45
44	655459	G.S	1,5 y	K	9,2	71	46
45	656520	G.Ö	2,5 y	K	10,2	80	44
46	622228	H.E	3,5 y	K	8,3	83	43
47	664542	İ.G	2,5 y	E	12,6	86	47
48	664029	G.B	7 y	K	28	100	48
49	671445	Z.C	2,5 y	K	14	94	47
50	681697	B.İ	13 ay	E	10,5	75	45
51	684800	B.Y	9,5 y	E	31	131	50
52	807424	E.İ	2 y	K	15	81	44
53	556912	Z.K	19 ay	E	11	78	48
54	814386	F.T	2 y	K	10,5	80	46
55	814965	H.S	3 y	E	12,5	95	45

ıra No	Protokol	İsim	Yaş	Cins	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Kafa Çevre (cm)
56	817071	Z.K	7 y	K	15	116	50,5
57	817141	K.Ö	2 y	E	11	84	48
58	818331	S.A	11 ay	K	10	73	42
59	820143	M.K	26 ay	E	11	86	47,5
60	683458	H.K.	14 ay	E	10	70	46
61	822221	İ.Ö	2,5 y	E	8	75	45
62	823675	E.D	14 ay	E	10	65	42,5
63	824264	M.Ç	7 y	E	19	110	49
64	825330	A.B	2 y	K	10	85	45
65	-	M.M	4 y	K	13	90	49
66	825630	Ö.G	4 y	E	17	104	48
67	825631	S.K	3 y	K	12	87	47,5
68	826248	M.Y	9 ay	E	8	68	42
69	878126	S.K	2,5 y	K	13	90	48
70	880571	S.Y	2,5 y	K	12,5	81	49,5
71	875739	H.B	7 y	E	20	116	50,5
72	882207	S.Ç	2 y	K	10,8	80	46
73	882256	A.A	4 ay	E	7,3	62	40,5
74	885051	H.V,	3 y	K	14,5	92	49
75	888478	N.M	3 y	K	7,5	77	43
76	888477	İ.M	12 ay	E	8,2	72	43
77	888632	H.E	2 y	E	10,9	79	43
78	893211	C.N	13 y	K	36,5	137	52
79	889018	İ.Ö	4 y	E	16,5	94	53
80	-	S.A	19 gün	K	3,7	53	35
81	890292	Z.S	1,5 y	K	11	78	45
82	895545	Ö.D	7 y	E	16	95	51
83	896213	S.K	5,5 y	E	13,7	93	48,5
84	897983	Ş.K	6 y	K	13	92	48
85	1000700	A.O.G	3,5 y	E	11,5	86	45

ra No	Protokol	İsim	Yaş	Cins	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Kafa Çevresi (cm)
86	1002299	H.C	20 ay	K	7,7	71	40
87	-	I.K	3 y	K	12	74	42
88	1014779	M.S	2 y	K	11,6	74	44
89	1266650	M.A	4,5 ay	E	6,3	65	39
90	1016059	Ö.O	9 ay	K	9,7	75	43
91	872881	S.A	1 y	K	8	75	43
92	1040295	M.G	9 y	E	29	136	52
93	1041180	S.K	1,5 y	K	11,3	78	45
94	1043064	E.Ö	16 ay	K	10,5	76	44
95	1043174	O.D	8,5 ay	E	8,2	67	39
96	1009501	M.D	3 gün	E	4	54	37
97	1046034	O.E	2 y	E	10	78	45
98	1046575	Y.C	11 ay	K	9	74	43
99	1046778	Y.T	2 y	E	7,1	72	44
100	1080620	H.İ	7 y	E	29	105	52
101	1054672	E.G	1,5 y	E	11,9	83	44
102	321051	L.K	2 y	K	12,5	84	45
103	1059233	H.A	8 ay	K	6,5	68,5	38,5
104	1031972	İ.B	9 ay	K	7,2	69	39
105	1033307	M.Ö	10 ay	E	8	66	43
106	1033308	H.Ö	2 y	K	9,5	75	44,5
107	1033500	B.B	8 ay	E	8	71	46
108	1035545	M.V	2 y	E	11	81	48
109	1035475	N.K	1 y	K	8,5	70	44
110	1039323	M.Ş	14 ay	E	9,2	71	43,2
111	1070383	A.A	3 y	E	9,7	85	45
112	898865	H.A	6 ay	K	8	64	43
113	1063078	B.Ş	15 ay	E	10	76	47
114	1066525	Ş.Ş	3 y	E	12	84	48
115	1062094	İ.D	8,5 ay	K	9,3	69	43
116	1067422	B.Y	2,5 y	K	13	91	48
117	1069229	M.G	2,5 y	K	12	88	45,3

