

SEVCAN KILIÇ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2024

bu ciltte yazılmıştır.
Bu ciltte yazılmıştır.
Bu ciltte yazılmıştır.
Bu ciltte yazılmıştır.

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

(DOKTORA TEZİ)

**HAFİF HİPERFENİLALANİNEMİDEN
FENİLKETONÜRİYE DÖNÜŞEN VAKALARIN DOĞAL
PROTEİN ALIMI VE GENOTİP ÖZELLİKLERİ**

SEVCAN KILIÇ

**DANIŞMAN
GÜLDEN FATMA GÖKÇAY**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
BESLENME**

İSTANBUL-2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Sevcan Kılıç

AÇIKLAMA:

Kişisel Verileri Koruma Kurulu'nun 24/09/2020 tarihli ve 2020/722 sayılı toplantısında “Açık Erişim Sisteminde ıslak imzalı evrakların yayımlanması uygulamasının ilgili kişilere ait ıslak imzalı belgeleri içermeyecek şekilde güncellenmesi” Kararı üzerine tezlerde kişisel verilerin olmadan yüklenmesi uygulamasına başlanmıştır.

İTHAF

Bu tezi, kalbimi ısıtan kızım Zehra'ya ithaf ediyorum. Sen var olduğundan...

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimine başladığım andan da önce, daha mülakatta ilk defa karşılaştığımız andan itibaren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mübeccel Demirkol ve Prof. Dr. Gülden Fatma Gökçay'ın desteğini her zaman hissettim ve müteşekkir oldum. Sadece akademik bilgi ve deneyimleri ile değil sahip oldukları nezaket, bilgelik ve hoşgörülerini ile de bana kılavuz olduklarından hayatımın bir bölümünde onlarla aynı mekanda bulunduğum için kendimi çok şanslı hissediyorum.

Doktora tez dönemi benim için uzun ve zorlu bir süreç oldu. Tez çalışmama değerli hocam Prof. Dr. Mübeccel Demirkol ile başlayıp o emeklilik sebebiyle üniversiteden ayrıldığında değerli hocam Prof. Dr. Gülden Fatma Gökçay'la devam ettim. Bu süreçte ikisinin de bana gösterdiği maddi-manevi destek sayesinde kendimi değerli hissettim ve başarabileceğime ikna oldum. Uzayan bir süreç olduğu abartı değil, öngördüğümünden çok farklı ilerledi. Eksik bıraktıklarım ya da son anda yetiştirdiklerim için her seferinde benden esirgemedikleri sabır ve hoş görülerine sığındım. Ve değerli ikinci tez danışmanım Prof. Dr. Asuman Gedikbaşı'na da elinden gelen her şekilde yardımcı olmaya çalıştığı, yol gösterdiği, her aşamada sahiplendiği için ne kadar teşekkür etsem azdır.

Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı benim “yuva” gibi hissettiğim bir yer oldu. Hiçbir zaman yabancı hissetmedim. Uygulamalar süresince birlikte çalıştığımız Dr. Mehmet Cihan Balcı, Dr. Meryem Karaca, Dr. Alihan Yeşil, Dyt. Tuğba Kozanoğlu, Hem. Narin Burmacı Can, Fatma Güdek Kılıç, Ümmügül Kılıç ve Rafet Demir'e iyi bir ekip içinde bulunduğumu ve ayrıcalıklı hissettirdiğiniz, içtenlikle karşıladığınız için teşekkür ederim. Tez sürecindeki destekleri için Dr. Mehmet Cihan Balcı, Dr. Meryem Karaca, Dr. Arzu Selamioğlu, Rafet Demir ve Pelin Eryıldız'a ayrıca teşekkür ederim. Elinizden geliyorsa benim için kolaylaştırdınız, zaman zaman kaygılandığınızda arayıp cesaret verdiniz, yanımda oldunuz, teşekkür ederim. İstatistik analizle ilgili yol gösteren Dr. Alev Bakır Kayı'ya nezaketi ile de destek olduğu için teşekkür ederim. Her şeye rağmen sayenizde şöyle düşündüm: nasıl bu kadar çok iyi insanla karşılaşabildim, “herhalde önceki hayatımda bir ülkeyi kurtarmış olmalıyım”.

Ve canım ailem. Annem, babam... Her kararında yanımda oldunuz. Biliyorum ki hayatta kimse mükemmel değil, anne-babam siz olduğunuz için çok mutluyum. Ablalarım, kız kardeşim... bu süreçte benimle birlikte siz de aynı sancıları çektiniz. Borcumu ödeyemem. Varlığınız öyle değerli ki...

Canım kızım, Zehra... Senin gözlerindeki ışık, içten kahkahaların, kendine dürüstlüğün, kucağıma yattığındaki ağırlığın ve sıcaklığın beni hep daha iyi olmaya motive etti. Sadece var olarak öyle büyük bir ilham kaynağısın ki... Sana baktıkça hayranlığım artıyor. “Tezi bitirirsin anne, ben sana inanıyorum.”

Tek başıma değildim. Sizinle başardım.

Hepinize teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2021-37981

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	ii
İTHAF.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fenilalanin ve metabolizması	3
2.2. Hiperfenilalaninemi (HPA).....	4
2.2.1. Tanım	4
2.2.2. Tarihçe	7
2.2.3. Kan fenilalanin ve tirozin referans değerleri.....	9
2.3. HPA · Sınıflama.....	10
2.4. HPA · Prevalans ve insidans.....	12
2.5. HPA · Tarama	16
2.5.1. Yenidoğan tarama programı.....	16
2.6. HPA · Tanı ve ayırıcı tanı	17
2.7. HPA · Klinik bulgular.....	18
2.8. HPA · Tedavi ve izlem	18
2.8.1. Beslenme tedavisi	18
2.8.2. BH4 analogu	20
2.8.3. Büyük nötral aminoasitler (LNAA)	20
2.8.4. Glikomakropeptid (GMP).....	21
2.8.5. Pegvaliyaz	21
2.8.6. Diğer araştırılan tedaviler:	22
2.9. PAH Eksikliği: Genetik	22

2.9.1. Allelik fenotip değeri (APV) ve genotipik fenotip değeri (GPV).....	22
2.10. HHPA'dan PKU'ya geçiş	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Vaka dosyalarının değerlendirilmesi	25
3.2. Besin tüketim kaydı (BTK) analizi	25
3.3. Moleküler analiz	26
3.4. Allel ve genotip özelliklerine dayalı fenotip tahmini	27
3.5. İstatistiksel analiz.....	27
3.6. Etik kurul onayı.....	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. Demografik veriler.....	28
4.2. Yenidoğan taraması verileri	29
4.3. Başvurudaki kan fenilalanin ve tirozin değerleri	29
4.4. Fenilalanin izlemi bulguları	30
4.5. Başvuru tanısı, tedavi başlama tanısı, son tanı ve BH4 yanıtıllığı.....	32
4.6. Beslenme hikayesi ve fenilketonüri tedavisi.....	36
4.7. Besin tüketim kaydı verileri	37
4.8. Allel ve genotip bilgileri	39
4.9. Klinik ve tahmini fenotipler ve oluşturulan alt gruplara göre bazı özellikler.....	43
5. TARTIŞMA	60
KAYNAKLAR	78
HAM VERİLER	86
FORMLAR	92
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	94

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Kan fenilalanin ve tirozin referans değerleri – 1.....	10
Tablo 2-2: Kan fenilalanin ve tirozin referans değerleri – 2.....	10
Tablo 2-3: Farklı kaynaklarda kan fenilalanin düzeyine göre HPA sınıflaması.....	11
Tablo 2-4: Son yayınlanan HPA prevalansı derlemelerinin karşılaştırılması.....	12
Tablo 2-5: Türkiye Neonatal Tarama Programı PKU verileri.....	13
Tablo 2-6: PKU tedavisinde yaşa göre protein gereksinimi, hedef kan Phe değeri ve izlem.....	20
Tablo 4-1: Çalışma grubunun (n=99) yaş ve cinsiyet bilgileri.....	28
Tablo 4-2: Çalışma grubunun (n=99) doğum bilgileri.....	28
Tablo 4-3: Çalışma grubunda ailede akrabalık ve HPA ve/veya nöromotor gerilik öyküsü.....	29
Tablo 4-4: Çalışma grubunun (n=99) yenidoğan taraması verileri.....	29
Tablo 4-5: Başvuru kan fenilalanin ve tirozin değerleri.....	29
Tablo 4-6: Fenilalanin-tirozin izleminde görülen önemli yükseklikler.....	30
Tablo 4-7: Klinik fenotip değişimi öncesi Phe izlem verileri.....	30
Tablo 4-8: Başvuru kan Phe değeri 120–360 μ mol/L olan vakaların Phe izlem verileri.....	31
Tablo 4-9: Başvuru kan Phe değeri 360–600 μ mol/L olan vakaların Phe izlem verileri.....	31
Tablo 4-10: Başvurudaki HHPA grubuna göre başvuru, tedavi başlanma ve son tanı yaşları.....	32
Tablo 4-11: Çalışma grubunda başvuru tanısı ve BH4 yanıtlılığına göre tedavi başlanan tanı ve yaşların dağılımı.....	33
Tablo 4-12: Çalışma grubunda başvuru tanısı ve BH4 yanıtlılığına göre son tanı ve yaşların dağılımı.....	34
Tablo 4-13: Son tanısı OPKU ve KPKU olanlarda başvuru tanısı ve BH4 yanıtlılığına göre başvuru yaşı, tedavi başlama yaşı ve son tanı yaşlarının dağılımı.....	35
Tablo 4-14: Anne sütü, formül süt ve tamamlayıcı beslenme verileri.....	36
Tablo 4-15: PKU tedavisine başlama ve PKU formula/diyeti kesilmesiyle ilgili yaşlar.....	36
Tablo 4-16: Güncel beslenme tedavisi durumu.....	37
Tablo 4-17: Besin tüketim kaydı analizlerinin dağılımı.....	37

Tablo 4-18: BTK analizi sırasında anne sütü alma ve BH4 analogu kullanma durumu	38
Tablo 4-19: Besin tüketim kaydı analizine göre protein ve enerji alımı	38
Tablo 4-20: HHPA'dan PKU'ya geçiş öncesinde ve sonrasında BTK verileri	39
Tablo 4-21: Allellerin homozigotluk-heterozigotluk dağılımı	40
Tablo 4-22: Homozigot allellerin dağılımı ve kardeşlerde durum	40
Tablo 4-23: Allellerin mutasyon özellikleri.....	40
Tablo 4-24: Amino asit kısaltmaları	41
Tablo 4-25: Allellerin nükleotid değişimleri	41
Tablo 4-26: Saptanan alleller ($n=41$) ve dağılımları	42
Tablo 4-27: Saptanan genotipler ($n^*=55$) ve dağılımı	43
Tablo 4-28: BioPKU'da kayıtlı genotiplerin ($n=35$) bilinen fenotip dağılımı ve BH4 yanıtlılığı.....	44
Tablo 4-29: BioPKU veritabanında kayıtlı vaka bulunmayan genotipler ($n=20$).....	45
Tablo 4-30: Son tanısı HPKU ($n=74$) olan vakaların allel dağılımı.....	45
Tablo 4-31: Son tanısı HPKU ($n=74$) olan vakaların genotip dağılımı	46
Tablo 4-32: Son tanısı OPKU ($n=18$) olanların allel ve genotip dağılımı	47
Tablo 4-33: Son tanısı KPKU olanların allel ve genotip dağılımı.....	47
Tablo 4-34: Alleller için hesaplanmış APV ve rezidüel enzim aktivitesi.....	48
Tablo 4-35: Genotip, klinik ve tahmini fenotiplerin dağılımı	49
Tablo 4-36: Her üç fenotip tahmini HHPA olan genotiplerin son tanı dağılımı	53
Tablo 4-37: Her üç fenotip tahmini HHPA olan ($n=15$) vakaların Phe izlem özellikleri	53
Tablo 4-38: GPV'ye göre fenotipi HHPA olan genotiplerin APV ve son tanı dağılımı.	54
Tablo 4-39: GPV'ye göre fenotipi HPKU olan genotiplerin APV ve son tanıları.....	55
Tablo 4-40: GPV'ye göre fenotipi KPKU olan genotiplerin ($n=11$) APV ve son tanıları	56
Tablo 4-42: Tahmini fenotipi GPV'ye göre HHPA, ortalama EA'ya göre HPKU-KPKU olanların son tanıları	56
Tablo 4-42: Tahmini fenotipi GPV'ye göre HHPA olup düşük olan APV'si KPKU fenotipinde olan vakaların Phe izlemindeki bazı özellikler.....	57
Tablo 4-43: IVS10-11G>A/p.A300S genotipindeki ($n=9$) vakaların Phe izlem özellikleri	57

Tablo 4-45: İki kez üst tanı grubuna klinik değişim gözlenen vakaların ($n=14$) tanı, tedavi ve izlemdaki bazı özellikleri	59
--	----



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2–1: Fenilalanin yıkımında metabolik yollar	3
Şekil 2–2: Tam uzunluktaki insan PAH enziminin 3 boyutlu yapısı.....	5
Şekil 2–3: Presinaptik aromatik amino asit hidroksilazlar sistemi ve kofaktör BH4.	6
Şekil 2–4: Ükelere göre HPA prevalansı.....	14
Şekil 2–5: Ükelere göre HPA fenotip dağılımı.....	15
Şekil 2–6: Fenilketonüri taraması akış şeması.....	16
Şekil 2–7: PAH eksikliği ve BH4 metabolizma bozukluklarının ayırıcı tanısı	17
Şekil 2–8: PKU için besin piramidi	19

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

5-HIAA	5-Hidroksiindol asetik asit
5-HIAL	5-Hidroksiindolasetaldehit
AADC	Aromatik asit dekarboksilazlar
APV	Allele bağı fenotip değeri “allelic Phenotype value”
BeBİS	Beslenme bilgi sistemi
BH ₂	Dihidrobiyopterin
BH ₄	Tetrahidrobiyopterin
BioPKU	Uluslararası fenilketonüriye yol açan mutasyon ve hasta veritabanı “International Database of Patients and Mutations causing PKU”
LNAA	Büyük nötral amino asitler “Large neutral amino acids”
BTK	Besin tüketim kaydı
DBH	Dopamin β-hidroksilaz
DHFR	Dihidrofolat redüktaz
DHPR	Dihidropterin redüktaz
DOPAC	Dihidroksifenilasetik asit
DOPAL	Dihidroksifenilasetaldehit
DTDS	Dopamin transport yetmezliği sendromu
EA	Enzim aktivitesi
ESS	Eksonik uçbirleştirme susturucusu “exonic splicing silencer”
GPV	Genotipe bağı fenotip değeri “genotypic phenotype value”
GTP	Guanozin trifosfat
HHPA	Hafif hiperfenilalaninemi
HPA	Hiperfenilalaninemi
HPKU	Hafif fenilketonüri
HVA	Homovanilik asit
KPKU	Klasik fenilketonüri
MAO	Monoamin oksidaz
Mak	En yüksek değeri
Min	En düşük değeri

OPKU	Orta “moderate” fenilketonüri
NMR	Nöromotor gerilik
NTP	Neonatal tarama programı
OEA	Ortalama enzim aktivitesi
Ort.	Ortalama
Oxo-PH4	Oxo-2-hidroksi-tetrahidropterin
PCD	Pterin-4- α -karbinolamin dehidrataz
Phe	Fenilalanin
PKU	Fenilketonüri
PLP	Piridoksal-5-fosfat
PTP	6-Pirüvoiltetrahidropterin
PTPS	6-Pirüvoiltetrahidropterin sentaz
RDA	Önerilen günlük alım “Recommended daily allowance”
qBH ₂	Kuinoid dihidrobiyopterin
SR	Sepiapterin redüktaz
SS	Standart sapma
Tyr	Tirozin
VLA	Vanillaktik asit
VMA	Vanilmandelik asit

ÖZET

Kılıç S. Hafif Hiperfenilalaninemiden Fenilketonüriye Dönüşen Vakaların Doğal Protein Alımı ve Genotip Özellikleri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2024.

Giriş: Fenilalanin hidroksilaz enzimi eksikliğine bağlı gelişen fenilketonüride geri dönüşümsüz beyin hasarını önlemek için ivedilikle tedavi başlanırken, tedavi sınırının altındaki hiperfenilalanineminin selim olduğu düşünülür, izlem ve tedavi gereksinimi ile ilgili fikir birliği yoktur. Ancak bu vakalardan bazılarının fenilketonüriye dönüşmektedir ve bunu öngördürücü öngördüren bilgilere gereksinim vardır.

Amaç: Selim hiperfenilalaninemiden fenilketonüriye dönüşen vaka grubunda günlük doğal protein alımı ve PAH genindeki mutasyonlar belirlenerek geçişi öngördürebilecek ortak mutasyonların belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem ve gereç: Hiperfenilalaninemiden fenilketonüriye geçtiği belirlenen vakalardan ek metabolik hastalık tanısı olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden vakaların dosyalarının geriye dönük taranması; demografik, izlem ve tedavi bilgilerinin, besin tüketim analizlerinin kaydedilmesi, PAH geni analizi için EDTA'lı tüpe kan alınması planlandı. Verilerin analizinde SPSS v.21 programı kullanıldı.

Bulgular: 99 vakalık çalışma grubunda enerji alımları günlük alım önerisinden (RDA, Recommended Dietary Allowance) düşük, toplam ve doğal protein alımı RDA'dan fazla bulundu. 99 vakanın %9'unda ikinci allel saptanmazken, 41 farklı allel ve 55 farklı genotip bulundu. Genotip çalışmamızda vakaların yarısına yakınında farklı bir varyant saptandığından geçişi öngördüren ortak genotip belirlenemedi. En sık saptanan alleller sırasıyla p.L48S (%15,3), p.E390G (%14,3), IVS10-11G>A (%11,1), p.A300S (%9) ve p.Y417C (%5,8) birlikte vakaların %55'inde; en sık saptanan genotipler sırasıyla IVS10-11G>A/p.A300S (%9,1), p.L48S/p.L48S (%8,1), p.Y417C/p.Y417C (%5,1) ve p.E390G/p.E390G (%4) birlikte vakaların %26,3'ünde belirlendi. Yükleme testine göre BH4 yanıtı ve yanıtı olmayan vakalarda son tanı %88–95 HPKU bulundu.

Anahtar Kelimeler: fenilketonüri, hafif hiperfenilalaninemide, genotip, fenotip, PAH geni, mutasyon analizi, doğal protein alımı

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2021-37981

ABSTRACT

Kılıç S. Natural Protein Intake and Genotypes of Cases with Mild Hyperphenylalaninemia Progressing to Phenylketonuria. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Pediatrics. İstanbul. 2024.

Key Words: Phenylketonuria, mild hyperphenylalaninemia, genotype, phenotype, PAH gene, mutational analysis, natural protein intake

Introduction: In phenylketonuria caused by phenylalanine hydroxylase enzyme deficiency, treatment is started promptly to prevent irreversible brain damage but there is no consensus on the need for follow-up and treatment in hyperphenylalaninemia which is considered to be benign and below the treatment level. While it is known that some of these cases progress to phenylketonuria, there is a need for predictive tools.

Aim: In cases with mild hyperphenylalaninemia progressing to phenylketonuria, the aim was to find common mutations that are predictive of transition to phenylketonuria by identifying daily natural protein intake and mutations in the PAH gene.

Methods and material: The plan was to review retrospectively the demographic, follow-up and treatment information, food record analysis, and to collect blood in an EDTA tube for PAH gene analysis of the cases who progressed to phenylketonuria from benign hyperphenylalaninemia and did not have any additional metabolic disease and who agreed to participate in the study. SPSS v.21 program was used to analyze the data.

Results: The study included 99 cases, the energy intake of the cases was found to be less than the recommended dietary allowance (RDA), while total and natural protein intakes were found to be higher than the RDA. The second allele was not detected in 9% of 99 cases, and 41 different alleles and 55 different genotypes were found. Since nearly half of the cases had different genotypes, no common genotype with predictive power was found. The most frequently detected alleles were p.L48S (15.3%), p.E390G (14.3%), IVS10-11G>A (11.1%), p.A300S (9%) and p.Y417C (5,8%) in 55% of the cases. The most frequently detected genotypes were IVS10-11G>A/p.A300S (9.1%), p.L48S/p.L48S (8.1%), p.Y417C/p.Y417C (5.1%) and p.E390G/p.E390G (4%) in 26.3% of cases. Among the cases with a BH4 loading test, the predominance of HPKU final diagnosis was observed with a rate of 88-95% in both of the BH4-responsive and unresponsive cases.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. TDK-2021-37981

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fenilketonüri (PKU) en sık görülen kalıtsal aminoasit metabolizması bozukluğudur. Fenilalanin hidroksilaz (PAH) genindeki mutasyona bağlı olarak besinlerle alınan veya vücutta proteinlerin yıkımıyla ortaya çıkan fenilalaninin (Phe) tirozine dönüştürülmesindeki bozukluk nedeniyle kanda hafif düzeyde artıştan nörotoksik derecelere kadar değişebilen fenilalanin konsantrasyonu yüksekliği görülür. Doğumdan sonra en kısa sürede tanı konulup tedavi başlanmazsa kanda konsantrasyonu yükselen fenilalanin beyin gelişimi ve fonksiyonlarında geri dönüşümsüz hasara sebep olur.

Farklı merkezlerde uygulanan tedavi sınır değerlerinde değişiklikler görülmekle birlikte kan Phe konsantrasyonunun 120 – 600 $\mu\text{mol/L}$ (bazı merkezlerde 120 – 360 $\mu\text{mol/L}$) olması hafif hiperfenilalaninemi (HHPA), 600 – 1200 $\mu\text{mol/L}$ olması hafif fenilketonüri (HPKU), ≥ 1200 $\mu\text{mol/L}$ olması ise klasik fenilketonüri (KPKU) olarak tanımlanır.

Selim olduğu tartışmalı olan HHPA vakalarının tanı, izlem ve tedavisi konusunda ortak tanı algoritmaları yoktur ve bu vakalar selim kabul edildiğinden tanı aldıktan sonra genellikle takipten çıkarılmaktadır.

Çok sayıda HPA vakasının izlemi yapılan kliniğimizde HHPA vakalarından bazılarının (%9,3) tedavi gerektiren HPKU'ya geçiş yaptığı ve başlangıç kan Phe düzeyine göre HHPA tanısı alıp takipten çıkarılan vakaların her zaman selim seyretmediği gösterilmiştir.

Son yıllarda genotipleme teknolojisindeki ilerlemeler, lokus-spesifik ve genotip veritabanlarının varlığı, bireysel genetik varyasyon ile rezidüel PAH enzim aktivitesi, kofaktör BH4 yanıtıllığı ve klinik PKU fenotipi arasındaki korelasyonu daha iyi anlamamızı sağlamıştır.

İzleminde HHPA'dan HPKU'ya geçen vakaların rezidüel enzim aktivitesi ve klinik fenotipi belirleyen ortak bir genetik varyasyona sahip olması ve bu genetik varyasyonun bize başvuru anında HPKU'ya geçişi öngördürmesi mümkündür. Bu sebeple HHPA'dan HPKU'ya geçen vakaların genetik varyasyonunun saptanması aydınlatılması gereken ve öncelikli bir konudur.

Bu araştırmada kliniğimizde izlemi yapılan ve HHPA'dan HPKU'ya geğtiği saptanan 102 vakadan ek metabolik hastalık tanısı olmayan ve çalışmaya katılmaya kabul edenlerin DNA izolasyonu yapılarak yeni nesil dizileme yöntemi ile PAH tüm gen analizi yapılması planlanmıştır. Böylece HHPA'dan HPKU'ya geğişin moleküler temellerinin aydınlatılması ile tahmin ettirici değerı yüksek olan bir takip ve tedavi algoritması geliştirilmesinin mümkün olabileceği öngörülmüştür.

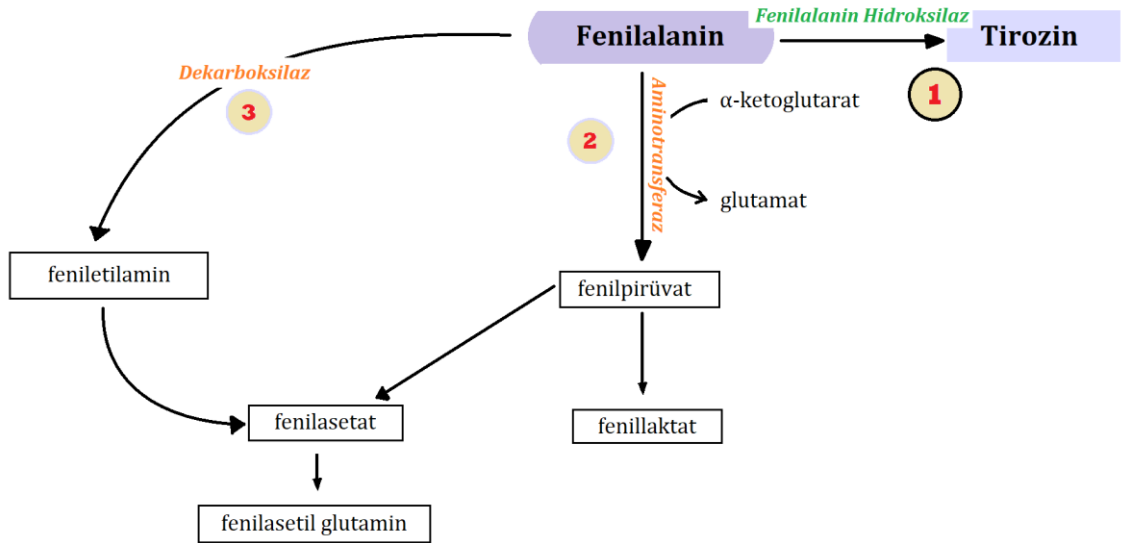
Bu çalışmanın amacı HHPA'dan HPKU'ya geçen vakalarda bu mutasyonlarla metabolik fenotip arasında ilişki kurularak HPKU'ya geişin moleküler temellerinin aydınlatılması ve öngördürücü değerı olan ortak mutasyonların saptanmasıdır. Böylece ilk başvuru ve tanı anında selim HHPA vakalarının hafif PKU vakalarından ayırt edilmesi mümkün olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fenilalanin ve metabolizması

L-fenilalanin insan vücudunda sentezlenmeyen 10 amino asitten biridir, bu sebeple esansiyeldir ve besinlerle vücuda alınması gerekir. 165.19 dalton ağırlığında ve aromatik formdadır. İnsan vücudundaki proteinlerin %4 – 6’sını oluşturur. Besinler ile alınan fenilalaninin bir kısmı protein sentezinde kullanılırken %75’i katabolize olur.

Besinler ile alınan ve bir miktar da endojen yıkım ile ortaya çıkan fenilalanin Şekil 2–1’de gösterildiği gibi vücutta 3 farklı yolla katabolize olur. Bunlardan ilki ortaya çıkan fenilalanin yükünün %75 kadarının katabolizmasından sorumlu olan hidroksilasyon yolağıdır¹, Fenilalanin hidroksilaz (PAH) enzimi aracılığıyla fenilalaninin tirozine hidroksillendiği bu reaksiyon hız kısıtlayıcı ve geri dönüşümsüzdür ve başlıca karaciğerde, kısmen de böbrekte gerçekleşir. Bu basamakta demir ile moleküler oksijen esansiyeldir.



Şekil 2–1: Fenilalanin yıkımında metabolik yollar

Fenilalaninin katabolizasyonundaki diğer iki yolak fenilalanin yükünün %6 kadarını işler¹. Fenilalaninin (NH₂) grubu, transaminazlar tarafından α-ketoglutarat’a aktarıldığında oluşan fenilpirüvat daha sonra fenillaktat, fenilasetat, fenilasetil glutamin gibi metabolitlere dönüşür. Feniletilamin ise fenilalaninin direkt dekarboksilasyonu ile

oluşur ve fenilasetat ile fenilasetilglutamine dönüşebilir. Bu metabolitler hastanın kan, idrar ve diğer vücut sıvılarında birikir.

Şimdiki gelişmiş araçlarla dahi net protein metabolizması için alınması gereken kesin Phe miktarı bilinmemektedir. Sağlıklı bireylerle PKU'lular arasındaki Phe gereksinim farkına bakarak diyetle alınan Phe'nin %10–20'sinin protein döngüsünde kullanıldığı, kalanının (~%90) PAH aracılığıyla tirozine dönüştürüldüğü tahmin edilmektedir².

Normal bir kişide dokularda kullanılan tirozinin %50'si fenilalaninin dönüşümünden gelir. Ancak PAH eksikliğinde bu basamak sekteye uğradığından tedavisiz bırakılan hastalarda normalin alt sınırında ya da düşük değerler sık görülür. Tirozin katekolaminler ve dopamin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin sentezi için esansiyeldir³.

2.2. Hiperfenilalaninemi (HPA)

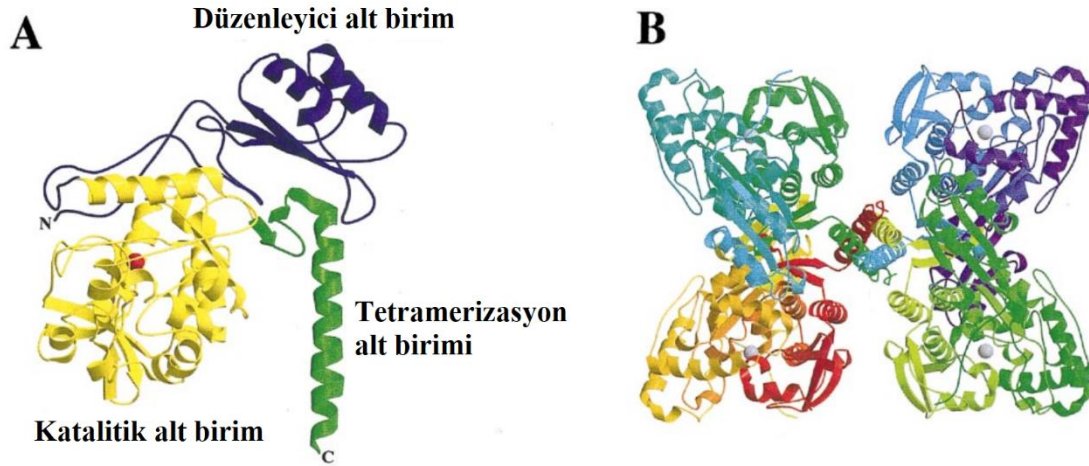
2.2.1. Tanım

Hiperfenilalaninemi insanlarda en sık görülen amino asit metabolizması bozukluğudur ve kullanılan yöntemle göre kan fenilalanin düzeyinin 2mg/dl ya da 120 mikromol/L'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanır.⁴

HPA'ya sebep olan durumlar primer (kalıtsal) ve sekonder (edinsel) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kalıtsal olanlar fenilalanin hidroksilaz enziminin tam ya da tama yakın eksikliğine, BH4 metabolizması bozukluklarına ya da DNAJC12 eksikliğine bağlı gelişen otozomal resesif geçişli doğumsal metabolik bozukluklardır. En sık kalıtsal HPA nedeni PAH eksikliğiyken BH4 metabolizması bozuklukları HPA vakalarının %1-2'sinden sorumludur. DNAJC12 eksikliği HPA'nın yeni aydınlatılmış genetik sebeplerinden biridir.

HPA'nın ikincil (edinsel) sebepleri ise tirozinemi tip I, geçici neonatal hiperfenilalaninemi, sepsis gibi ağır inflamatuvar yanıt, prematürite, obezite, metotreksat ve trimetoprim gibi ilaçlar, klasik galaktozemi, böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği gibi durumlardır.

PAH, üç alt birimden oluşan tetramer yapıda monooksijenaz bir enzim olup aktivitesi için Fe^{+3} , BH4 kofaktörü ve DNAJC12 gerekmektedir. DNAJC12 aromatik amino asit hidroksilazların doğru şekilde katlanması ve kararlı duruma getirilmesinde görev alan bir ko-şaperondur ve HSP70 ile birlikte çalışır.



Şekil 2-2: Tam uzunluktaki insan PAH enziminin 3 boyutlu yapısı

- (A) PAH monomeri. Katalitik alt birim sarı, düzenleyici alt birim mavi, tetramerizasyon alt birimi yeşil ve katalitik alt birimin merkezindeki aktif bölgede bulunan Fe^{+3} küre şeklinde kırmızı renkte gösterilmiştir. N-terminali düzenleyici alt birimde, C-terminali tetramerizasyon alt birimindedir.
- (B) Enzimin tetramer formu. Fe^{+3} atomu her monomerin merkezinde gri küre şeklinde gösterilmiştir.

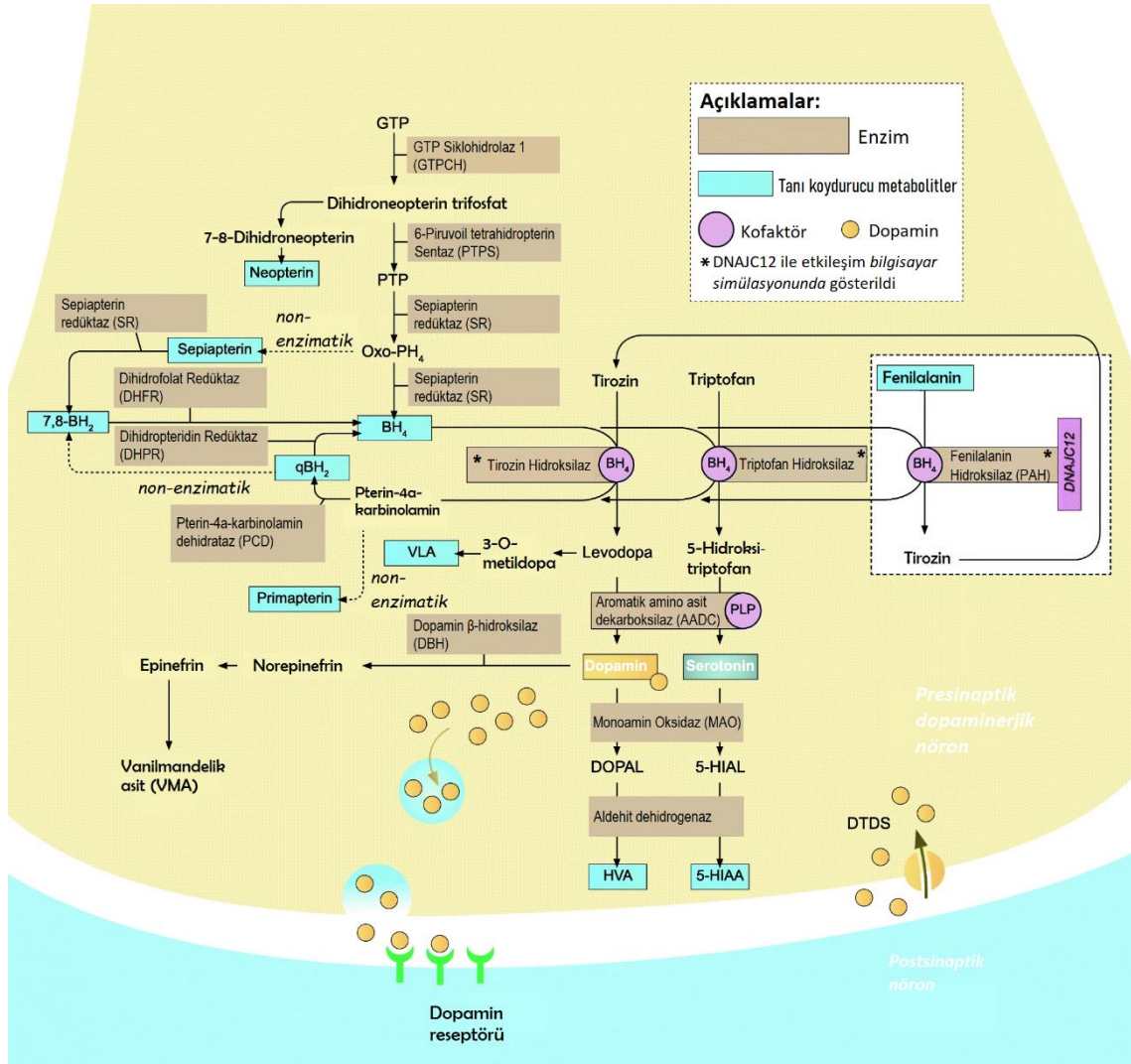
Erlandsen ve ark. (1999)'dan izin alınarak kullanılmıştır.

BH4, üç enzimin etkinlik gösterdiği reaksiyonlar sonucu Guanozin Trifosfat (GTP)'den elde edilir, fenilalaninin PAH ile hidroksilasyonu sonucunda inaktif pterin-4a-karbinolamin formuna dönüşür ve iki enzim (*dihidropteridin redüktaz* ve *pterin-4a-karbinolamin dehidrataz*) aracılığıyla yeniden oluşturulur.

BH4, *tirozin hidroksilaz* ve *triptofan hidroksilaz* enzimleri için de zorunlu kofaktör olduğundan katekolaminler, dopamin, melanin ve serotonin yapımı için de gereklidir. BH4'ün zorunlu kofaktör olduğu diğer enzimler *alkilgliserol monooksijenaz* (AGMO) ve *nitrik oksit sentazdır* (NOS).

Fenilalaninin tirozine dönüşümünde görevli enzim, kofaktör veya şaperon sistemlerinden birinde kusur olduğunda fenilalaninin tirozine dönüşümü gerçekleşmez, fenilalanin yüksekliği ile birlikte tirozin, katekolaminler, L-dopa, dopamin, melanin ve 5-hidroksitriptofan (5-HT) eksikliğine sebep olur. Kanda yüksek konsantrasyonlara ulaşan fenilalanin büyük nötral amino asit transporter-1 (LAT-1) aracılığı ile kan beyin bariyerini geçer (23). Bu taşıyıcı protein valin, tirozin, triptofan, treonin, metiyonin,

lösin, izolösin ve histidin gibi büyük nötral amino asitlerin (LNAA) de yarışmalı olarak taşınmasını sağlaması sebebiyle fenilalanin yüksek konsantrasyonlara ulaştığında yarışmalı olarak bu saydığımız diğer LNAA'nın kan beyin bariyerinden geçişine engel olarak miyelin metabolizması, nörotransmitter sentezi, sinaptik iletim ve çeşitli enzimler üzerindeki etkileri sonucu nörotoksik bir tabloya neden olur (24, 25).



Şekil 2–3: Presinaptik aromatik amino asit hidroksilazlar sistemi ve kofaktör BH4.

BH4 dopamin, serotonin, norepinefrin ve epinefrin monoaminlerinin sentezinde kritik reaksiyonları katalizleyen aromatik asit dekarboksilazlar –fenilalanin hidroksilaz (PAH), tirozin hidroksilaz (TH) ve triptofan hidroksilaz– için esansiyel kofaktördür. Bu şekilde AGMO ve NOS gösterilmemiştir. 5-HIAA: 5-hidroksiindolasetik asit, 5-HIAL: 5-hidroksiindolasetaldehit, 7,8-BH2: 7,8-dihidrobiyopterin, BH4: tetrahidrobiyopterin, DOPAC: 3,4-dihidroksifenilasetik asit, DOPAL: 3,4-dihidroksifenilasetaldehit, DTDS: dopamin transport yetmezliği sendromu, GTP: guanozin-5'-trifosfat, HVA: homovalinik asit, Oxo-PH41: oxo-2-hidroksi-tetrahidropterin, PLP: pridoksal 5'-fosfat, PTP: 6-pirüvoiltetrahidropterin, qBH2, kuinoid dihidrobiyopterin, VLA: vanillaktik asit, VMA: vanilmandelik asit, VMAT 2: veziküler monoamin taşıyıcısı.

Opladen ve ark. (2020)'den alınmıştır.

Fenilalaninin PAH ile dönüşümü iki bakımdan önemlidir. Bu basamak fenilalaninin su ve CO₂'ye parçalanmasında zorunlu basamaktır. İkinci önemi ise bu reaksiyonun endojen tirozin kaynağı olmasındandır. PAH enzimi eksik veya inaktif olduğunda fenilalaninin tirozine dönüşümü sekteye uğrayacağından tirozin esansiyel bir amino asit haline gelir ⁵.

Fenilalanin yıkımında hız kısıtlayıcı basamağı katalizleyen PAH enzimini kodlayan PAH geninde mutasyon sonucu PAH enzim aktivitesi ya tam kaybolur ya da tama yakın azalır. PAH geni 3 alt birimden oluşur. 12. Kromozomun uç kısmında bulunur⁶. BioPKU veri tabanına göre PAH geninde hiperfenilalaninemiye sebep olan 2200'den fazla mutasyon tespit edilmiştir (PAHvdb database; <http://www.biopku.org/home/pah.asp>; erişim tarihi 02-7-2023). Bu mutasyonlar çoğunlukla birleşik heterozigot halde bulunur.

Bu çalışmada HPA, PAH enzimine bağlı etyolojisiyle ele alınmaktadır.