Sıra No	Protokol	İsim	Yaş	Cins	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Kafa Çevre: (cm)
118	40073	M.D	16 gün	K	3,7	53	35
119	-	M,Y	3 y	E	14,6	92	49
120	-	M,Y	22 ay	E	12	85	46
121	1074529	A.T	10 ay	K	6,5	80	40
122	1074353	S.Ç	1 y	E	8,8	76	44,5
123	1078585	N.A	6 ay	K	5,9	62	39
124	1082780	D.S	3 y	E	13	85	47
125	545619	N.A	11 ay	K	7,6	74	43
126	-	G.A	1,5 y	K	10,7	77	45
127	124388	S.S	27 gün	K	4	55	36
128	1039666	N.Y	14 ay	E	8	68	43
129	1096790	Ö.C	7 ay	E	7,5	69	42
130	1093298	S.E	3 y	K	13,4	84	44
131	1200596	A.Ç	1 y	E	8,4	74	41
132	1244487	S.Z	9 ay	E	9,9	73	42
133	1216248	Z.B	7 ay	K	7,3	67	42
134	-	T.K	13 ay	K	10,6	76	44
135	146615	H.T	8 ay	K	7,4	68	43
136	99372	G.T	2 y	E	11	90	46
137	1210733	K.C	10 saat	E	3,3	49	34
138	146419	A.B	13 y	K	36	130	52
139	1248330	E.C	2,5 y	E	12	95	48
140	1213820	A.Y.G	1 ay	E	4	53	37
141	1216284	U.D	8 ay	E	9,6	71	43
142	1218453	B.H	5 ay	K	5	68	42
143	1220982	S.B	11 ay	E	8,5	70	41
144	1223938	A.E	3 y	K	15	89	47
145	1225074	B.T	12 saat	K	3,6	53	36
146	1065866	Ç.B	14 ay	E	9	74	43,5
147	1230366	G.A	2 y	K	7,7	79	42

Sıra No	Protokol	İsim	Yaş	Cins	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Kafa Çevre. (cm)
148	1230731	P.Ö	1,5 y	K	10,5	74	43
149	-	A.Ü	3 y	E	15	90	46
150	1233569	F.Ç	9 ay	E	8,3	72	41
151	-	G.R	8 ay	E	8,5	71	41
152	1225263	M.B	9 ay	E	10	74	44,5
153	169652	D.G	9 ay	K	9,5	75	44
154	1238228	Y.Ö	2 y	E	13	90	48
155	1208560	H.E.G	17 ay	E	10,5	83	46
156	1240176	M.O	7 ay	K	5,7	58	39
157	1240896	F.G	1,5 y	K	7,7	80	45
158	-	H.D	10 y	E	27	131	53
159	1244300	B.E	2 y	K	11,6	81	46
160	1245185	Y.Y	14 ay	E	11,9	81	43,5
161	1245384	A.K	20 ay	K	11,5	87	47
162	1246477	N.S	3 y	K	14	92	47
163	1252082	İ.E	11 ay	E	9	80	44
164	1248225	S.S	4 y	K	13,5	93	47,5
165	1244081	F.O	3,5 y	K	12,5	87	47
166	1253999	E.S	11 ay	K	8,6	70	41
167	-	Ü.B	18 ay	E	9,6	82	41
168	1254684	E.E	9,5 ay	K	8,5	70	43
169	1204153	E.B	3 y	E	10	80	45
170	1271777	A.Ç	3 y	E	15	82	46,5
171	1269451	M.M	4 y	E	16	84	48
172	120 629	Y.Y	9 ay	E	10	72	43
173	1272733	C.I	3 y	E	11,8	85	47
174	-	S.K	2 ay	K	4,5	55	37
175	1280285	N.K	4 y	K	11	86	45
176	1281316	A.K	2 y	K	11,2	92	46
177	1280863	M.Z	1 y	E	9,3	75	45