2.2.2. Tarihçe

1913 – Fenilalaninin metabolik yıkımı çalışılan bir araştırmada ilk defa *in vitro* olarak fenilalaninin tirozine dönüştüğü gösterildi ve aralarındaki metabolik ilişki kanıtlandı⁷.

1934 – İdrarda fenilpirüvik asit atılımı ile karakterize ve fenilalanin metabolizması işleyişinde bozukluğu düşündüren bir hastalık Norveç'li bir biyokimyager ve hekim olan Asbjörn Fölling tarafından ilk kez “oligofrenia fenilpirüvika” adıyla tanımlandı ^{8,9}.

1935 – Penrose bu bozukluğu otozomal resesif kalıtılan bir hastalık olarak tanımladı ve Quastel'in de önerisiyle ilk defa “Fenilketonüri” adını kullandı ¹⁰.

1947 – Jervis fenilalanin metabolizmasındaki bozukluğun fenilalaninden tirozine dönüşüm basamağında olduğunu buldu ¹¹.

1951 – Cowie ilk atipik fenilketonüri vakasını tanımladı. Fiziksel özellikleri ile sinir sistemi muayenesi normal ve farklı değerlendirme testlerine göre zeka puanı görece yüksek olan bu vakada idrar fenil pirüvik asit atılımının da fenilketonürik vakalarda daha önce tanımlanan değerlerin yarısı kadar bulunması metabolik bozukluğun kısmi

olduğunu ya da kompanse edildiğini, bu sebeple de belli bir miktarda fenilalaninin normal şekilde metabolize olduğunu düşündürdü ¹².

1953 – Jervis bir hastanın karaciğerinde *in vitro* olarak PAH eksikliğini gösterdi ¹³.

1953 – Bickel vücut sıvılarında biriken fazla fenilalanin ve/veya metabolitleri ile beyin hasarı arasında bir ilişki olabileceğini düşünerek fenilalaninden kısıtlı diyeti tedavide kullandı. Diyetteki fenilalanin miktarı ile kandaki ve idrardaki fenilalanin ve metabolitleri ve klinik iyileşme-kötüleşme arasındaki ilişkiyi gösterdi. Fenilalanin kısıtlamasının yeterli olup olmadığını anlamak için kan fenilalanin düzeyi ölçümünün daha değerli olduğunu bildirdi. En iyi klinik sonuçların özellikle yenidoğan döneminde diyetle başlananlarda alınacağını öne sürdü ^{14,15}.

1957 – Dent, gebelik süresince annedeki yüksek fenilalanin düzeyinin fetal anomali olabileceğini ve dolaylı olarak Maternal PKU’yu ilk defa gündeme getirdi ¹⁶.

1958-1961 – Bir mikrobiyolog ve hekim olan Guthrie 12 yıl boyunca kanser çalışmaları yürütmüştü. Zihinsel engelliliği olan ikinci çocuğu ve karısının 15 aylıkken fenilketonüri tanısı konulan yeğeni çalışmalarının yönünü zihinsel engellilik ve fenilketonüriye doğru değiştiren dönüm noktaları oldu. Guthrie o sıralarda kullanılan ve oldukça meşakkatli olan tüp dilüsyon yöntemi yerine kan fenilalanin düzeyini ölçmek için kendisinin kanser hastalarının takibinde kullandığı bakteriyel inhibisyonla ölçüm yöntemini fenilketonüriye uyarladı ¹⁷.

1961 – İdrarda fenilpirüvik asiti tespit etmek için kullanımı kolay ve hızlı ölçüm sağlayan test kağıdı geliştirildi ¹⁸.

1963 – Guthrie ve Susi topuk kanından filtre kağıdına (Guthrie kağıdı) alınan kuru kan örneğinden tam kandaki fenilalanin düzeyini tespit etme yöntemini tanımladılar. Bu yöntemle kitlesel yenidoğan taraması yapılabileceğini duyurdular. PKU, klinik gelişmeden tespit edilip müdahale edilmesi için ucuz ve güvenilir bir tarama yöntemi geliştirilen ilk hastalık oldu. Ancak tıp dünyasından büyük dirençle karşılaştılar. 1967’de Amerika Birleşik Devletleri’nde sadece 37 eyalette tarama kanunlarla düzenlenmişti ^{17,19}.

1971 – Kaufmann, memeli karaciğerinde PAH sisteminin özelliklerini tanımladı ⁵.

1974 – Bartholomé, iki haftalıkken fenilalaninden kısıtlı diyetle başlayıp kan Phe değerleri iyi kontrollü olduğu halde 9 aylık olduğunda mental retardasyon ve ağır spazm

gelişen ilk atipik PKU vakasını bildirdi. Karaciğer biyopsilerinden belirlenen PAH'ı düşük-normal olan ve yeni bir moleküler bozukluk sebebiyle fenilketonürik olan bu vaka, BH4 metabolizmasında bozukluk tespit edilen ilk vakaydı ^{20,21}.

1980 – Bitkilerde bulunan ve fenilalanini parçalayabilen fenilalanin amonyum liyaz (PAL) enteral yoldan uygulanarak PKU tedavisinde ilk defa denendi.²²

1984 – PAH enzimini kodlayan genin 12. kromozomda olduğu bulundu ²³.

1985 – İnsan karaciğerinden PAH'ı kodlayan tam uzunlukta cDNA izole edildi ²⁴.

1991 – PAH enzimini kodlayan PAH geninin 13 exon içerdiği gösterildi ²⁵.

1997 – Erlandsen ve arkadaşları rekombinant insan PAH enziminin üç boyutlu yapısını inceledi, katalitik alt birimdeki demir, moleküler oksijen, kofaktör BH4 ve substratın bağlandığı aktif bölgenin özelliklerini tanımladı, PAH'ın kristalize yapısını gösterdi.²⁶

1999 – Kure ve arkadaşları, BH4'ün terapötik etkisini göstererek PAH eksikliğinin yeni bir alt grubu olarak tanımladılar ²⁷.

2017 - DNAJC12 genindeki mutasyonun hiperfenilalaninemiye sebep olduğu ve PAH sistemiyle ko-şaperon ilişkisi olduğu bulundu²⁸.

2018 – Polietilen glikol molekülü (PEG) eklenmiş PAL enzimi olan pegvaliyazin Amerika'da PKU'da enzim tedavisi olarak kullanımı onaylandı.

2.2.3. Kan fenilalanin ve tirozin referans değerleri

Farklı yaş gruplarında kan fenilalanini benzer düzeylerde dir. Cinsiyetler karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığını söyleyen kaynaklar^{29,30} ile birlikte ergen yaş grubunda fenilalanin ve tirozin değerinin erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirenler de vardır.³¹ Gebeliğin erken safhalarında tirozinin fenilalanine oranla daha fazla düşmesi Phe/Tyr oranının giderek artmasına yol açarak gebelikte Phe/Tyr oranını kullanışsız hale getirir. Kan fenilalanin düzeyi sirkadyen ritmden etkilenir ve en düşük düzeyi öğleden sonra görülürken, tirozin görece aynı kalır.³² Normal kan fenilalanin ve tirozin değerleri Tablo 2-1 ve Tablo 2-2'de verilmiştir.

Tablo 2-1: Kan fenilalanin ve tirozin referans değerleri – 1

Yaş	Fenilalanin ^a	Yaş	Fenilalanin ^b	Tirozin ^b
Yenidoğan	<120 ³³	Yenidoğan	30-120 ³⁴	50-150 ³⁴
0–10 yaş	<80 ³³	0–12 yaş	30-80 ³⁴	30–130 ³⁴
>11 yaş	<70 ³³	>12 yaş	30-80 ³⁴	30–100 ³⁴

^a: Plazma. ^b:Kuru kan, plazma. Bütün değerler µmol/L cinsindendir.

Tablo 2-2: Kan fenilalanin ve tirozin referans değerleri – 2

Yaş	Fenilalanin ^a	Tirozin ^a	Yaş	Fenilalanin ^b	Tirozin ^b
0–3 yaş	51,1 (16.4) ³⁵	62,5 (19.3) ³⁵	9ay–2yaş	40 (23–69) ³²	45 (11–122) ³²
3–17 yaş	56,3 (14.1) ³⁵	76,7 (21.3) ³⁵	3–10 yaş	42 (26–61) ³²	43 (31–71) ³²
			Yetişkin	57 (37–115) ³²	50 (21–87) ³²
Prematüre	90 (20) ³²	120 (100) ³²			
Yenidoğan	78 (14) ³²	69 (16) ³²			
0.5–4 ay	55 (10) ³²	54 (21) ³²			
2–12 yaş	47 (5)	45 (8) ³²			

^a: Ortalama değerler verilmiş, parantez içinde standart sapma belirtilmiştir. ^b: Ortalama değerler verilmiş, parantez içinde değer aralığı belirtilmiştir. Bütün değerler µmol/L cinsindendir.

2.3. HPA · Sınıflama

Hiperfenilalaninemi sınıflaması üzerinde fikir birliğine varılamamış bazı noktalar vardır. Bazı kaynaklar fenilketonüriyi hafif (HPKU), orta (OPKU), ağır şeklinde tanımlarken, bazıları, hafif ve klasik (KPKU) şeklinde tanımlamaktadır. Dolayısıyla sınır değerler konusunda bazı farklılıklar bulunmaktadır. Amerika’da kan Phe değerinin ≥ 1200 µmol/L (ortalama normal Phe: 60 µmol/L) olması PAH eksikliğinin en ağır formu ve “Klasik PKU” şeklinde tanımlanırken, kan Phe değeri 1200 µmol/L’den düşük ancak normalden yüksek olan tüm vakalar için HPA terimi kullanılmıştır³⁶. Kan fenilalanin düzeyine göre sınıflamada farklı merkezlerde kullanılan sınır değer ve adlandırmalardan bazıları Tablo 2-3’de örneklenmiştir.

Tablo 2-3: Farklı kaynaklarda kan fenilalanin düzeyine göre HPA sınıflaması

	Kan fenilalanin ($\mu\text{mol/L}$)				
Tedavi gerektirmeyen Hafif HPA ^a		120–360			
Hafif HPA–Gri bölge ^a		360–600			
Hafif HPA/ Benign PAH eks. ^{b/} PKU olmayan HPA ^c	120–600		120–360	120–400	120–360
Hafif PKU/ Varyant PAH eks. ^{b/} Hafif Atipik PKU ^d	600–1200	600–900	360–600	400–900	360–900
Orta PKU		900–1200	600–1200	900–1200	
Klasik PKU/ Klasik PAH eks. ^b	>1200	>1200	>1200	>1200	>900
Kaynaklar:	33,37	38	İspanya ³⁹	Danimarka ³⁹	İngiltere ³⁹

HPA: hiperfenilalaninemi. PKU: fenilketonüri. PAH: fenilalanin hidroksilaz.
³³: Burlina ve ark.(2022) ³⁸: Camp ve ark.(2014) ³⁷: Burgard ve ark.(2022) ³⁹: Campistol ve ark. (2011)
 Farklı adlandırmaların ait olduğu kaynak veya ülkeler: a=³⁸ b=³³ c=Danimarka d=İngiltere

Kan Phe düzeyinden başka fenilalanin toleransına göre sınıflama da önerilmiştir. Bu sınıflama, yöntemin standardize olmaması ve tüketim kaydının gerçek alımdan farklı olabilmesi sebepleriyle tam güvenilir değildir. Ayrıca fenilalanin toleransı hastanın yaşı, büyüme hızı, katabolizmaya sebep olabilecek mevcut sağlık durumu gibi parametrelere göre değiştiğinden dikkatle değerlendirilmelidir.

Kan Phe düzeyine dayalı sınıflama da geçerliliğini yitirmeye başlamıştır çünkü bu sınıflama hastanın tedavi almazken kanda saptanan en yüksek Phe düzeyini temel alır. Ancak yenidoğan taramaları sayesinde artık hastalar en yüksek kan Phe değerine ulaşmadan saptanıp tedavi almaktadırlar. Dolayısıyla olabilecek en yüksek düzeyler artık görülmemektedir. Bu nedenle 2017 Avrupa Fenilketonüri kılavuzunda daha basit olan ve hastanın hedef kan Phe değerini sürdürmek için tedaviye gereksinim duyup duymamasına dayanan sınıflama önerilmiştir:

- Tedavi gereksinimi yok
- Diyet ya da BH4 ya da her ikisiyle tedavi gerekiyor.⁴⁰

2.4. HPA · Prevalans ve insidans

2020’de yayınlanan HPA’nın küresel prevalansı üzerine bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında yenidoğanlardaki genel prevalans HPA için yaklaşık olarak 1/23.930 olarak hesaplanmıştır.⁴¹ HPA sıklığı beyazlarda ve doğu Asya halklarında en yüksek olmakla birlikte bölgeler arasında belirgin farklar görülür. Avrupa’da en sık görülen kalıtsal metabolik hastalık olan HPA’nın prevalansı ortalama 1/10.000 olup en yüksek İtalya’da, en az Finlandiya’da olmak üzere canlı doğum başına 1/2700² ile 1/112.000⁴¹ arasında değişmektedir. İspanya daha yüksek HHPA ve tedavisiz daha düşük kan Phe değerlerinin görüldüğü PKU prevalansı ile diğer Avrupa ülkelerinden ayrılır. Türkler ve Karaçay Çerkesleri gibi bazı halklarda sırasıyla 1/2500 ve 1/850 gibi daha yüksek prevalanslara rastlanmıştır. Yüksek prevalansların bir kısmı akraba evliliklerinin yaygın olması ile açıklanmaktadır. HPA, Güney Asya ve Afrika halklarında çok daha nadir görülür. Japonya 1:120.000-1:125.000 ve Tayland 1:212.535-1:227.273 prevalansla en nadir görüldüğü ülkelerdendir^{41,42}. 2020 ve sonrasında HPA prevalansı ile ilgili üç derleme çalışması yayınlanmıştır, bunların karşılaştırması Tablo 2-4’te verilmiştir.

Türkiye’de patojenik PAH varyantları için taşıyıcılığın yaklaşık %4 olduğu bildirilmiştir⁴³. Türkiye’de yenidoğan taramasıyla saptanan fenilketonüri vakalarıyla ilgili veriler Tablo 2-5’te verilmiştir.

Tablo 2-4: Son yayınlanan HPA prevalansı derlemelerinin karşılaştırılması

Bölge	Doğum prevalansı tahmini (x/10.000) (%95 GA)		
	Hillert ve ark. ⁴¹	Shoraka ve ark. ⁴⁴	Foreman ve ark. ⁴⁵
Avrupa ^a	b.y.	0,81 (0,65–0,97)	1,14 (0,89–1,41)
Orta Asya/ Kuzey Afrika	b.y.	b.y.	1,18 (0,64–1,87)
Doğu Akdeniz	b.y.	0,98 (0,62–1,35)	b.y.
Amerika’nın tamamı	b.y.	0,53 (0,46–0,61)	b.y.
Latin Amerika	b.y.	b.y.	0,98 (0,29–2,03)
Kuzey Amerika	b.y.	b.y.	0,81 (0,58–1,07)
Güneydoğu Asya	b.y.	0,03 (0,02–0,05)	0,03 (0,02–0,05)
Batı Pasifik	b.y.	0,29 (0,09–0,50)	0,68 (0,43–0,98)
Global (bölgesel ağırlandırma var)	b.y.	0,60 (0,51–0,69)	0,96 (0,75–1,19)
Global (bölgesel ağırlandırma yok)	0,42 (b.y.)	b.y.	0,64 (0,53–0,75) ^b

GA: güven aralığı b.y. = bilgi yok ^a = Shoraka ve ark. aslında Kuzey Amerika’ya ait olan bir yayını Avrupa’ya ait sayarak yanlış sınıflandırmıştır. ^b = Global prevalans her bölgenin toplam popülasyona göreli katkısı oranında ağırlıklandırılmasıyla hesaplanmıştır.

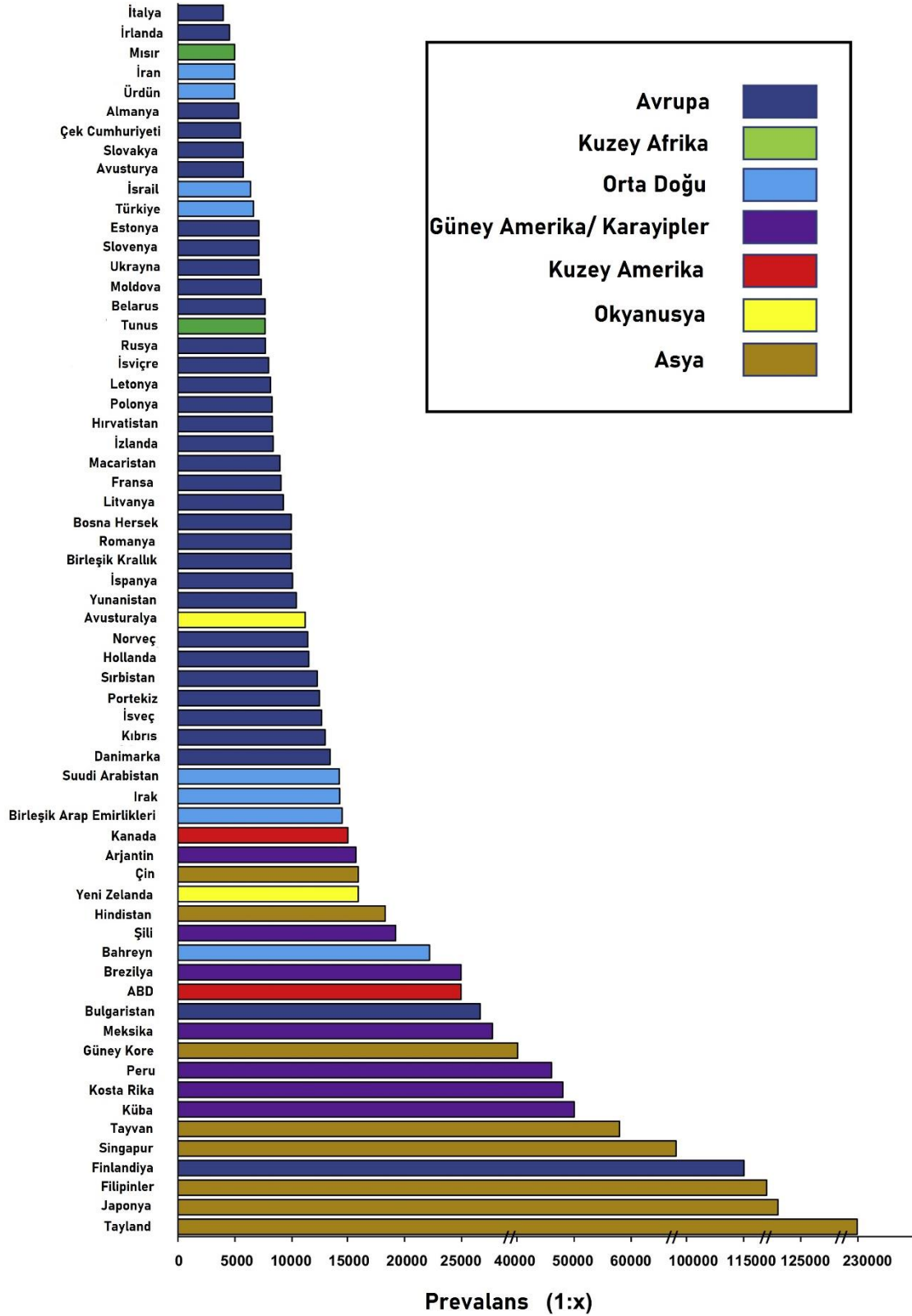
Tablo Foreman ve ark. ’tan alınmıştır.⁴⁵

Tablo 2-5: Türkiye Neonatal Tarama Programı PKU verileri

Yıl	Canlı doğum sayısı ⁴⁶	NTP tarama oranı (%) ⁴⁷	Taranan Yenidoğan Sayısı ⁴⁷	Sevk ⁴⁷	Hasta ⁴⁷	Doğum Prevalansı	$x/10000$	$1/x$
2013	1 297 505	98,6	1 279 340	2039	188	0.000146951	1,47	6805
2014	1 351 088	98,1	1 325 417	1824	190	0.000143351	1,43	6976
2015	1 336 908	97,5	1 303 485	1674	196	0.000150366	1,50	6650
2016	1 316 204	97,5	1 283 299	2225	191	0.000148835	1,49	6719
2017	1 300 258	97,3	1 265 151	2085	183	0.000144647	1,45	6913
2018	1 256 282	98,5	1 237 438	2331	186	0.000150311	1,50	6653
2019	1 189 939	97,4	1 159 001	2714	168	0.000144952	1,45	6899
2020	1 117 942	97,5	1 089 993	254	178	0.000163304	1,63	6124
2021	1 083 336	97,2	1 053 003	2508	196	0.000186134	1,86	5372

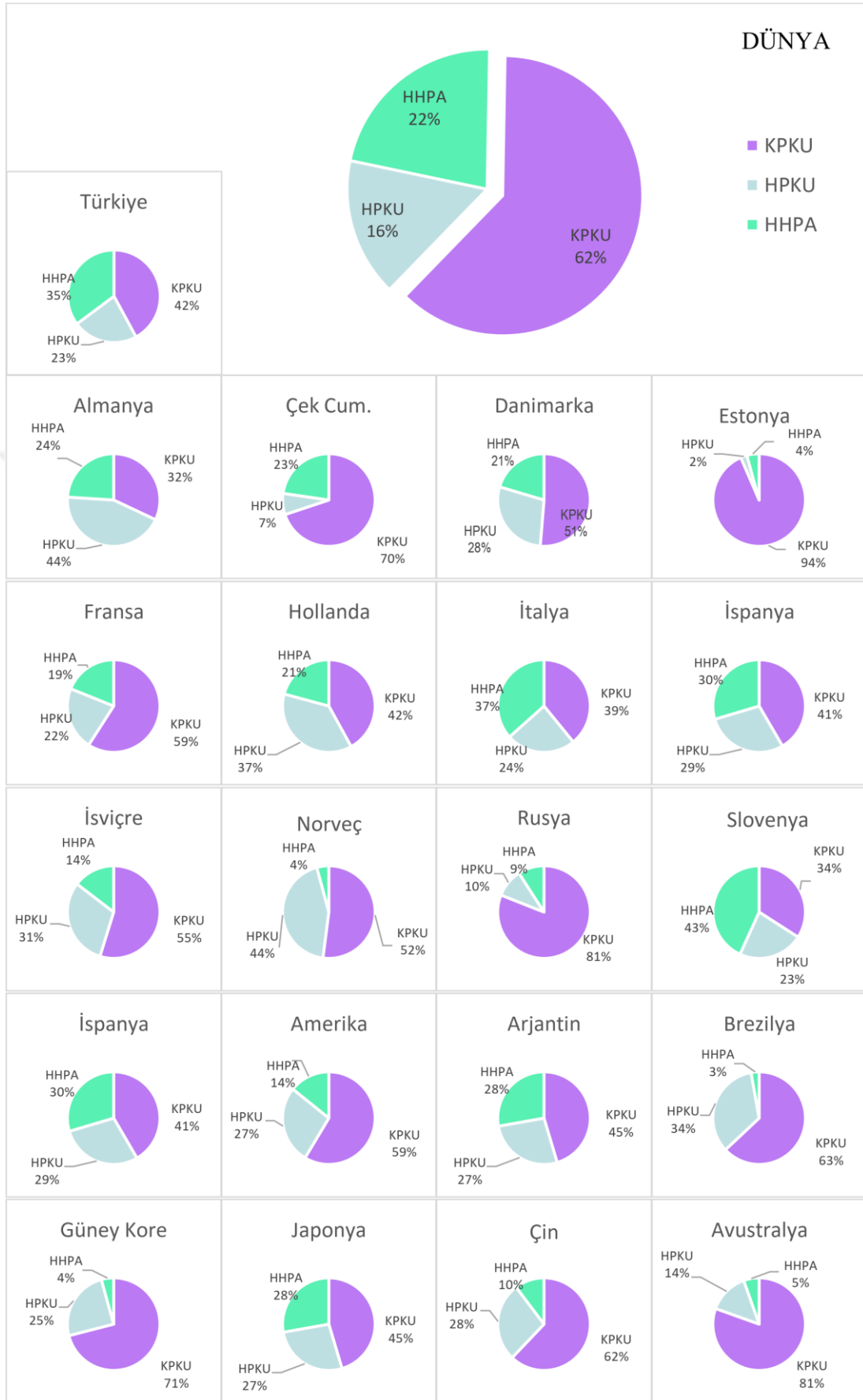
NTP: Neonatal tarama programı. PKU: fenilketonüri. Doğum prevalansı Sağlık Bakanlığı ve TÜİK verilerine dayanarak o yıl içinde yenidoğan tarama ile tanı alan bebek sayısı toplam taranan yenidoğan sayısına bölünerek hesaplanmıştır.

Ülkelere göre HPA prevalansı grafiği Şekil 2–4’te, HPA fenotipine göre dağılım ise Şekil 2–5’te verilmiştir.



Şekil 2–4: Ülkelere göre HPA prevalansı

Hillert ve ark. (2020)'den alınmıştır. Aynı yayındaki ülkelere göre metabolik fenotip dağılım bilgileri kullanılarak Şekil 2–5 oluşturulmuştur.



Şekil 2-5: Ülkelere göre HPA fenotip dağılımı

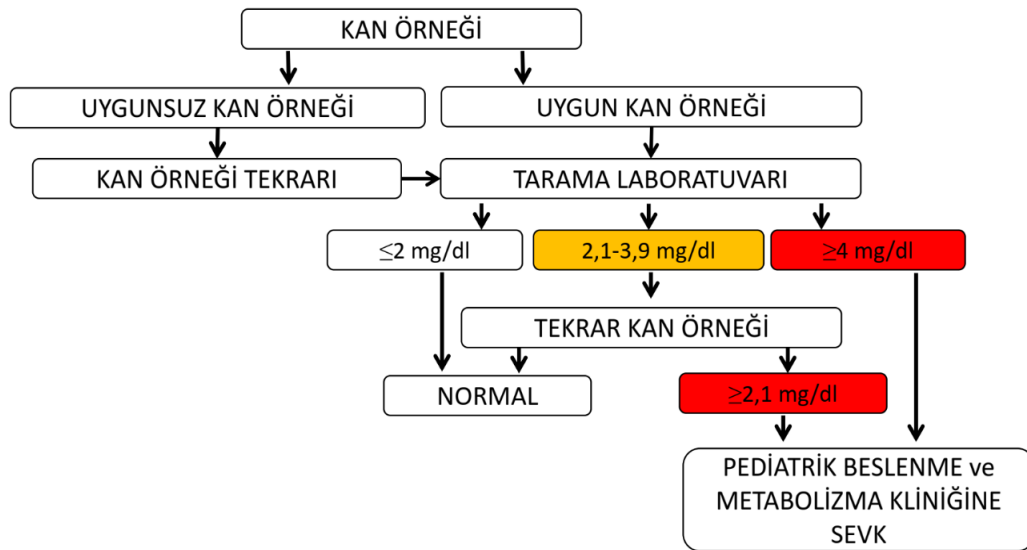
2.5. HPA · Tarama

2.5.1. Yenidoğan tarama programı

Türkiye’de fenilketonüri taraması 1983 yılında Hacettepe Üniversitesi’nde TÜBİTAK destekli bir proje olarak başladı. 1987’de 22 ilde yürütülen tarama, 1993’te İstanbul Üniversitesi ve Dokuz Eylül Üniversitesi’nin de programa dahil olmasıyla 1994 yılında Ulusal Tarama Programına dönüştürüldü. Taramaya konjenital hipotroidinin de eklenmesiyle 25.12.2006 tarihinde ülke genelinde Neonatal Tarama Sağlık Programı (NTP) başlatıldı.⁴⁸ İlerleyen yıllarda biotidinaz eksikliği, kistik fibrozis, konjenital adrenal hiperplazi, spinal müsküler atrofi de tarama paneline eklendi.

NTP kapsamında PKU taraması iki aşamada yapılmakta olup ilki doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde, ikincisi de yaşamın ilk haftasında topuktan alınan kuru kan örneğinden bakılmaktadır. Tarama laboratuvarlarında analiz edilen kan fenilalanin değeri ilk örnekte ≥ 4 mg/dl (≥ 240 $\mu\text{mol/L}$) veya iki örnekte de 2.1–3.9 mg/dl (121–239 $\mu\text{mol/L}$) olan kişiler hiperfenilalaninemi açısından değerlendirilmek ve kesin tanı konulmak üzere çocuk beslenme ve metabolizma kliniklerine sevk edilir. NTP kapsamında fenilketonüri akış şeması Şekil 2–6’da gösterilmiştir⁴⁸.

Fenilalanin ile birlikte tirozinin de çalışılması ve Phe/Tyr oranına bakılması tek başına fenilalanine göre hem tanısal kesinliği hem de özgüllüğü ve duyarlılığı arttırdığından tek fenilalanin ile taramaya göre daha üstündür.⁴⁹

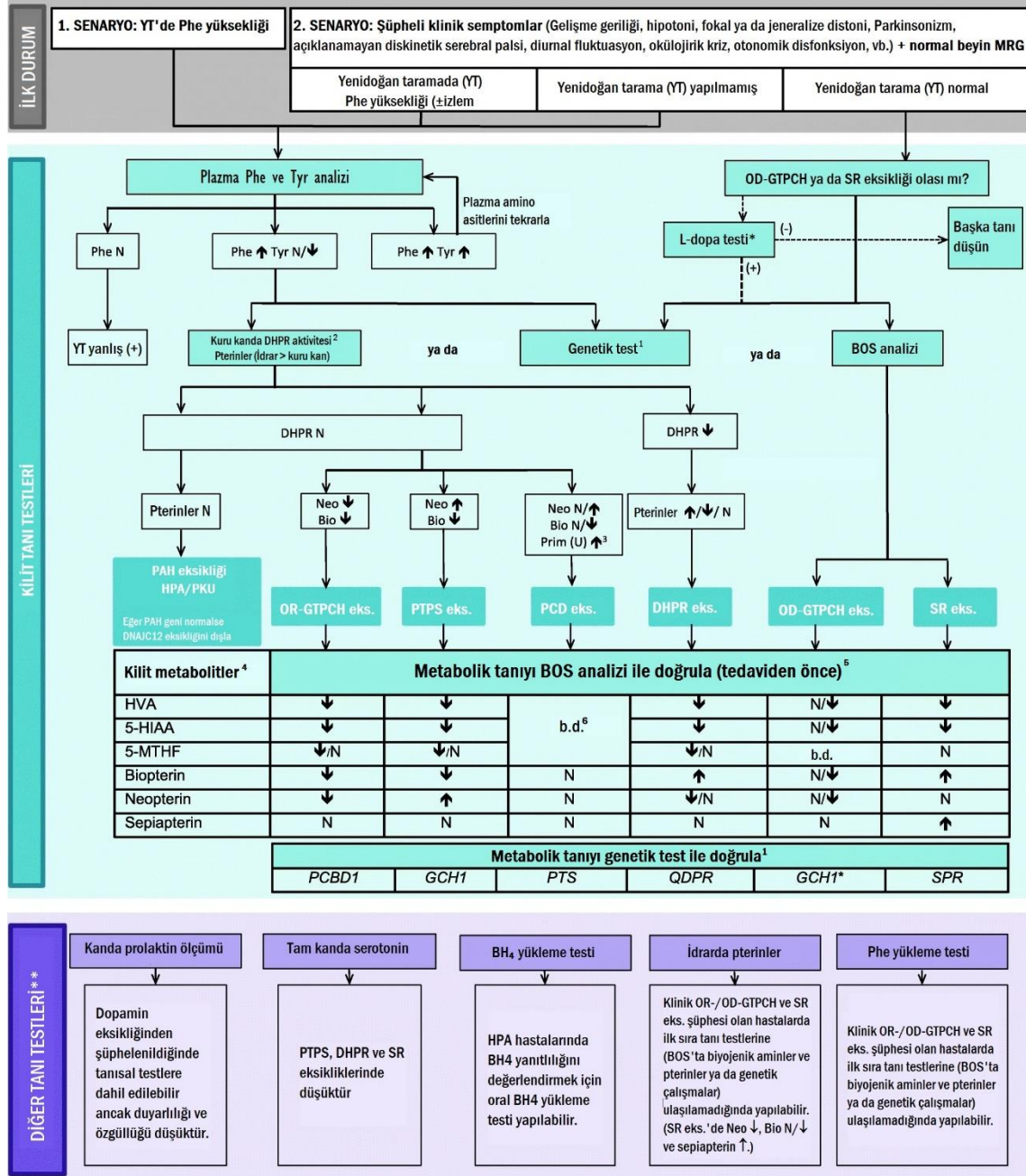


Şekil 2–6: Fenilketonüri taraması akış şeması

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü’nün “Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Tarama Programı” yayınından alınmıştır. Erişim tarihi: 09.08.2023.

2.6. HPA · Tanı ve ayırıcı tanı

PAH eksikliği ve BH4 metabolizma bozukluklarının ayırıcı tanı algoritması Şekil 2–7’de verilmiştir.



Şekil 2–7: PAH eksikliği ve BH4 metabolizma bozukluklarının ayırıcı tanısı

¹: Ulaşılabilirlik ve finansal kaynaklara göre genetik HPA çalışması yapmayı düşünün. Gen paneli QDPR, GCH1, PTS PCBD1, SPR genleriyle birlikte DNAJC12'yi de içermelidir. GHCH1 için Sanger dizileme negatif ise MLPA'yı düşünün. ²: İdrar analizi kuru kandan daha duyarlıdır ve PCD ve SR eksikliğini düşündüren patolojik düzenler kuru kanda değil idrarda tespit edilebilir. ³: İdrarda primapterin ölçümü sadece PCD eks.'de artmış bulunur. ⁴: BH₄ eksiklikleri tanısı için BOS'ta amino asit ölçümü gerekli değildir. ⁵: BOS analizi standart ölçümleri (hücre sayımı, proteinler, glukoz, laktat) her zaman içermelidir. ⁶: PCD eks.'de öneri BOS'ta HVA, 5-HIAA, 5-MTHF ve pterinlerin ölçümüne karşıdır. (*) Tanısal L-dopa deneme testi, L-dopa yanıtı distoni düşündürülen semptomları olan çocuklar ve biyokimyasal ve genetik tanı araçlarına erişimin olmadığı durumlarda sınırlı tutulmalıdır. Eğer tanısal L-dopa testi pozitif ama BOS biyokimyasal testleri ve/veya genetik testler OD-GTPCH veya SR eks. ile uyumlu değilse dopa yanıtı distoni

açısından ileri etyolojiler düşünülmelidir (juvenil parkinsonizm (PARK2 geni) gibi). (**) Eğer erişim varsa düşünülmelidir. Kısaltmalar: 5-HIAA: 5-hidroksiindolasetik asit, 5-MTHF: 5-metiltetrahidrofolat, b.d.: belirli değil, BH4: tetrahidrobiyopterin, Bio: biopterin, BOS: beyin-omurilik sıvısı, DHPR: q-dihidropteridin redüktaz, HPA: hiperfenilalaninemi, HVA: homovalinik asit, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, N: normal, Neo: neopterin, OD-/OR- GTPCH eks: guanozin trifosfat siklohidrolaz 1 eksikliği, PAH: fenilalanin hidroksilaz, Phe: fenilalanin, PKU: fenilketonüri, Prim: primapterin, PTPS: 6-pirüvoiltetrahidropterin sentaz, SR: sepiapterin redüktaz, Tyr: tirozin, YT: yenidoğan tarama, (+) pozitif etki, (-) etki ya da açık etki yok.

Opladen ve ark. (2020)'den alınmıştır.

2.7. HPA · Klinik bulgular

PAH eksikliği olan bebekler doğduklarında normaldir ancak tedavisiz bırakıldıklarında Phe yüksekliğine bağlı kısa sürede kalıcı ve ilerleyici hasar meydana gelir. Gelişimsel gecikme/gerileme, zeka geriliği, mikrosefali, epilepsi, irritabilite, ekstremitelerde spastisite, tremor, otizm, egzema, saç-cilt ve iris hipopigmentasyonu, fare kokulu idrar sık görülen bulgulardandır. IQ'nun 50'nin altına düşmesi beklenir³⁷. MR görüntülemeye ve EEG'de anormallik saptanır. Artmış kas tonusu ve refleksler, parkinsonizm bulguları, yürüyüş bozuklukları ve tikler gibi başka nörolojik bulgular da görülür.

Geri dönüşsüz zeka geriliğinin önüne geçmek için yaşamın ilk 3 haftasında tedaviye başlamak gerekir³. Yaşam boyu tedavi ve kan Phe düzeylerinin hedeflenen aralıkta tutulmasıyla bireyin doğumda sahip olduğu potansiyeli gerçekleştirebileceği varsayılır.

2.8. HPA · Tedavi ve izlem

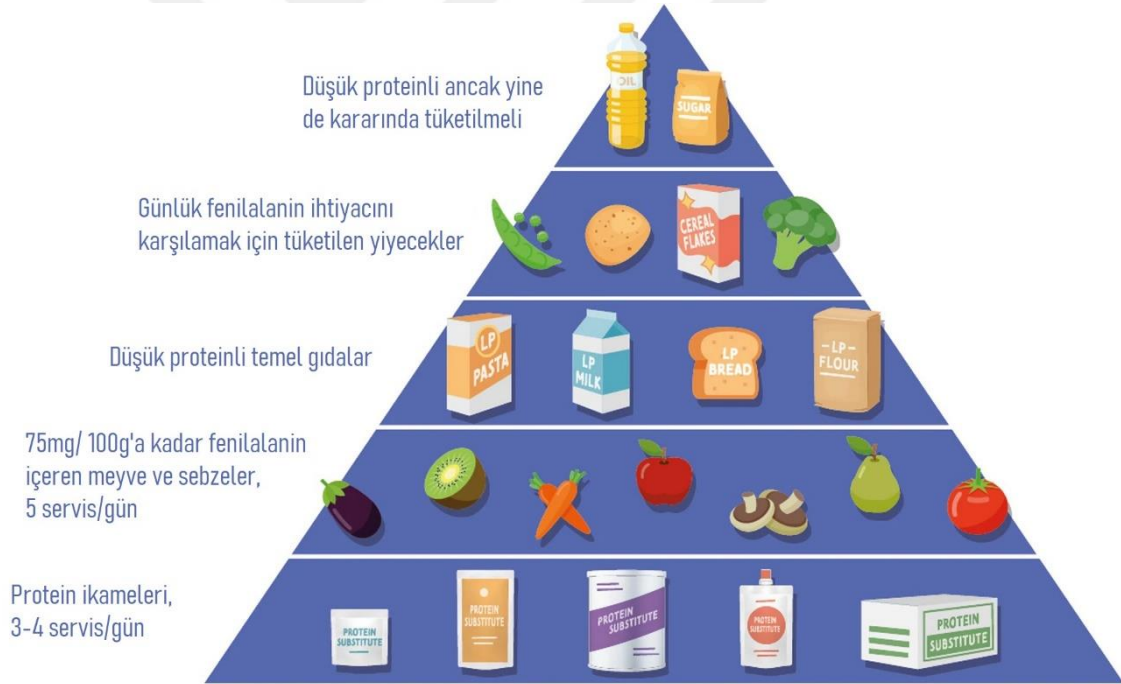
2.8.1. Beslenme tedavisi

Fenilketonüri tedavisinde altın standart en erken sürede fenilalaninden kısıtlı beslenme tedavisine başlamaktır. Yenidoğan taraması sayesinde PKU vakaları erken dönemde saptanıp metabolizma kliniklerine sevk edildiğinden burada hastalara tedavi ivedilikle başlanmaktadır. HHPA tanısı alanlar ise doğabilecek muhtemel tedavi ihtiyacını zamanında tespit etmek için kan Phe izlemine alınırlar. Kan Phe düzeyi tedavi gereğini işaret ederse bu vakalar için de tedavi aynıdır ancak değişen sürelerde normal beslenme deneyimi yaşamış olan bu vakalarda tedavi uyumu daha zor olabilmektedir.

Fenilalaninden kısıtlı beslenme protein içeren doğal besinlerin ya tamamen diyetten çıkarılması ya da belirli bir ölçüde sınırlı tüketilmesi prensibine dayanır,

tüketilen doğal proteinli besinlerin sıkı bir şekilde kontrolüyle kanda Phe birikiminin önüne geçmek hedeflenir. Normal büyüme ve gelişmeyi sağlayacak şekilde diyet kişiye özel ayarlanır ve hastalık durumlarında gerekli değişiklikler yapılır. Ergenlikte ve yetişkinlikte serbestleştirmeye izin verilse de beslenme tedavisinin yaşam boyu devam ettirilmesi konusunda artan fikir birliği vardır³.