Sıra No	Protokol	İsim	Yaş	Cins	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Kafa Çevre: (cm)
178	1281246	Y.C.P	2 y	E	12	87	49
179	1279896	M.D.K	14 ay	E	9.6	96	45
180	1285523	F.K	7 ay	K	6,5	60	38
181	1287381	S.G	3 ay	K	4,5	63	38
182	1289132	M.T	1 y	E	8,4	72	44
183	1291606	A.K	1,5 y	E	9	79	48
184	-	M.E	11 y	K	27	130	52
185	-	R.G	35 gün	K	4.3	55	37,5
186	1298032	P.D	3 gün	K	4	55	37
187	1402798	F.D	3 y	K	12,5	98	48
188	1296981	F.E	6 ay	E	8	78	47
189	1409722	O.İ	11 y	E	28	138	53
190	1262563	Y.D	8 ay	E	6	67	38
191	1409723	S.İ	6 y	K	12,5	93	48
192	1420388	Z.T	7 ay	K	6,6	60	41,5
193	1409724	Z.İ	10 ay	K	7	69	43
194	1409725	N.İ	4 y	K	14	91	47
195	1252490	B.A	6 ay	E	6	65	42
196	1265798	İ.A	9 ay	K	9,5	72	44
197	1421900	E.Ç	11 ay	E	9,1	77	46
198	1444118	E.P	2 y	E	14	91	49
199	1417382	H.T	3 y	K	15	98	48
200	1417279	F.T	5 y	K	15,5	100	49
201	1426053	H.D	17 ay	E	9	80	47
202	1427588	A.D	5 ay	E	7,9	66	40
203	1416055	A.T	8, y	E	24	105	49
204	1437019	M.A	3 y	E	10,5	81	47,5
205	1437020	H.A	3 y	E	10,7	68	46,5
206	1437262	S.O	2 y	K	8,5	82	46,5
207	1441357	S.İ	4 ay	K	6	64	40

Sıra No	Protokol	İsim	Yaş	Cins	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Kafa Çevresi (cm)
208	-	M.Ç	21 ay	E	13	90	50
209	-	T.B	7 y	E	19	108	48
210	1402096	Ş.K	11 ay	E	10,8	77	41
211	-	İ.K	3 y	E	12	84	49
212	1435801	E.A	9 ay	E	9	70	40
213	821533	F.Ö	3 ay	K	4,8	56	36,5
214	831552	Ş.C	3 gün	K	3,3	51	36
215	842951	E.A	9 ay	K	7	70	43
216	854970	A.B	6 ay	E	9,4	70	40
217	864510	E.D	7 ay	K	6,5	69	40
218	1021409	T.K	9 ay	E	11	74	42
219	1025554	E.Ö	28 ay	K	9	85	47
220	1448631	C.D	6 gün	E	3	53	35
221	1407280	S.Y	3 y	E	14,6	92	48
222	548097	S.Ü	2 y	K	13	84	46
223	1267607	G.D	9 ay	E	8,8	71	44
224	1421902	Y.D	5 ay	K	4,5	61	39
225	1254503	C.E	7 ay	E	7,7	67	41
226	1403873	H.E	3 y	E	10,5	89	44,5
227	1425891	Ö.B	3 y	K	13,5	92	44
228	1435767	D.B	10 ay	K	5,8	68	43
229	1271777	A.G	3 y	E	14,2	93	49,5
230	1417040	N.H	14 y	K	28	165	51,5
231	1417039	S.H	13 y	K	26	159	50
232	514073	N.A	2 y	K	13	85	48
233	861417	S.A	1 y	K	9	72	45
234	862781	T.A	10 ay	E	8	71	44
235	615292	B.Y.A	2,5 y	E	9,3	81	46
236	1405718	H.A	3 y	K	12	85	49
237	834416	A.A	8 ay	K	7,6	68	41