Yüksek proteinli besinler diyetten çıkarılırken düşük proteinli besinlere sınırlı miktarlarda izin verilen bu beslenme şeklinde protein ihtiyacı, amino asit temelli özel olarak üretilmiş fenilalanin içermeyen protein destekleriyle, enerji ihtiyacı ise doğal olarak protein içeriği düşük yüksek enerjili besinler ve özel olarak üretilmiş düşük proteinli gıdalar ile karşılanır. Mac Donald ve ark.'ın 2017 yılında beslenme tedavisi el kitabında PKU hastaları için bir besin piramidi oluşturulmuştur, besinlerin PKU diyetine göre gruplanıp tüketim önerilerine göre tabandan tepeye sıralandığı besin piramidi Şekil 2–8’de verilmiştir.



Şekil 2–8: PKU için besin piramidi

MacDonald ve ark. (2020) 'den alınmıştır.

Kanda Phe yüksekliğini ve buna bağlı hasar gelişimini önlemek için yapılan tedavide izlem kan Phe düzeyinin düzenli takibi ile yapılır. Tedavide hedeflenen, kan Phe değerini 120–360 $\mu\text{mol/L}$ arasında tutmaktır. 2017 Avrupa Fenilketonüri kılavuzu 12 yaş ve altında kan Phe'yi 120–360 $\mu\text{mol/L}$ arasında tutmayı önerirken, >12 yaşta üst

sınırı yukarı çekerek 120–600 $\mu\text{mol/L}$ arasında tutmayı önermiştir⁴⁰. Amerika’da ise tüm yaş gruplarında üst sınır 360 $\mu\text{mol/L}$ ’dir⁵⁰.

Tablo 2-6: PKU tedavisinde yaşa göre protein gereksinimi, hedef kan Phe değeri ve izlem

Yaş (yıl)	Protein ihtiyacı (gr/kg/gün)	Hedef kan Phe değeri ($\mu\text{mol/L}$)	Kan Phe takip sıklığı	Klinik takip sıklığı	Entelektüel ve kişilik gelişimi
0–1	1,14–1,77	120–360	Haftalık	Her 2 ayda bir	+
2–3	0,90–0,97	120–360	İki haftada bir	2–6 ayda bir	+
4–6	0,85–0,90	120–360	İki haftada bir	3–6 ayda bir	+
7–9	0,90–0,92	120–360	İki haftada bir	6 ayda bir	+
10–12	0,89–0,91	120–360	İki haftada bir	6 ayda bir	+
13–15	0,85–0,90	120–600	Aylık	6 ayda bir	+
>16	0,80	120–600	Aylık	6–12 ayda bir	+

Kaynak: ³³

Okano ve ark.’ın çalışmasında serum Phe 700–800 $\mu\text{mol/L}$ düzeylerindeyken oksidatif stresin belirgin şekilde arttığı, 700–850 $\mu\text{mol/L}$ üstündeki serum Phe değerlerinin nitrik oksit sistemi bozuluğu ile ilişkili olduğunu göstermiş ileri yaşlarda beyni korumak için kan Phe düzeyinin 500 $\mu\text{mol/L}$ ve altında tutulmasını önermişlerdir⁵¹.

PKU tedavisinde hedef kan Phe değeri ve önerilen izlem sıklıkları Tablo 2-6’da verilmiştir.

2.8.2. BH4 analogu

Fenilalanin metabolizmasında kofaktör ve şaperon olarak görev alan BH4, PKU hastalarının yanıtı alt grubunda fenilalaninden kısıtlı diyetle birlikte ya da diyetle alternatif tedavi olarak kullanılmaktadır. Yanıtlılık 24–48 saatlik BH4 yükleme testi ile saptanır. Ağır vakaların %10’a varan kısmı BH4’e yavaş yanıtı olabilir. Hafif PKU vakalarında diyet gereksinimini sonlandırabilmektedir³.

2.8.3. Büyük nötral aminoasitler (LNAA)

Aynı taşıyıcı ile yarışmalı olarak kan beyin bariyerinden geçen fenilalanin ve LNAA’nın beyindeki fenilalanin ve LNAA konsantrasyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Erken ve sürekli tedaviye rağmen görülebilen nöropsikolojik sorunları

iyileştirmek için ve diyetle uyumu iyi olmayan ergen ve yetişkin hastalarda tercih edilebilecek bir tedavi seçeneğidir.

2.8.4. Glikomakropeptid (GMP)

Fenilalanin içeriği düşük ve doğal bir protein olan whey (peynir altı suyu)'den elde edilen glikomakropeptidlerin ısı stabilitesi ve asitte çözünürlüğü iyidir ve gıda yapmaya uygun bu özellikleri sebebiyle düşük Phe içeren gıdaların geliştirilmesinde de kullanılır. GMP bazlı Phe-kısıtlı diyet, protein gereksiniminin ~%20 kadarını meyve-sebzelerden karşılamaya izin veren sentetik amino asit bazlı diyetin aksine protein ihtiyacının ~%70 kadarını meyve-sebzelerden karşılamaya olanak verir ve tadının iyi olması da diyetle uyumu arttıran bir faktördür.

2.8.5. Pegvaliyaz

Bitkilerde bulunan linyinin aromatik yapısı araştırılırken linyin sentezinde fenilalanini sinnamik asit ve amonyağa parçalayan fenilalanin ammonia liyaz (PAL) adlı enzim izole edildi ve daha sonra bu enzim mayada da bulundu.

PKU'da beslenme tedavisinin ömür boyu sürdürülmesi gerekliliğine rağmen tıbbi ürünlerin koku ve tatlarının nahoş olması ve sürekli kısıtlı bir diyetle uyma zorunluluğunun sosyal uyumu zora sokması özellikle ergenlik ve sonrasında birçok PKU'lu bireyin diyetine uymaması sonucu kan Phe düzeylerinin hedef değerlerin çok üstünde seyretmesine yol açtığından PKU için diyetle alternatif tedavi arayışları doğdu. Bitkilerde fenilalanini parçalayan PAL potansiyel bir terapötik olarak dikkat çekti ve ilk olarak entereal yolla PKU tedavisinde denendi. Ancak bağırsakta fenilalanin ile uzun süre temas gerekliliği ve serbest enzime göre aktivitesinin %20 olması çok büyük miktarlarda enzim alınması anlamına geliyordu.²²

İlk parenteral uygulamada kan ve beyin Phe düzeyleri düşmesine rağmen tekrarlayan enjeksiyonlarda immün yanıt sebebiyle etkinin devam etmediği ve sonunda enzimin inaktive olduğu görüldü. Stabilizasyon ve koruma sağlamak için PAL enzimine polietilen glikol eklendi. Çeşitli yabanıl ve mutant formlar incelendikten sonra filamentöz bir siyanobakteri olan *Anabaena variabilis*'e ait PAL'ın iki mutasyonlu formu ile insan deneylerine başlandı. Faz-III çalışmalarında dikkat puanlarında iyileşme de gösterilen pegvaliyaz 2018'de Amerika'da enzim yerine koyma tedavisi için onaylandı.²²

2.8.6. Diğer araştırılan tedaviler:

Çalışmaları devam eden tedavi seçenekleri arasında gen tedavisi, karaciğer hücre nakli⁴², yeni nesil probiyotikler⁵² vardır.

2.9. PAH Eksikliği: Genetik

13 ekzonu olan PAH geni kromozom 12'de (lokus 12q23.2) yer almaktadır. otozomal resesif kalıtılan bu gendeki mutasyonlar sonucu PAH enzim aktivitesi ya tamamen kaybolur ya da azalarak çeşitli derecelerde hiperfenilalaninemiye sebep olur. PAH geninde hiperfenilalaninemiye yol açan 2200'ün üstünde mutasyon belirlenmiştir.

PAH eksikliğinde, çeşitli şekillerde meydana gelebilen gen mutasyonlarından yer değiştirme şeklindeki mutasyonlar belirgin olarak (%80,5) fazla yer tutar ve ikinci sıklıkta delesyonla oluşan mutasyonlar (%12,9) görülür⁴¹. Daha az sıklıkla duplikasyon, eklenme şeklindeki mutasyonlar da görülmektedir. Bunlar amino asit dizisinin ve gen ifadesinin değişimine neden olarak bir amino asitin başkasıyla yer değiştirmesi sonucu yanlış anlamlı (%58,3), erken gelen dur kodonunun oluşmasıyla anlamsız (%6,9), araya girme veya kopma sonucu çerçeve kayması (%13,9), RNA işlenmesinin bozulmasıyla kırpılma hatasına (%13,1) sebep olabilir. %4,9 oranında eş anlamlı mutasyonlar da görülür. Mutasyonlar en fazla 6. ekzon'da (%14,1), ikinci sıklıkta 7. ekzonda (%12,2) ve üçüncü olarak da 3. ekzonda (%9,9) görülmektedir. Çoğunlukla PAH monomerinin merkez katalitik alt biriminde (%59,2) bulunan mutasyonlar; ikinci sıklıkta N-terminal düzenleyici alt birimde (%17,5); üçüncü olarak da C-terminal oligomerizasyon alt biriminde (%5,4) bulunur. %17,9 mutasyon ya intronik ya da çevrilmemiş bölgelerde bulunurken bütün mutasyonların %7,7'si dört kofaktör bağlayıcı bölgeden birindedir⁴¹.

2.9.1. Allelik fenotip değeri (APV) ve genotipik fenotip değeri (GPV)

Garbade ve ark. 9336 vakayı değerlendirdikleri çalışmalarında PAH varyantlarının rezidüel enzim aktivitelerinden faydalanarak allele özel bir fenotip değeri olan "alleliek fenotip değeri"ni belirlemişlerdir. Allellerden APV'si yüksek olanın diğerine baskın geldiği hipotezine dayanarak yüksek olan APV değerini "genotipik fenotip değeri" (GPV) olarak atadıkları çalışmada GPV'nin fenotipi öngördürücü gücü klasik PKU'da %99,2; HPKU'da %46,2; HHPA'da %89,5 bulunmuştur.

2.10. HHPA'dan PKU'ya geçiş

Yenidoğan tarama ile Phe ysekliği saptanan vakaların sevk edildikleri ocuk metabolizma merkezlerine başvurularında yapılan doğrulama testine göre sınır değer merkezler arasında farklılık gösterebilmekle birlikte kan Phe ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyinde olduğunda ivedilikle PKU tedavisine başlanırken tedavi sınırının altındaki kan Phe ysekliğine sahip vakalar normal beslenmeyle bu aralıktaki kalmaya devam ettiklerinden⁵³ bir süre sonra takipten çıkarılmaktaydı.

Ancak başvuru kan Phe değerlendirmesine göre HHPA tanısı alan bazı vakalarda ilerleyen zamanlarda tedavi gerektiren değerlerin görüldüğü rapor edilmeye başlanınca HHPA izleminde de daha titiz olunması gerektiği gözler önüne serildi⁵⁴. Binder ve ark. 1979'daki yazılarında başvuru anında Phe değerinin tedavi sınırına ykselmemesini özellikle anne sütünün düşük Phe içeriğine bağlı olarak diyetin günlük olarak PKU'da izin verilene denk gelen miktarda fenilalanin içermesine bağlamış ve en az katı gıdaların tanıtılması tamamlanana kadar yakın izlem önermişlerdir. Yazılarında daha önceki vaka bildirimlerinden alıntıladıkları iki vakadan birinde Phe yükleme testi PKU ile uyumluyken, diğerinde PKU tanısı şüpheli bulunmuřtur⁵⁵.

Viall ve ark. 2015 yılında PKU tanısı koydukları bir yenidoğanın 35 yaşındaki babasının 3 yaşında takipten çıkarılana kadar selim HPA tanısı ile takip edildiğini öğrendikten sonra ergenlikten yetişkinliğe kadar yaşadığı izlem gerektiren kaygı, depresyon, dikkat ve yürütücü işlev bozukluklarının HPA'ya bağlı olabileceğini düşünerek kan Phe analizi yapıp 600 $\mu\text{mol/L}$ üstünde sebat eden değerler saptamaları sonucu kliniklerinde 2011-2016 döneminde HHPA tanısı koydukları vakaları rutin izleme almışlar ve başlangıç kan Phe düzeyleri 120–360 $\mu\text{mol/L}$ olanlardan 360 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde sebat eden 7 vaka tanımlamışlardır. Yaşları 2–36 arasında değişen bu vakaların BH4'e yanıtlı olan 5'i BH4 analoğu ile tedavi edilirken, 2 vakaya Phe kısıtlı diyet ile tedavi uygulanmıştır. Başvurudaki Phe/Tyr oranı ile en yüksek Phe değeri arasında zayıf ilişki bulduklarından başvurudaki analizlerin gelecekteki yükselmeleri n gördürücü değeri olmadığı sonucuna varmıřlardır⁵⁶.

Kliniğimizde HHPA vakalarının yönetimi için bir kılavuz geliştirmek amacıyla yürütülen daha önceki 257 vakalı bir çalışmada %9,3 (n=24) vakanın başlangıçta kan Phe değerinin 100–179, 180–359 veya 360–599 $\mu\text{mol/L}$ aralıklarından hangisinde olduğu fark etmeksizin ortalama 20 ± 8 ayda ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyine yükseldiği; sınır

≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ 'ye çekildiğinde ise yine ilk Phe değerin hangi grupta olduğu fark etmeksizin %20 (n=52) vakanın tedavi sınırını geçtiği görülmüş ve bir yıldan daha kısa süreli izlemin vakanın PKU'ya geçtiğini saptamayı kaçırmaya yol açacağı belirtilmiştir⁵⁷. Bu çalışmada ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ sınırını geçen 24 vakanın bütün kanlarının fenilalanin ortalamasına bakıldığında %70,8'inin (n=17) Phe 180–359 $\mu\text{mol/L}$ son tanı grubunda olduğu görülmüştür⁵⁷.

HHPA tanımında ve HPA sınıflamasında küresel ve/veya ulusal fikir birliğinin olmaması, HHPA vakalarının kliniklerinde bireysel farklılıkların yaygın olması, PKU'da yüksek kabul edilen kan Phe düzeylerinin HHPA'da yüksek kabul edilmemesinin sebebinin açıklanamaması, hasara yol açan mekanizmaların hala tamamen aydınlatılamamış olması gibi sebeplerle bu vakaların tedavisiz ne sıklıkta takip edileceği ve/veya tedaviye başlama kararı vermek için sınırın üstüne çıkan kaç değer saptanması gerektiği konuları ileri araştırmalar gerektirmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

“Hafif Hiperfenilalaninemiden Fenilketonüriye Dönüşen Vakaların Doğal Protein Alımı ve Genotip Özellikleri” konulu bu tez çalışması, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nde Kasım 2018–Haziran 2023 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Kesitsel özellikteki bu çalışmaya bilim dalı polikliniğine başvuran başlangıç kan Phe düzeylerine göre HHPA (Phe 120-599 $\mu\text{mol/L}$) tanısıyla takip edilirken PKU'ya (Phe ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$) geçiş yapan başka bir metabolik hastalığı olmayan hastaların dahil edilmesi planlandı.

3.1. Vaka dosyalarının değerlendirilmesi

Vaka dosyalarının incelenip demografik bilgiler, yenidoğan taraması, hastalık izlem ve tedavisi ile ilgili klinik bilgilerin incelenmesi ve kaydedilmesi, BH4 yanıtı için 20 mg/kg BH4 analogu ile yapılan 24 saatlik yükleme testinde kan Phe değerinde en az %30 düşüşün yanıtı olarak kabul edilmesi, kan Phe değerine göre başvurudaki tanının klinik olarak anlamlı olması sebebi ile HHPA 120–360 (Phe: 120–360 $\mu\text{mol/L}$) ve HHPA 360–600 (Phe: 360–600 $\mu\text{mol/L}$) olarak ikiye; klinik fenotip PKU'ya değiştikten sonra ise tedavi başlanan ve gözlenen en yüksek kan Phe düzeylerine göre vakalar arasındaki farkları ortaya koymak amacıyla HPKU (Phe: 600–900 $\mu\text{mol/L}$), OPKU (Phe: 900–1200 $\mu\text{mol/L}$) ve KPKU (Phe ≥ 1200 $\mu\text{mol/L}$) olarak üçe ayrılması planlandı. Eşlik eden ek metabolik hastalığı olanların çalışmaya alınmaması planlandı.

3.2. Besin tüketim kaydı (BTK) analizi

Hasta dosyalarındaki besin tüketim kaydı analizlerinin ya da takip notlarındaki boy–kilo ölçümü ile birlikte protein, doğal protein ve/veya PKU formuladan aldığı protein ve enerji miktarının değerlendirilmesi; günlük protein (g/gün), doğal protein (g/gün) ve enerji (kcal/gün) alımının yaşa göre kaydedilmesi planlandı. Tıbbi beslenme tedavisi kullananların aldıkları doğal protein miktarının, Phe içermeyen PKU formuladan aldıkları proteinin toplam protein miktarından çıkarılacak hesaplanması planlandı. Günlük alınması önerilen enerji ve protein miktarı yaşa ve cinsiyete uygun

RDA (Recommended Dietary Allowance), boya göre düzeltilerek karşılaştırma ve oranlama yapmak üzere kaydedilmesi; geçiş öncesi BTK'ların BTK-1 ve BTK-2; geçiş sonrası BTK'ların BTK-3, BTK-4 ve BTK-5 olarak adlandırılması planlandı.

3.3. Moleküler analiz

Hastalardan EDTA'lı tüpe tam kan örneği alınıp İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda DNA izole edildikten sonra yeni nesil dizileme yöntemiyle PAH tüm gen dizi analizi yapıldı. Çalışmaya girecek DNA'lar Manuel DNA İzolasyonu Talimatı veya MagPurix Kullanım ve Bakım Talimatı ile izole edildi. İzole edilen DNA'ların, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Talimatı kullanılarak, PCR'ları yapıldı. Yapılan PCR'lar, Agaroze Jel Elektrophorez Talimatı ile jel elektrophorezde yürütüldü ve PCR'ların çalışıp çalışmadığı ve yerinde bantlarının olup olmadığı kontrol edildi. PCR'ların çalışmadığı durumda reaksiyon tekrarlandı ve jelde bantı görüldüğü takdirde prosedüre devam edildi. PCR ürünlerinden 200 µl alınarak GeneJET PCR Purification Kit Talimatı kullanılarak bu talimata göre pürifiye edildi. Pürifiye PCR ürünlerinin Qubit Kullanım ve Bakım Talimatı kullanılarak Qubit florometre ile konsantrasyon ölçümleri yapıldı. Nextera XT DNA Library Prep Kit protokolüne göre başlangıç miktarının 1 ng örnek olmasından dolayı pürifiye PCR ürünleri final konsantrasyonu 0,2 ng/µl olacak şekilde dilüe edildi. Kütüphane hazırlama aşaması, “Nextera XT DNA Library Prep Kit” ile gerçekleştirildi. Genomic DNA Tagmentasyonu için Nextera transpozom adaptör diziler ile eş zamanlı olarak 0,2 ng/µl'ye dilüe edilmiş pürifiye PCR ürünleri fragmanlara ayrıldı ve etiketlendi. Kütüphane cihaza yüklenirken belirli aralıklarla Phix kontrol de aynı oranda dilüe edilerek hazırlandı ve kütüphane denatüre ve dilüe edildikten sonra içerisine eklendi. Sonrasında kartaşa yüklendi ve Illumina Miseq Kullanım Talimatı'na göre cihaza yükleme işlemi tamamlandı. Dizileme sonucunda elde edilen FASTQ dosyalarındaki dizi okumaları, BWA (Burrows Wheeler Aligner) aracı MiSeq cihazındaki dahili yazılım kullanılarak referans genoma (GRCh37/hg19) hizalanır ve BAM dosyası haline çevrilerek, analizin ilerleyen adımlarında işletimsel hız ve zaman kazanımı için kullanışlı hale getirilir. Ardından bu BAM dosyası kullanılarak GATK dahilinde bulunan HaplotypeCaller aracı ile ham ve son halini almamış varyant listesi dosyasına (VCF) elde edildi. Elde edilen Bu VCF dosyasındaki varyantlar, Varyasyon türüne göre Select Variants aracı ile tek nokta mutasyonları (SNP) ve insersiyon- 27

delesyon (Indel) mutasyonları olarak iki sınıfa ayrıldı. Bu iki dosya Variant Filtration aracı kullanılarak tutarlı varyant filtrelemesi yapıldı ve bu işlemler sonucunda oluşan iki ayrı dosya birleştirilerek son ve toplu VCF oluşturuldu. VCF dosyası DNAnalyzer Annotation Pipeline'nın anotasyon basamaklarında kullanılmak üzere açıldı Annovar, SnpEFF, VEP anotasyon araçları, veritabanları ve in house oluşturulmuş veritabanları kullanılarak varyantlar anlamlandırıldıktan sonra gerekli filtrelerden geçilerek ilgili hastanın klasörüne incelenmek üzere kaydedildi. Hedef gen ve ekzonlar filtrelendikten sonra ilgili ve anlamlı varyantlar nihai listesine erişildi. analizler sonucunda bulunan ve endikasyon ile ötürülen varyantlar, raporlanmak üzere listelenir. Alamut Visual programı üzerinden otomatik varyant değerlendirme yapıldı ve SIFT, PolyPhen, MutationTaster verilene de ulaşılarak, bu analizler sonucunda bulunan ve PKU ile ilişkili varyantlar, raporlanmak üzere listelendi.

3.4. Allel ve genotip özelliklerine dayalı fenotip tahmini

Alleller saptandıktan sonra BioPKU veritabanında allel ve genotip taraması yapılması ve veritabanında kayıtlı aynı genotipe sahip vakaların klinik fenotip yüzdeleriyle BH4 yanıtılık durumları ve vaka sayılarının kaydedilmesi planlandı. Allellerin rezidüel enzim aktivitesi (RA) ve allele dayalı fenotip değerleri (allelic phenotype value–APV)'nin hesaplanmış olarak BioPKU veritabanından alınması; iki allelin RA'larının aritmetik ortalaması alınarak ortalama enzim aktivitesinin (OEA) hesaplanması⁵⁸ ve APV'si yüksek olan allelin diğerine baskın gelerek fenotipi belirlediği prensibine uyularak yüksek olan APV'nin genotipe dayalı fenotip değeri (genotypic phenotype value–GPV⁵⁹) olarak atanması ve bunlara dayalı tahmini fenotiplerin belirlenmesi planlandı.

3.5. İstatistiksel analiz

Verilerin analizinde “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) 21 programı kullanıldı. Çalışma verileri, tanımlayıcı nitelikteki yöntemler (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) ile incelendi.

3.6. Etik kurul onayı

Bu çalışma “İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” tarafından 14.12.2018 tarihinde onaylandı (Dosya No: 2018/1672).

4. BULGULAR

Hafif hiperfenilalaninemiden fenilketonüriye dönüşen 102 hastadan 2'si çalışmaya katılmayı reddetmiş, biri ek metabolik hastalık tanısı nedeniyle dışlanmış, 99 vaka çalışmaya gönüllü olarak katılmıştır.

4.1. Demografik veriler

Çalışma grubunun yaş ve cinsiyet bilgileri Tablo 4-1'de, doğum bilgileri Tablo 4-2'de, akrabalık ve ailede HPA ve/veya nöromotor gerilik durumu Tablo 4-3'te verilmiştir.

Tablo 4-1: Çalışma grubunun (n=99) yaş ve cinsiyet bilgileri

Cinsiyet	Güncel Yaş (yıl)			
Kız	51 (%51,5)		Ort. ±SS	12,1 ±5,7
Erkek	48 (%48,5)		Ortanca	12,5
Toplam	99 (%100,0)		Min–Mak	2,2–25,8
			Vaka sayısı	99

Min: en düşük değer. Mak: en yüksek değer. Ort.: ortalama. SS: standart sapma.

Tablo 4-2: Çalışma grubunun (n=99) doğum bilgileri

Doğum şekli						
	n*	Normal	Sezaryen			
n (%)	99	33 (33,3)	66 (66,7)			
Gebelik süresi						
		< 28 GH	32–33 6/7 GH	34–36 6/7 GH	Miad	> 42 GH
n (%)	99	1 (1,0)	2 (2,0)	7 (7,1)	88 (88,9)	1 (1,0)
Doğum ölçüleri						
		Ortalama ±SS	Ortanca	Min–Mak		
Doğum tartısı (g)	98	3221 ±525	3200	980–4780		
Doğum boyu (cm)	81	50 ±2	50	43–56		
Doğum baş çevresi (cm)	47	35 ±2	34,5	32–45		

GH: gebelik haftası. Mak: en yüksek değer. Min: en düşük değer. Miad: 37–42 GH. n: vaka sayısı; n*: verisi olan vaka sayısı.

Tablo 4-3: Çalışma grubunda ailede akrabalık ve HPA ve/veya nöromotor gerilik öyküsü

Akrabalık durumu						
	Akrabalık yok	1°	1.5°	2°	3°	Toplam
Vaka sayısı, n (%)	73 (73,7)	13 (13,1)	3 (3,0)	3 (3,0)	7 (7,0)	99
Ailede HPA ve/veya NMR öyküsü						
	Aile öyküsü yok	HHPA tanıli kardeş	HHPA>PKU geçişli kardeş	PKU tanıli kuzen	NMR (+) >2° akraba	Toplam
Vaka sayısı, n (%)	74 (74,7)	2 (2,0)	17 (17,2)	2 (2,0)	5 (5,1)	100*

1°=ebeveynlerden birinin anne/babasıyla diğer ebeveynin anne/babası arasında kardeşlik (kuzen evliliği).

1.5°=ebeveynlerden birinin büyükanne/ büyükbabasıyla diğerinin anne/babası arasında kardeşlik.

2°=ebeveynlerden birinin büyükanne-büyükbabası ile diğerinin büyükanne/büyükbabası arasında kardeşlik (torun evliliği).

3°=ebeveynlerin büyük büyükanne-büyük büyükbabaları arasında kardeşlik.

HHPA: hafif hiperfenilalaninemi PKU: fenilketonüri NMR: nöromotor gerilik.

*: bir vakada hem HHPA tanıli hem de HHPA>PKU geçişli kardeş öyküsü vardır.

4.2. Yenidoğan taraması verileri

Yenidoğan taramasıyla ilgili yaş ve kan Phe değerleri Tablo 4-4'te verilmiştir.

Tablo 4-4: Çalışma grubunun (n=99) yenidoğan taraması verileri

	n*	Ortalama ±SS	Ortanca	Min-Mak
Birinci tarama kanı alınma yaşı (gün)	87	4,8 ±9,9	2,0	0-67,0
Birinci tarama kan Phe düzeyi (mg/dl)	81	5,1 ±2,0	4,8	2,2-11,4
İkinci tarama kanı alınma yaşı (gün)	53	17,1 ±18,2	9,0	3,0-90,0
İkinci tarama kan Phe düzeyi (mg/dl)	44	5,9 ±2,3	5,5	2,3-10,3

*: verisi olan vaka sayısı. Phe: fenilalanin. SS: standart sapma. Min: en düşük değer. Mak: en yüksek değer

4.3. Başvurudaki kan fenilalanin ve tirozin değerleri

Vakaların başvuruda çalışılan kan Phe, Tyr ve Phe/Tyr değerleri Tablo 4-5'te verilmiştir. İlk başvuruda, kan değerleri çalışılan yönteme göre ayrılmıştır.

Tablo 4-5: Başvuru kan fenilalanin ve tirozin değerleri

		n	Ortalama ±SS	Ortanca	Min-Mak
Kantitatif	Phe (μmol/L)	80	350,1 ±126,7	358,0	93,6-581,0
	Tyr (μmol/L)	66	78,0 ±30,1	73,0	24,0-162,0
	Phe/Tyr	66	4,7 ±2,1	4,2	1,4-10,5
Tandem MS	Phe (μmol/L)	71	306,7 ±116,0	306,0	73,0-592,0
	Tyr (μmol/L)	71	67,8 ±21,4	66,0	25,0-110,0
	Phe/Tyr	71	5,0 ±2,6	4,6	1,5-13,0

Tandem MS: Tandem kütle spektrometrisi. Phe: fenilalanin; Tyr: tirozin. SS: standart sapma; Min: en düşük; Mak: en yüksek değer.

4.4. Fenilalanin izlemi bulguları

Fenilalanin-tirozin izlemindeki önemli yükseklikler Tablo 4-6’da, klinik fenotip değişimi öncesi fenilalanin izlemine dair veriler Tablo 4-7’de verilmiştir.

Tablo 4-6: Fenilalanin-tirozin izleminde görülen önemli yükseklikler

	n*	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	Min–Mak
≥ 360 ilk kan Phe değeri				
Phe	89	470,1 $\pm$ 88,3	454,0	360,0–903,0
≥ 360 ilk kan Phe değerinin görüldüğü Yaş (ay)	89	7,2 $\pm$ 14,6	2,5	0,2–43,5
En yüksek kan Phe değeri				
Phe	98	814,6 $\pm$ 228,0	746,0	607,0–1812,0
Tyr	77	77,0 $\pm$ 34,6	72,0	26,0–244,0
Phe/Tyr	77	12,1 $\pm$ 6,0	10,7	3,2–34,3
En yüksek Phe değerinin görüldüğü Yaş (ay)	92	27,9 $\pm$ 32,3	17,0	0,5–179,5
En son kan Phe değeri				
Phe	99	295,0 $\pm$ 137,8	271,5	71,7–677,2
Tyr	99	56,0 $\pm$ 18,1	52,0	25,5–120,0
Phe/Tyr	99	5,6 $\pm$ 3,0	5,0	0,9–15,4
Kan Phe’nin en son değerlendirildiği Yaş (yıl)	99	10,2 $\pm$ 4,9	10,5	1,7–23,8

Min: en düşük değer. Mak: en yüksek değer. n*: verisi olan vaka sayısı. Phe: fenilalanin. SS: standart sapma. Tyr: tirozin. Phe, Tyr değerleri $\mu\text{mol/L}$ cinsindendir.

Tablo 4-7: Klinik fenotip değişimi öncesi Phe izlem verileri

	n*	Ort. $\pm$ SS	Ortanca	Min–Mak
≥ 360 Phe tetkiki sayısı	55	9,2 $\pm$ 7,4	8,0	0,0–35,0
Toplam Phe tetkiki sayısı	55	25,5 $\pm$ 16,9	22,0	2,0–70,0
İzlem süresi ^a (ay)	55	14,3 $\pm$ 10,3	22,0	0,2–44,5
≥ 360 Phe oranı (%)	55	44,0 $\pm$ 26,5	40,0	0–100,0
Aylık Phe tetkiki sayısı	55	2,3 $\pm$ 1,4	2,0	0,5–8,0

^a: Başvurudan klinik fenotipin PKU’ya değiştiği tarihe kadar geçen sürenin ay cinsinden ifadesi.

*: verisi olan vaka sayısı.

Ort.: ortalama; SS: standart sapma; Min: en düşük değer; Mak: en yüksek değer; Phe: fenilalanin.

≥ 360 Phe oranı (%), ≥ 360 Phe tetkiki sayısı, toplam Phe tetkiki sayısına bölünüp 100 ile çarpılarak, aylık Phe tetkiki sayısı ise toplam Phe tetkiki sayısı izlem süresine bölünerek hesaplanmıştır.

Klinik anlamından dolayı ilk başvurudaki kan Phe değerine göre 120–360 $\mu\text{mol/L}$ ve 360–600 $\mu\text{mol/L}$ arasında olanlar olarak ikiye ayrılan çalışma grubunun Phe izlem verileri Tablo 4-8 ve Tablo 4-9’da verilmiştir.

Tablo 4-8: Başvuru kan Phe değeri 120–360 µmol/L olan vakaların Phe izlem verileri

	n	Ort. ±SS	Ortanca	Min–Mak
Başvuru kan Phe (µmol/L)	55	247,7 ±74,6	258,0	73,0–357,0
≥360 ilk kan Phe değeri (µmol/L)	47	473,4 ±105,6	452,0	360,0–903,0
≥360 ilk kan Phe değerinin görüldüğü yaş (ay)	47	9,5 ±9,6	7,0	0,5–43,5
Tedavi başlanan kan Phe değeri (µmol/L)	49	727,6 ±109,8	700,0	601,0–1005,0
En yüksek kan Phe değeri (µmol/L)	54	792,4 ±189,6	734,5	612,0–1425,0
En yüksek kan Phe'nin görüldüğü yaş (ay)	49	33,4 ±35,3	17,0	2,0–179,5
Geçiş öncesi Phe tetkik sayısı	29	27,8 ±16,5	23,0	5,0–70,0
Geçiş öncesi ≥360 Phe tetkik sayısı	29	7,3 ±5,0	6,0	1,0–22,0
Geçiş öncesi izlem süresi ^a (ay)	29	18,9 ±10,0	17,0	5,5–44,5
Geçiş öncesi ≥360 Phe oranı (%)	29	30,9 ±17,5	31,6	2,9–44,5
Geçiş öncesi Phe tetkik sıklığı (%)	29	1,6 ±0,7	1,7	0,5–2,9

^a: Başvurudan klinik fenotipin PKU'ya değiştiği tarihe kadar geçen sürenin ay cinsinden ifadesi.

Min: en düşük değer. Mak: en yüksek değer. n*: verisi olan vaka sayısı. Phe: fenilalanin. SS: standart sapma. Tyr: tirozin.

≥360 Phe oranı (%), ≥360 Phe tetkiki sayısı, toplam Phe tetkiki sayısına bölünüp 100 ile çarpılarak, **aylık Phe tetkiki sayısı** ise toplam Phe tetkik sayısı izlem süresine bölünerek hesaplanmıştır.

Tablo 4-9: Başvuru kan Phe değeri 360–600 µmol/L olan vakaların Phe izlem verileri

	n	Ort. ±SS	Ortanca	Min–Mak
Başvuru kan Phe (µmol/L)	44	460,5 ±54,3	463,0	360,0–581,0
≥360 ilk kan Phe değeri (µmol/L)	42	466,5 ±64,8	454,5	360,0–624,0
≥360 ilk kan Phe değerinin görüldüğü yaş (ay)	41	1,7 ±2,4	1,0	0,2–13,5
Tedavi başlanan kan Phe değeri (µmol/L)	41	741,2 ±196,7	680,0	598,0–1769,0
En yüksek kan Phe değeri (µmol/L)	44	843,3 ±269,1	756,0	607,0–1812,0
En yüksek kan Phe'nin görüldüğü yaş (ay)	44	21,7 ±27,8	11,5	0,5–132,0
Geçiş öncesi Phe tetkik sayısı	26	22,9 ±17,4	20,0	2,0–65,0
Geçiş öncesi ≥360 Phe tetkik sayısı	26	11,2 ±9,0	8,0	2,0–35,0
Geçiş öncesi izlem süresi ^a (ay)	26	9,3 ±8,2	8,5	0,2–34,5
Geçiş öncesi ≥360 Phe oranı (%)	26	58,7 ±27,2	54,0	13,6–100,0
Geçiş öncesi Phe tetkik sıklığı (%)	26	3,1 ±1,6	3,0	1,0–8,0

^a: Başvurudan klinik fenotipin PKU'ya değiştiği tarihe kadar geçen sürenin ay cinsinden ifadesi.

Min: en düşük değer. Mak: en yüksek değer. n*: verisi olan vaka sayısı. Phe: fenilalanin. SS: standart sapma. Tyr: tirozin.

≥360 Phe oranı (%), ≥360 Phe tetkiki sayısı, toplam Phe tetkiki sayısına bölünüp 100 ile çarpılarak, **aylık Phe tetkiki sayısı** ise toplam Phe tetkik sayısı izlem süresine bölünerek hesaplanmıştır.

4.5. Başvuru tanısı, tedavi başlama tanısı, son tanı ve BH4 yanıtlılığı

Klinik anlamından dolayı başvurudaki kan Phe düzeyine göre HHPA 120-360 ve HHPA 360-600 olarak gruplandırılan çalışma grubunun başvuru yaşı, tedavi başlanma yaşı ve son tanı yaşı (*izlemde saptanan en yüksek kan Phe değerine göre tayin edilen en üst klinik PKU grubunun gözlemlendiği yaş*) verileri Tablo 4-10'da verilmiştir.

Tablo 4-10: Başvurudaki HHPA grubuna göre başvuru, tedavi başlanma ve son tanı yaşları

Başvuru Phe değerine göre HHPA grubu		HHPA 120–360 (n=55)	HHPA 360–600 (n=43*)	Tüm vakalar (n=98*)
Başvuru yaşı	Ort. ±SS	1,2 ±1,8	1,1 ±1,2	1,1 ±1,5
	Ortanca	0,7	0,7	0,7
	Min–Mak	0,2–12,8	0,2–5,5	0,2–12,8
Tedavi başlanma yaşı	Ort. ±SS	16,8 ±11,8	10,1 ±8,2	13,9 ±10,9
	Ortanca	12,5	8,0	10,8
	Min–Mak	1,5–57,5	0,5–39,0	0,5–57,5
Son tanı yaşı	Ort. ±SS	23,6 ±22,3	15,5 ±19,3	20,0 ±21,3
	Ortanca	15,0	10,0	12,5
	Min–Mak	2,0–113,0	0,5–102,0	0,5–113,0

Bütün yaşlar ay cinsinden verilmiştir. Ort.: ortalama; SS: standart sapma; Min: en düşük değer; Mak: en yüksek değer; Phe: fenilalanin, HHPA: hafif hiperfenilalaninemi.

Tedavi başlama yaşı, kan Phe'nin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ olmasıyla tedavi başlanan yaşı; son tanı yaşı ise saptanan en yüksek kan Phe değerine göre dahil olduğu en üst fenilketonüri grubunun gözlemlendiği yaşı ifade eder.

*İlk başvurusu dış merkeze olup HHPA (Phe < 600 $\mu\text{mol/L}$) tanısıyla takip edilmiş bir vakanın merkezimize başvurmadan önce takipsiz olduğu bir süre bulunduğundan tedavi başlama yaşı ve son tanı yaşı hesaplanırken bu vaka hariç tutulmuştur.

Başvuru kan Phe değeri ve BH4'e yanıtlılık durumuna göre vakaların tedavi başlanma yaşı ve tedavi gerektiren kan Phe düzeylerine göre tayin edilen tedavi başlama tanısı Tablo 4-11'de; izlemde saptanan en yüksek kan Phe düzeyine göre tayin edilen son tanı ve bunun izlendiği yaşlar Tablo 4-12'de; tedavi başladıktan sonra tekrar üst gruba değişim gösteren vakaların bulunması sebebiyle son tanısı OPKU ve KPKU olan vakaların tedavi başlama ve son tanı yaşları Tablo 4-13'te verilmiştir.

İlk başvurusu dış merkeze olan ve HHPA tanısıyla tedavisiz takip edilen bir vakanın merkezimize başvurmadan önce takipsiz kaldığı bir süre bulunduğundan tedavi başlama ve son tanı yaşlarının istatiki doğruluğu açısından bu vakanın yaş verileri tanımlayıcı hesaplamalara dahil edilmemiştir.

Tablo 4-11: Çalışma grubunda başvuru tanısı ve BH4 yanıtlılığına göre tedavi başlanan tanı ve yaşların dağılımı

Başvuru tanı	BH4 yanıtılığı	İlk defa tedavi sınırı üstünde saptanan kan Phe düzeyine göre tanısı:																
		HPKU (n=88*)							OPKU (n=10)							KPKU (n=1)		
		Vaka sayısı	Başvuru tanı yaşı (gün)			Tedavi yaşı* (ay)			Vaka sayısı	Başvuru tanı yaşı (gün)			Tedavi yaşı* (ay)			Vaka sayısı	Başvuru tanı yaşı (gün)	Tedavi yaşı* (ay)
			Ortalama ±SS	Ortanca	Min–Mak	Ortalama ±SS	Ortanca	Min–Mak		Ortalama ±SS	Ortanca	Min–Mak	Ortalama ±SS	Ortanca	Min–Mak			
HHPA <360 (n=55)	Evet (n=30)	28	35,4±70,1	18,0	8,0–384,0	18,1±12,6	15,0	2,0–57,5	2	12,5		6,0–19,0	13,3		12,5–14,0			
	Hayır (n=7)	7	26,6±16,6	21,0	10,0–59,0	15,1±8,7	10,5	5,0–24,5										
	Test Ø (n=18)	16	43,9±28,5	38,5	7,0–92,0	16,1±13,2	11,5	1,5–45,0	2	23,0		11,0–35,0	12,0		12,0–12,0			
HHPA ≥360 (n=43*)	Evet (n=31)	27	25,1±18,7	21,0	5,0–94,0	10,3±8,8	8,0	0,5–39,0	3	19,7±4,6	17,0	17,0–25,0	10,6±8,7	12,0	1,3–18,5	1	17,0	37,8
	Hayır (n=9*)	7*	39,1±51,3	23,0	10,0–164,0	7,2±7,0	6,0	1,0–20,5	2	70,5		25,0–116,0	11,5		4,5–18,5			
	Test Ø (n=3)	2	98,0		32,0–164,0	12,3		7,0–17,5	1	8,0			21,5					

BH4: tetrahidrobiopterin. HHPA: hafif hiperfenilalaninemi. HPKU: hafif fenilketonüri. KPKU: klasik fenilketonüri. Min: en düşük değer. Mak: en yüksek değer. SS: standart sapma. Test Ø: BH4 yükleme testi yok. Sınır değerler ($\mu\text{mol/L}$): HHPA<360=120-359, HHPA $\geq$ 360=360-599, Hafif PKU=600-899, OPKU=900-1199, klasik PKU $\geq$ 1200. *Fenilketonüri tedavisine başlanan yaş.