Sıra No	Protokol	İsim	Yaş	Cins	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Kafa Çevres (cm)
238	846110	A.A	7 ay	E	7	65	48
239	440734	-	-	E	-	-	-
240	816120	-	-	E	-	-	-
241	502316	M.A	9 ay	E	9,7	71	43
242	1217316	B.A	35 gün	E	3,7	52	36
243	1263930	E.A	6 ay	E	7,2	68	46
244	819860	A.A	13 ay	E	7,2	69	42,5
245	1040295	F.G	-	E	-	-	-
246	1437979	O.G	1,5 y	E	8,2	72	43,5
247	1425898	-	-	E	-	-	-
248	1434978	N,E	8,5 ay	E	9,7	71	47
249	1269859	E.Y	7 gün	E	3,8	52	37,5
250	1046575	Y.Y	11 ay	K	8,8	75	38
251	852294	Ö.Y	20 ay	E	8,5	76	44
252	425887	A.Y	-	E	-	-	-
253	828784	H.Y	2 y	K	11	87	50
254	513984	Y.Y	-	E	-	-	-
255	1257598	S.I	2,5 y	E	10,2	82	48
256	1228516	R.K	2,5 y	K	10	79	42
257	871975	E.K	6 y	E	10	117	50
258	-	Y.K	-	E	-	-	-
259	-	A.K	-	E	-	-	-
260	-	E.K	-	K	-	-	-
261	867082	E.K	11 gün	E	3	53	37
262	1049976	İ.K	2,5 gün	E	4,2	50	37
263	1072397	D.K	15 ay	K	10,7	80	45
264	1058547	O.K	20 ay	E	12	90	47,5
265	855886	R.K	5 ay	E	4,5	56	35
266	820253	B.K	10 ay	K	9,2	78	42
267	862987	M.K	3,5 y	E	18	104	49

Sıra No	Protokol	İsim	Yaş	Cins	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Kafa Çevres. (cm)
268	897513	C.K	11 ay	E	7	70	40
269	813297	P.K	6 y	K	19	104	51
270	562641	S.K	3 y	K	11,2	83	48
271	562640	A.K	6 y	K	14,3	103	47
272	871381	H.M	5 ay	K	7,1	62	40
273	1219174	E.Ö	22 ay	E	10,5	84	48
274	838021	A.Ö	2 y	K	11.4	78	43
275	458351	E.Ö	-	K	-	-	-
276	818423	Ö.O	11 ay	E	7	64	42
277	820491	T.S	4 y	E	16,5	103	47
278	645617	S.S	9 ay	E	7,8	72	44
279	-	L.S	-	K	-	-	-
280	656941	C.S	3 y	E	14,5	89	48,5
281	1082100	K.S	2 y	K	14	85	48
282	484194	S.Ş	1 y	K	10,2	71	40,5
283	1415308	G.T	1,5 y	E	6,9	69	41
284	1272462	T.T	8 ay	K	7,6	75	44
285	1297472	L.T	4 y	K	8,9	78	47
286	1038328	A.T	10 ay	E	9	73	45
287	883934	H.T	4 y	E	14,5	96	49,5
288	847771	E.T	5 y	K	11	91	46
289	391562	B.A	-	E	-	-	-
290	516676	V.A	2 y	E	12.4	83	46.5
291	1002320	B.A	7 gün	E	3,7	51	35
292	63978	Y.A	-	E	-	-	-
293	624373	A.A	16 gün	E	3,3	51	34
294	119319	L.A	-	E	-	-	-
295	858636	Ü.B	15 ay	E	10	74	45
296	607200	U.B	3 y	E	14,5	98	51
297	368390	S.B	22 ay	E	9	80	44
298	518620	B.B	10 ay	E	10,7	71	42

Sıra No	Protokol	İsim	Yaş	Cins	Ağırlık (Kg)	Boy (cm)	Kafa Çevresi (cm)
299	514075	Z.C	2,5 y	K	9,7	78	39
300	500473	H.C	3 ay	E	4,4	58	37
301	394450	F.Ç	-	K	-	-	-
302	812204	S.Ç	6 y	K	16	98	48
303	1423806	S.D	15 ay	K	10	78	43
304	862601	S.D	7 y	K	20	120	52,5
305	-	H.K	6 ay	K	7,1	67	43
306	1212964	E.S	3 y	K	13	90	47
307	-	B.C	3 gün	K	3.3	50	35