*İlk başvurusu dış merkeze olup HHPA (Phe <600 $\mu\text{mol/L}$) tanısıyla takip edilmiş bir vakanın merkezimize başvurmadan önce takipsiz olduğu bir süre bulunduğundan tedaviye başlama yaşı hesaplanırken bu vaka hariç tutulmuştur.

Tablo 4-12: Çalışma grubunda başvuru tanısı ve BH4 yanıtlılığına göre son tanı ve yaşların dağılımı

Başvuru tanısı	BH4 yanıtılığı	Son tanı HPKU (n=74*)							Son tanı OPKU (n=18)						Son tanı KPKU (n=7)					
		Vaka sayısı	Başvuru tanı yaşı (gün)			Son tanı yaşı (ay)			Vaka sayısı	Başvuru tanı yaşı (gün)			Son tanı yaşı (ay)			Vaka sayısı	Başvuru tanı yaşı (gün)		Son tanı yaşı (ay)	
			Ortalama ±SS	Ortanca	Min–Mak	Ortalama ±SS	Ortanca	Min–Mak		Ortalama ±SS	Ortanca	Min–Mak	Ortalama ±SS	Ortanca	Min–Mak		Ortalama	Min–Mak	Ortalama	Min–Mak
HHPA <360 (n=55)	Evet (n=30)	24	37,8±75,6	18,0	8,0–384,0	19±13,3	16,8	2,0–57,5	5	18,4±8,5	19,0	6,0–28,0	36,0±40,4	15,5	12,5–107,0	1	16,0		21,0	
	Hayır (n=7)	5	25,4±19,3	20,0	10,0–59,0	14,8±8,7	10,5	5,0–24,5	2	29,5		21,0–38,0	81,3		49,5–113,0					
	Test ø (n=18)	14	43,3±26	38,5	8,0–92,0	17,8±13,2	12,8	2,5–45,0	2	23,0		11,0–35,0	12,0		12,0–12,0	2	48,0	7,0–89,0	60,0	55,5–64,5
HHPA ≥360 (n=43*)	Evet (n=31)	23	26,8±19,6	25,0	7,0–94,0	10,4±9,5	8,0	0,5–39,0	6	19,0±4,0	17,0	15,0–25,0	34,1±34,7	18,5	1,3–102,0	2	11,0	5,0–17,0	37,8	6,5–69,0
	Hayır (n=9)	5*	44,7±59,4	24,5	10,0–164,0	7,8±7,9	6,0	1,0–20,5	2	70,5		25,0–116,0	11,5		4,5–18,5	2	22,5	16,0–29,0	20,0	10,5–29,5
	Test ø (n=3)	2	98,0		32,0–164,0	12,3		7,0–17,5	1	8,0			21,5							

BH4: tetrahidriyopterin. HHPA: hafif hiperfenilalaninemi. HPKU: hafif fenilketonüri. KPKU: klasik fenilketonüri. Min: en düşük değer. Mak: en yüksek değer. PKU: fenilketonüri. SS: standart sapma. Test Ø: BH4 yükleme testi yok. Sınır değerler (µmol/L) : HHPA<360=120-359, HHPA≥360=360-599, Hafif PKU=600-899, OPKU=900-1199, klasik PKU≥1200.

*İlk başvurusu dış merkeze olup HHPA (Phe <600 µmol/L) tanısıyla takip edilmiş bir vakanın merkezimize başvurmadan önce takipsiz olduğu bir süre bulunduğundan son tanı yaşı hesaplanırken bu vaka hariç tutulmuştur.

Tablo 4-13: Son tanısı OPKU ve KPKU olanlarda başvuru tanısı ve BH4 yanıtlılığına göre başvuru yaşı, tedavi başlama yaşı ve son tanı yaşlarının dağılımı

Başvuru tanısı	BH4 yanıtlılığı		OPKU (n=18)				KPKU (n=7)			
			Vaka sayısı	Başvuru tanı yaşı (gün)	Tedavi yaşı* (ay)	Son tanı yaşı (ay)	Vaka sayısı	Başvuru tanı yaşı (gün)	Tedavi yaşı* (ay)	Son tanı yaşı (ay)
HHPA<360 (n=12)	Evet		5				1			
		Ortalama		18,4	11,5	36,0		16,0	20,5	30,0
		±SS		±8,5	±3,4	±40,4				
		Ortanca		19,0	12,5	15,5				
		Min		6,0	6,0	12,5				
		Mak		28,0	14,5	107,0				
	Hayır		2							
		Ortalama		29,5	15,8	81,3				
		Min		21,0	7,0	49,5				
		Mak		38,0	24,5	113,0				
	Test Ø		2				2			
		Ortalama		23,0	12,0	12,0		48,0	4,3	60,0
		Min		11,0	12,0	12,0		7,0	1,5	55,5
		Mak		35,0	12,0	12,0		89,0	7,0	64,5
HHPA≥360 (n=13)	Evet		6				2			
		Ortalama		19,0	9,6	34,1		11,0	9,8	37,8
		±SS		±4,0	±5,9	±34,7				
		Ortanca		17,0	10,3	18,5				
		Min		15,0	1,3	1,3		5,0	6,5	6,5
		Mak		25,0	18,5	102,0		17,0	13,0	69,0
	Hayır		2							
		Ortalama		70,5	11,5	11,5				
		Min		25,0	4,5	4,5				
		Mak		116,0	18,5	18,5				
	Test Ø		1				2			
		Ortalama		8,0	21,5	21,5		22,5	5,8	20,0
		Min						16,0	1,5	10,5
		Mak						29,0	10,0	29,5

Son tanısı HPKU olan 74 vakanın tedavi başlangıç yaşı ile son tanı yaşı arasında fark olmadığından bu vakalar tabloya dahil edilmemiştir.

BH4: tetrahidrobiopterin. HHPA: hafif hiperfenilalaninemi. HPKU: hafif fenilketonüri. KPKU: klasik fenilketonüri. Min: en düşük değer. Mak: en yüksek değer. PKU: fenilketonüri. SS: standart sapma. Test Ø: BH4 yükleme testi yok. Sınır değerler (µmol/L) : HHPA<360=120–359, HHPA≥360=360–599, HPKU=600–899, OPKU=900–1199, KPKU≥1200.

•PKU tedavisi başlanan yaş.

4.6. Beslenme hikayesi ve fenilketonüri tedavisi

Çalışma grubundaki vakaların hayatın ilk yıllarındaki beslenmelerine ait bazı özellikler Tablo 4-14'te verilmiştir.

Tablo 4-14: Anne sütü, formül süt ve tamamlayıcı beslenme verileri

	n*	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	Min–Mak
Sadece anne sütü alma süresi (ay)	93	4,4 $\pm$ 2,4	6,0	0–8,0
Toplam anne sütü alma süresi (ay)	95	16,8 $\pm$ 8,7	18,0	0–40,0
Tamamlayıcı beslenmeye başlama yaşı (ay)	91	5,7 $\pm$ 0,9	6,0	2,0–8,0
Formül süte başlama yaşı (ay)	36	1,7 $\pm$ 2,5	0,3	0–11,0
Formül süt kullanma süresi (ay)	36	7,9 $\pm$ 6,3	7,5	0,1–22,0

Min: en düşük değer. Mak: en yüksek değer. n*: verisi olan vaka sayısı. SS: standart sapma.

Klinik fenotip değişimi gözlenip tedavi gereksinimi doğduğunda çalışma grubundaki 91 vakaya tıbbi beslenme tedavisi, 8 vakaya ise tıbbi ilaç tedavisinin düzenlendiği görüldü. Klinik izlemde tedavi başarısı, hasta uyumu, hasta yaşı ve sosyal faktörler gibi değişen durumlara göre tedavilerde değişikliklerin yapıldığı, 8'i BH₄ analogu kullanan 31 vakada PKU formulanın; 5'i BH₄ analogu kullanan 56 vakada ise Phe'den kısıtlı diyetin sonlandırıldığı görüldü. Bazı vakalarda bu tedavilere tekrar başlandığı ve sonlandırıldığı izlendi. PKU tedavisi ile ilgili uygulamalarda değişiklik yaşları Tablo 4-15'te, son tedavileri ile ilgili dağılım Tablo 4-16'da verilmiştir.

Tablo 4-15: PKU tedavisine başlama ve PKU formula/diyeti kesilmesiyle ilgili yaşlar

	Tedavi başlama yaşı (ay)		PKU formula kesilme yaşı (ay)	Phe'den kısıtlı diyet kesilme yaşı (ay)
	Beslenme tedavisi	İlaç tedavisi		
n	90 ^a	8	31 ^b (20*)	56 ^c (16*)
Ort. $\pm$ SS	13,6 $\pm$ 10,4	16,7 $\pm$ 15,9	78,5 $\pm$ 42,2	64,3 $\pm$ 29,8
Ortanca	10,5	11,0	77,5	62,5
Min–Mak	0,8–57,5	0,5–45,0	26,0–187,0	26,0–108,0

Tedavi başlangıcında 91 vakaya tıbbi beslenme tedavisi, 8 vaka için ise tıbbi ilaç (BH₄ analogu) tedavisi düzenlenmiştir. ^a: dahil edilmeyen vaka için bkz. Tablo 4-11 dipnotlar. ^b: BH₄ analogu kullanan vaka sayısı 8'dir. ^c: BH₄ analogu kullanan vaka sayısı 5'tir. * verisi olan vaka sayısı. n: vaka sayısı. PKU: fenilketonüri. Phe: fenilalanin. SS: standart sapma. Min: en düşük değer. Mak: en yüksek değer.

Tablo 4-16: Güncel beslenme tedavisi durumu

Beslenme tipi:	Serbest beslenme	Vejetaryen	Phe'den kısıtlı	Toplam
Diğer tedaviler:				
Diğer tedavi yok	10	2	0	12
PKU formula	11	15	37	63
PKU formula + BH4 analogu	4	3	0	7
BH4 analogu	15	2	0	17
Toplam	40	22	37	99

PKU: fenilketonüri. Phe: fenilalanin. BH4: tetrahidrobiopterin.

4.7. Besin tüketim kaydı verileri

Klinik fenotip değişiminden *önceki* döneme ait BTK'lar BTK-1 ve BTK-2; *sonraki* döneme ait BTK'lar ise BTK-3, BTK-4 ve BTK-5'tir. Besin tüketim kaydı verilerine ulaştığımız vaka sayısı ve dağılımı Tablo 4-17'de verilmiştir.

Tablo 4-17: Besin tüketim kaydı analizlerinin dağılımı

	Geçiş* Sonrası					
Geçiş* Öncesi	BTK sayısı	0	1	2	3	Toplam
	0	2	26	20	21	69
	1	1	6	8	3	18
	2	0	4	4	4 ^a	12
	Toplam	3	36	32	28	99

BTK: Besin Tüketim Kaydı. *Klinik fenotipin hafif hiperfenilalaninemiden fenilketonüriye değişmesi. Geçiş öncesi BTK sayıları satırlarda, geçiş sonrası BTK sayıları sütunlarda verilmiş olup satır ve sütunların kesiştiği noktalarda toplam sayılar verilmiştir. Örneğin: ^a Geçiş öncesi kayıtlı 2 BTK'sı, geçiş sonrası kayıtlı 3 BTK'sı bulunan 4 vaka vardır.

Besin tüketim kaydı yapıldığı tarihte anne sütü ile beslenmenin mevcut olduğu bazı vakalarda günlük enerji ve protein alımlarının oldukça düşük hesaplanması ve protein alımı yüksek saptanan vakalarda BH4 analogu kullanmanın önemli bir etken olabilmesi sebepleri ile günlük enerji ve protein alımını etkileyen bu faktörlerin BTK'lara göre dağılımı Tablo 4-18'de; BTK analizlerine göre günlük protein, enerji ve doğal protein alımı Tablo 4-19'da verilmiştir. Yaşa, cinsiyete göre önerilen RDA değerleri boya göre düzeltilmiş ve hesaplanan günlük enerji ve protein alımları bunlarla oranlanarak BTK analizlerinde saptanan değerler karşılaştırılabilir hale getirilmiş, sonrasında aynı vakalara ait PKU'ya geçiş öncesi ve sonrası BTK'ların ortalaması başvuru tanı grubuna göre değerlendirilerek Tablo 4-20'de verilmiştir.

Tablo 4-18: BTK analizi sırasında anne sütü alma ve BH4 analogu kullanma durumu

	Anne sütü alma durumu			BH4 analogu kullanma durumu		
	Evet	Hayır	Toplam	Evet	Hayır	Toplam
BTK-1	22 (%73,3)	8 (%26,7)	30 (%100)	0	30 (%100)	30 (%100)
BTK-2	5 (%41,7)	7 (%58,3)	12 (%100)	0	12 (%100)	12 (%100)
BTK-3	9 (%9,4)	87 (%90,6)	96 (%100)	16 (%16,7)	80 (%83,3)	96 (%100)
BTK-4	3 (%5)	57 (%95)	60 (%100)	19 (%31,7)	41 (%68,3)	60 (%100)
BTK-5	1 (%3,7)	27 (%96,3)	28 (%100)	8 (%28,6)	20 (%71,4)	28 (%100)

BTK: besin tüketim kaydı. BH4: tetrahidrobiopterin.

Tablo 4-19: Besin tüketim kaydı analizine göre protein ve enerji alımı

		Ort. ±SS	Ortanca	Min-Mak
Yaş (ay)	BTK-1 (n=30)	18 ±22	12	6-124
	BTK-2 (n=12)	19 ±7	19	9-36
	BTK-3 (n=96)	65 ±47	56	10-218
	BTK-4 (n=60)	80 ±46	72	16-210
	BTK-5 (n=28)	92 ±56	79	19-285
Enerji (kcal)	BTK-1 (n=30)	661 ±406	703	71-1527
	BTK-2 (n=12)	713 ±361	607	99-1221
	BTK-3 (n=96)	1276 ±424	1264	553-3054
	BTK-4 (n=60)	1375 ±479	1358	113-2676
	BTK-5 (n=28)	1471 ±384	1447	647-2179
Protein (g)	BTK-1 (n=30)	21,2 ±3,3	21,1	1,7-45,2
	BTK-2 (n=12)	26,2 ±7,1	24,0	6,0-68,5
	BTK-3 (n=96)	33,4 ±5,1	31,4	7,6-75,4
	BTK-4 (n=60)	42,4 ±29,3	38,7	10,2-223,0
	BTK-5 (n=28)	38,9 ±6,9	37,3	8,8-78,8
Doğal Protein (g)	BTK-3 (n=96)	25,3 ±5,9	20,5	2,0-68,4
	BTK-4 (n=60)	35,6 ±30,9	28,2	6,5-223,0
	BTK-5 (n=28)	32,4 ±8,7	34,8	6,1-71,5

BTK: besin tüketim kaydı. Min: en düşük değer. Mak: en yüksek değer. n*: verisi olan vaka sayısı. Ort.: ortalama SS: standart sapma. BTK-1 ve BTK-2 tedavi gerektiren klinik fenotip değişiminden **önceki**; BTK-3, BTK-4 ve BTK-5 ise tedavi gerektiren klinik fenotip değişiminden **sonraki** döneme ait BTK'lardır.

Tablo 4-20: HHPA'dan PKU'ya geçiş öncesinde ve sonrasında BTK verileri

		n	Ort. $\pm$ SS	Ortanca	Min-Mak
<i>Geçiş öncesi</i> Yaş (ay)	<i>HHPA 120-360</i>	19	15,8 $\pm$ 8,9	12,0	5,5-45,0
	<i>HHPA 360-600</i>	11	22,8 $\pm$ 34,0	12,0	7,0-124,0
	<i>alışma grubu</i>	30	18,3 $\pm$ 21,5	12,0	5,5-124,0
<i>Geçiş sonrası</i> Yaş (ay)	<i>HHPA 120-360</i>	53	70,0 $\pm$ 43,8	63,0	17,0-218,0
	<i>HHPA 360-600</i>	43	79,8 $\pm$ 53,0	72,0	10,0-197,0
	<i>alışma grubu</i>	96	74,4 $\pm$ 48,1	65,0	10,0-218,0
<i>Geiş öncesi</i> Enerji / RDA_(E) oranı (%)	<i>HHPA 120-360</i>	19	69,2 $\pm$ 27,8	73,3	9,6-122,6
	<i>HHPA 360-600</i>	11	41,2 $\pm$ 33,0	34,1	6,8-115,0
	<i>alışma grubu</i>	30	58,7 $\pm$ 32,1	61,5	6,8-122,6
<i>Geiş sonrası</i> Enerji / RDA_(E) oranı (%)	<i>HHPA 120-360</i>	53	48,9 $\pm$ 24,5	46,6	13,5-101,2
	<i>HHPA 360-600</i>	43	50,5 $\pm$ 25,7	44,7	17,3-103,1
	<i>alışma grubu</i>	96	49,6 $\pm$ 24,9	46,4	13,5-103,1
<i>Geçiş öncesi</i> Protein / RDA_(P) oranı (%)	<i>HHPA 120-360</i>	19	170,2 $\pm$ 81,7	153,6	13,0-357,1
	<i>HHPA 360-600</i>	11	100,7 $\pm$ 84,6	85,8	23,0-323,1
	<i>alışma grubu</i>	30	144,7 $\pm$ 88,1	135,2	13,0-357,1
<i>Geçiş sonrası</i> Protein / RDA_(P) oranı (%)	<i>HHPA 120-360</i>	53	153,8 $\pm$ 56,9	148,6	67,8-339,0
	<i>HHPA 360-600</i>	43	150,7 $\pm$ 56,3	143,1	53,5-312,4
	<i>alışma grubu</i>	96	152,4 $\pm$ 56,4	143,5	53,5-339,0
<i>Geçiş sonrası</i> Doğal protein / Toplam protein (%)	<i>HHPA 120-360</i>	53	72,1 $\pm$ 21,9	78,2	25,0-100,0
	<i>HHPA 360-600</i>	43	76,1 $\pm$ 20,1	76,9	26,1-100,0
	<i>alışma grubu</i>	96	73,9 $\pm$ 21,1	76,9	25,0-100,0
<i>Geçiş sonrası</i> Doğal protein / RDA_(P) (%)	<i>HHPA 120-360</i>	53	115,8 $\pm$ 62,3	104,3	18,8-275,0
	<i>HHPA 360-600</i>	43	120,4 $\pm$ 67,9	106,1	29,6-312,4
	<i>alışma grubu</i>	96	117,8 $\pm$ 64,5	105,2	18,8-312,4

n: verisi olan vaka sayısı. BTK: besin tüketim kaydı. **RDA_(E)**: RDA'nın yaşa ve cinsiyete göre önerdiği enerji alım miktarı (boya göre düzeltme yapılmıştır). **RDA_(P)**: RDA'nın yaşa ve cinsiyete göre önerdiği protein alım miktarı (boya göre düzeltme yapılmıştır). Protein birimi gramdır.

$E/RDA_{(E)}$ = toplam alınan enerji / RDA'nın önerdiği enerji*100.

$P/RDA_{(P)}$ = toplam alınan protein / RDA'nın önerdiği protein*100.

Doğal protein / Toplam protein= doğal protein / toplam protein*100

Doğal protein / RDA_(P)= doğal protein / RDA'nın önerdiği protein alımı*100.

4.8. Allel ve genotip bilgileri

99 vakanın PAH geni dizi analizinde 41 farklı allel, 55 farklı genotip tespit edildi. 9 vakada tek allel saptandı. Allellerin homozigot ve heterozigot oluşuna göre dağılımları Tablo 4-21'de verilmiştir.

Tablo 4-21: Allellerin homozigotluk-heterozigotluk dağılımı

	Genotip bilgisi tam vakalar	Tüm vakalar
Birleşik heterozigot	64 (%71,1)	64 (%64,6)
Homozigot	26 (%28,9)	26 (%26,3)
Tek allel tespit edilen	-	9 (%9,1)
Toplam	90 (%100)	99 (%100)

Homozigot vakalardan 6'sı kardeştir ve üç farklı ailedendir, homozigot genotipte kardeşlik durumu bilgileri Tablo 4-22'de verilmiştir.

Tablo 4-22: Homozigot allellerin dağılımı ve kardeşlerde durum

Varyant	Homozigot vaka sayısı	Kardeş sayısı	Varyant	Homozigot vaka sayısı	Kardeş sayısı
p.L48S	8 (%8,1)	2	p.D338Y	1 (%1,0)	-
p.Y417C	5 (%5,1)	2	p.E221G	1 (%1,0)	-
p.E390G	4 (%4,0)	-	p.L424S	1 (%1,0)	-
p.P366H	2 (%2,0)	-	p.R241H	1 (%1,0)	-
p.R241C	2 (%2,0)	2	p.R261Q	1 (%1,0)	-

Allellerin mutasyon oluşumu, kodlama etkisi ve ait oldukları PAH alt birimine göre dağılımları Tablo 4-23'de verilmiştir.

Tablo 4-23: Allellerin mutasyon özellikleri

		Oluşma şekli				Kodlama etkisi						Protein domaini				
		Yer değişikliği	Delesyon	Duplikasyon	Toplam	Yanlış anlamalı	Non-ESS	Splice-ESS	Frame-shift	Anlamaz	Toplam	Katalitik	Düzenleyici	Oligomerizasyon	Bilinmeyen	Toplam
Vaka	n	186	2	1	189	157	23	4	3	2	189	112	31	19	27	189
	%	93,9	1,0	0,5	95,5	79,3	11,6	2,0	1,5	1,0	95,5	56,6	15,7	9,6	13,6	95,5
Varyant	n	38	2	1	41	32	2	3	3	1	41	28	3	6	4	41
	%	92,7	4,9	2,4	100,0	78,0	4,9	7,3	7,3	2,4	100,0	68,3	7,3	14,6	9,8	100,0

ESS: exonic splicing silencer; eksonik uçbirleştirme susturucusu. *9 (%4.5) vakada 2. allel saptanmamıştır.

Varyantların adlandırılmasında kullanılan amino asit kısaltmaları Tablo 4-24'te, nükleotid değişimleri

Tablo 4-25'te verilmiştir.

Tablo 4-24: Amino asit kısaltmaları

Amino asit	Alanin	Sistein	Aspartat	Glutamat	Fenilalanin	Glisin	Histidin	İzölösün	Lizin	Lösün	Metiyonin	Asparajin	Prolin	Glutamin	Arjinin	Serin	Treonin	Valin	Triptofan	Terminasyon	Tirozin
3 harfli	Ala	Cys	Asp	Glu	Phe	Gly	His	Ile	Lys	Leu	Met	Asn	Pro	Gln	Arg	Ser	Thr	Val	Trp	Ter	Tyr
1 harfli	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	X	Y

Tablo 4-25: Allellerin nükleotid değişimleri

Allel	Nükleotid aberasyonu	Allel (devamı-1)	Nükleotid aberasyonu	Allel (devamı-2)	Nükleotid aberasyonu
IVS10-11G>A	c.1066-11G>A	p.E221G	c.662A>G	p.P366H	c.1097C>A
IVS11+1G>C	c.1199+1G>C	p.E280A	c.839A>C	p.R155H	c.464G>A
IVS2-13T>G	c.169-13T>G	p.E390G	c.1169A>G	p.R241C	c.721C>T
IVS4+1G>A	c.441+1G>A	p.F55Lfs*6	c.165del	p.R241H	c.722G>A
IVS4+5G>T	c.441+5G>T	p.I224T	c.671T>C	p.R252Q	c.755G>A
p.A104D	c.311C>A	p.K363Nfs*37	c.1089del	p.R252W	c.754C>T
p.A300S	c.898G>T	p.L213P	c.638T>C	p.R261Q	c.782G>A
p.A403V	c.1208C>T	p.L333F	c.997C>T	p.R261X	c.781C>T
p.A434D	c.1301C>A	p.L347F	c.1039C>T	p.R408W	c.1222C>T
p.A90Cfs*12	c.266dup	p.L424S	c.1271T>C	p.T372S	c.1114A>T
p.D338Y	c.1012G>T	p.L430P	c.1289T>C	p.Y356D	c.1066T>G
p.D394H	c.1180G>C	p.L48S	c.143T>C	p.Y414H	c.1240T>C
p.D415N	c.1243G>A	p.P211T	c.631C>A	p.Y417C	c.1250A>G
p.E178G	c.533A>G	p.P281L	c.842C>T		

Çalışma grubunda saptanan 41 allel ve dağılımları Tablo 4-26'da verilmiştir.

Tablo 4-26: Saptanan alleller (n=41) ve dağılımları

Varyant	Varyant sıklığı (%)	Vaka sıklığı (%)	Varyant (devamı)	Varyant sıklığı (%)	Vaka sıklığı (%)
p.L48S	29 (%15,3)	21 (%12,2)	p.R261X	2 (%1,1)	2 (%1,2)
p.E390G	27 (%14,3)	23 (%13,4)	p.Y356D	2 (%1,1)	2 (%1,2)
IVS10-11G>A	21 (%11,1)	21 (%12,2)	p.D338Y	2 (%1,1)	1 (%0,6)
p.A300S	17 (%9,0)	17 (%9,9)	p.L424S	2 (%1,1)	1 (%0,6)
p.Y417C	11 (%5,8)	6 (%3,5)	IVS4+1G>A	1 (%0,5)	1 (%0,6)
p.P366H	7 (%3,7)	5 (%2,9)	IVS4+5G>T	1 (%0,5)	1 (%0,6)
p.R261Q	6 (%3,2)	5 (%2,9)	p.A104D	1 (%0,5)	1 (%0,6)
p.R241C	6 (%3,2)	4 (%2,3)	p.A403V	1 (%0,5)	1 (%0,6)
p.E178G	5 (%2,6)	5 (%2,9)	p.A434D	1 (%0,5)	1 (%0,6)
p.P211T	5 (%2,6)	5 (%2,9)	p.A90Cfs*12	1 (%0,5)	1 (%0,6)
p.R408W	5 (%2,6)	5 (%2,9)	p.D394H	1 (%0,5)	1 (%0,6)
p.T372S	4 (%2,1)	4 (%2,3)	p.E280A	1 (%0,5)	1 (%0,6)
p.R241H	4 (%2,1)	3 (%1,7)	p.F55Lfs*6	1 (%0,5)	1 (%0,6)
p.L213P	3 (%1,6)	3 (%1,7)	p.I224T	1 (%0,5)	1 (%0,6)
p.E221G	3 (%1,6)	2 (%1,2)	p.K363Nfs*37	1 (%0,5)	1 (%0,6)
IVS11+1G>C	2 (%1,1)	2 (%1,2)	p.L333F	1 (%0,5)	1 (%0,6)
IVS2-13T>G	2 (%1,1)	2 (%1,2)	p.R155H	1 (%0,5)	1 (%0,6)
p.D415N	2 (%1,1)	2 (%1,2)	p.R252Q	1 (%0,5)	1 (%0,6)
p.L347F	2 (%1,1)	2 (%1,2)	p.R252W	1 (%0,5)	1 (%0,6)
p.L430P	2 (%1,1)	2 (%1,2)	p.Y414H	1 (%0,5)	1 (%0,6)
p.P281L	2 (%1,1)	2 (%1,2)	Saptanmayan	9 (%0)	9 (%5,2)
			Toplam	189 (%100)	99 (100)

99 vakada saptanan alleller sıklık sırasına göre dizilmiştir. **Varyant sıklığı:** [çalışma grubunda V_x varyantının saptandığı vaka sayısı – V_x varyantının homozigot saptandığı vaka sayısı] / [198 – homozigot vaka sayısı] *100.

Çalışma grubunda saptanan 55 genotip ve dağılımları Tablo 4-27’de verilmiştir.

Tablo 4-27: Saptanan genotipler (n*=55) ve dağılımı

				<i>devamı:</i>			
Allel-1	Allel-2	n (%)	% ^a	Allel-1	Allel-2	n (%)	% ^a
IVS10-11G>A	p.A300S	9 (%9,1)	%10,0	p.D338Y	p.D338Y	1 (%1,0)	%1,1
p.L48S	p.L48S	8 (%8,1)	%8,9	p.D415N	p.L213P	1 (%1,0)	%1,1
p.Y417C	p.Y417C	5 (%5,1)	%5,6	p.D415N	p.R261X	1 (%1,0)	%1,1
p.E390G	p.E390G	4 (%4,0)	%4,4	p.E178G	-	1 (%1,0)	0
IVS10-11G>A	-	3 (%3,0)	0	p.E178G	p.E390G	1 (%1,0)	%1,1
IVS10-11G>A	p.P211T	3 (%3,0)	%3,3	p.E178G	p.K363Nfs*37	1 (%1,0)	%1,1
p.E390G	p.L48S	3 (%3,0)	%3,3	p.E178G	p.L48S	1 (%1,0)	%1,1
p.E390G	p.R261Q	3 (%3,0)	%3,3	p.E178G	p.R408W	1 (%1,0)	%1,1
IVS10-11G>A	p.E390G	2 (%2,0)	%2,2	p.E221G	p.E221G	1 (%1,0)	%1,1
IVS10-11G>A	p.T372S	2 (%2,0)	%2,2	p.E221G	p.I224T	1 (%1,0)	%1,1
IVS2-13T>G	-	2 (%2,0)	0	p.E280A	p.E390G	1 (%1,0)	%1,1
p.A300S	p.L48S	2 (%2,0)	%2,2	p.E390G	-	1 (%1,0)	0
p.E390G	p.R408W	2 (%2,0)	%2,2	p.E390G	p.L213P	1 (%1,0)	%1,1
p.L48S	p.R241H	2 (%2,0)	%2,2	p.E390G	p.L333F	1 (%1,0)	%1,1
p.P366H	p.P366H	2 (%2,0)	%2,2	p.E390G	p.P281L	1 (%1,0)	%1,1
p.R241C	p.R241C	2 (%2,0)	%2,2	p.E390G	p.R252Q	1 (%1,0)	%1,1
IVS10-11G>A	p.R241C	1 (%1,0)	%1,1	p.F55Lfs*6	-	1 (%1,0)	0
IVS10-11G>A	p.A403V	1 (%1,0)	%1,1	p.L48S	p.P366H	1 (%1,0)	%1,1
IVS11+1G>C	p.D394H	1 (%1,0)	%1,1	p.L48S	p.T372S	1 (%1,0)	%1,1
IVS11+1G>C	p.P366H	1 (%1,0)	%1,1	p.L48S	p.Y417C	1 (%1,0)	%1,1
IVS4+1G>A	p.E390G	1 (%1,0)	%1,1	p.L213P	-	1 (%1,0)	0
IVS4+5G>T	p.L48S	1 (%1,0)	%1,1	p.L347F	p.Y414H	1 (%1,0)	%1,1
p.A104D	p.L48S	1 (%1,0)	%1,1	p.L424S	p.L424S	1 (%1,0)	%1,1
p.A300S	p.L347F	1 (%1,0)	%1,1	p.L430P	p.R408W	1 (%1,0)	%1,1
p.A300S	p.L430P	1 (%1,0)	%1,1	p.P211T	p.R261X	1 (%1,0)	%1,1
p.A300S	p.R155H	1 (%1,0)	%1,1	p.P211T	p.Y356D	1 (%1,0)	%1,1
p.A300S	p.R252W	1 (%1,0)	%1,1	p.P281L	p.R241C	1 (%1,0)	%1,1
p.A300S	p.R261Q	1 (%1,0)	%1,1	p.R241H	p.R241H	1 (%1,0)	%1,1
p.A300S	p.Y356D	1 (%1,0)	%1,1	p.R261Q	p.R261Q	1 (%1,0)	%1,1
p.A434D	p.E390G	1 (%1,0)	%1,1	p.R408W	p.T372S	1 (%1,0)	%1,1
p.A90Cfs*12	p.P366H	1 (%1,0)	%1,1	Toplam		99 (%100)	%100

*: saptanan birbirinden farklı toplam genotip sayısıdır. İkinci alleli saptanmayanlar dahil edilmedi. ^a: saptanan allellerin vaka grubundaki yüzdesidir. ikinci alleli saptanmayan vakalar yüzde hesabına dahil edilmedi. n: bu allellerin saptandığı vaka sayısıdır.

4.9. Klinik ve tahmini fenotipler ve oluşturulan alt gruplara göre bazı özellikler

Saptadığımız genotiplerden 20 tanesi için BioPKU veritabanında kayıtlı vaka yoktu. Bu genotipler Tablo 4-29’da verilmiştir. Kayıtlı vaka bulunan 35 genotip ve bunların klinik fenotip ve BH4 yanıtıllığı dağılımları Tablo 4-28’de verilmiştir.

Tablo 4-28: BioPKU'da kayıtlı genotiplerin (n=35) bilinen fenotip dağılımı ve BH4 yanıtlılığı

BioPKU										
Genotip			Fenotip dağılımı %			BH4 yanıtlılığı dağılımı %				
n	Allel 1	Allel 2	n	KPKU	HPKU	HPA	n	Yanıtlı	Yanıtız	Yavaş yanıtlı
9	IVS10-11G>A	p.A300S	61	0	1,6	98,4	21	100,0	0	0
8	p.L48S	p.L48S	103	35,9	63,1	1,0	60	75,0	16,7	8,3
5	p.Y417C	p.Y417C	4	50,0	25,0	25,0	1	0	100	0
4	p.E390G	p.E390G	27	0	25,9	74,1	7	100,0	0	0
3	IVS10-11G>A	p.P211T	18	0	0	100,0	14	92,9	0	7,1
3	p.E390G	p.L48S	8	0	12,5	87,5	8	100,0	0	0
3	p.E390G	p.R261Q	22	0	40,9	59,1	11	100,0	0	0
2	IVS10-11G>A	p.E390G	20	0	65,0	35,0	11	100,0	0	0
2	IVS10-11G>A	p.T372S	3	0	66,7	33,3	1	100,0	0	0
2	p.A300S	p.L48S	20	0	5,0	95,0	3	100,0	0	0
2	p.E390G	p.R408W	86	0	65,1	34,9	25	100,0	0	0
2	p.L48S	p.R241H	2	0	50,0	50,0	2	100,0	0	0
2	p.P366H	p.P366H	2	50,0	0	50,0	.	.	.	.
2	p.R241C	p.R241C	57	0	33,3	66,7	9	100,0	0	0
1	IVS10-11G>A	p.A403V	46	0	15,4	84,6	19	100,0	0	0
1	IVS10-11G>A	p.R241C	8	0	87,5	12,5	.	.	.	.
1	IVS11+1G>C	p.D394H	2	0	0	100,0	.	.	.	.
1	IVS4+5G>T	p.L48S	8	87,5	12,5	0	6	0	100	0
1	p.A300S	p.L430P	1	0	0	100,0	1	0	0	100,0
1	p.A300S	p.R155H	3	0	0	100,0	2	100,0	0	0
1	p.A300S	p.R252W	5	0	0	100,0	.	.	.	.
1	p.A300S	p.R261Q	17	0	0	100,0	6	100,0	0	0
1	p.A434D	p.E390G	1	0	0	100,0	1	100,0	0	0
1	p.D338Y	p.D338Y	2	0	0	100,0	2	100,0	0	0
1	p.E178G	p.L48S	12	0	58,3	41,7	5	100,0	0	0
1	p.E178G	p.R408W	11	9,1	45,5	45,5	1	100,0	0	0
1	p.E221G	p.E221G	3	0	0	100,0	1	100,0	0	0
1	p.E390G	p.L333F	1	0	0	100,0	.	.	.	.
1	p.E390G	p.P281L	15	0	86,7	13,3	7	100,0	0	0
1	p.L430P	p.R408W	2	0	100,0	0	.	.	.	.
1	p.P211T	p.R261X	8	0	0	100,0	.	.	.	.
1	p.P281L	p.R241C	3	33,3	33,3	33,3	.	.	.	.
1	p.R241H	p.R241H	11	0	72,7	27,3	3	100,0	0	0
1	p.R261Q	p.R261Q	366	47,1	52,9	0	101	73,3	22,8	4,0
1	p.R408W	p.T372S	5	0	0	100,0	2	100,0	0	0

Nokta (.) bulunan genotiplerde BH4 yanıtlılığı çalışılmış kayıtlı vaka yoktur. Erişim tarihi: 06.10.2023

Tablo 4-29: BioPKU veritabanında kayıtlı vaka bulunmayan genotipler (n=20)

Allel 1	Allel 2	devamı—1		devamı—2	
		Allel 1	Allel 2	Allel 1	Allel 2
IVS11+1G>C	p.P366H	p.D415N	p.R261X	p.L347F ^z	p.Y414H
IVS4+1G>A	p.E390G	p.E178G	p.E390G	p.L424S	p.L424S
p.A104D	p.L48S	p.E178G	p.K363Nfs*37	p.L48S	p.P366H
p.A300S	p.L347F ^z	p.E221G	p.I224T	p.L48S	p.T372S
p.A300S	p.Y356D ^z	p.E280A	p.E390G	p.L48S	p.Y417C
p.A90Cfs*12	p.P366H	p.E390G	p.L213P	p.P211T	p.Y356D ^z
p.D415N	p.L213P	p.E390G	p.R252Q		

^z: Bu allel BioPKU veritabanı genotip taramasında yer almıyordu. Erişim tarihi: 06.10.2023

Son tanısı HPKU olan vakaların allel dağılımı Tablo 4-30'da, genotip dağılımı ise

Tablo 4-31'de verilmiştir.

Tablo 4-30: Son tanısı HPKU (n=74) olan vakaların allel dağılımı

Allel (n*=36)	Sayı	%	(devamı—1)			(devamı—2)		
			Allel	Sayı	%	Allel	Sayı	%
p.E390G	23	16,0	p.D338Y	2	1,4	IVS4+5G>T	1	0,7
p.L48S	22	15,3	p.D415N	2	1,4	p.A403V	1	0,7
IVS10-11G>A	15	10,4	p.L347F	2	1,4	p.A434D	1	0,7
p.A300S	13	9,0	p.L424S	2	1,4	p.A90Cfs*12	1	0,7
p.Y417C	9	6,3	p.L430P	2	1,4	p.D394H	1	0,7
p.P366H	6	4,2	p.P281L	2	1,4	p.E280A	1	0,7
p.R408W	5	3,5	p.R241C	2	1,4	p.I224T	1	0,7
p.E178G	4	2,8	p.R241H	2	1,4	p.K363Nfs*37	1	0,7
p.P211T	4	2,8	p.R261Q	2	1,4	p.R155H	1	0,7
p.E221G	3	2,1	p.R261X	2	1,4	p.R252Q	1	0,7
p.L213P	3	2,1	p.T372S	2	1,4	p.Y356D	1	0,7
IVS2-13T>G	2	1,4	IVS11+1G>C	1	0,7	p.Y414H	1	0,7
						Toplam	144^a	100

n*: bu alt grupta saptanan birbirinden farklı toplam allel sayısını ifade eder. 4 vakada ikinci allel saptanmamıştır. Vaka sayısı 74, bilinen allel sayısı 144'tür.

Tablo 4-31: Son tanısı HPKU (n=74) olan vakaların genotip dağılımı

Genotip (n*=45)	Sayı	%	Genotip (devamı)	Sayı	%
IVS10-11G>A/p.A300S	8	10,8	p.D415N/p.L213P	1	1,4
p.L48S/p.L48S	7	9,7	p.E178G/p.E390G	1	1,4
p.E390G/p.E390G	4	5,6	p.E178G/p.R408W	1	1,4
p.Y417C/p.Y417C	4	5,6	p.E178G/p.L48S	1	1,4
p.E390G/p.L48S	3	4,2	p.E178G/p.K363Nfs*37	1	1,4
IVS10-11G>A/p.E390G	2	2,8	p.E221G/p.E221G	1	1,4
IVS10-11G>A/p.P211T	2	2,8	p.E280A/p.E390G	1	1,4
p.E390G/p.R408W	2	2,8	p.E390G/p.L213P	1	1,4
p.P366H/p.P366H	2	2,8	p.E390G/p.P281L	1	1,4
IVS2-13T>G/-	2	0 ^a	p.E390G/p.R252Q	1	1,4
IVS10-11G>A/p.A403V	1	1,4	p.E390G/p.R261Q	1	1,4
IVS10-11G>A/p.R241C	1	1,4	p.L347F/p.Y414H	1	1,4
IVS10-11G>A/p.T372S	1	1,4	p.L424S/p.L424S	1	1,4
IVS11+1G>C/p.D394H	1	1,4	p.L430P/p.R408W	1	1,4
IVS4+5G>T/p.L48S	1	1,4	p.L48S/p.P366H	1	1,4
p.A300S/p.L347F	1	1,4	p.L48S/p.Y417C	1	1,4
p.A300S/p.L430P	1	1,4	p.P211T/p.Y356D	1	1,4
p.A300S/p.L48S	1	1,4	p.P211T/p.R261X	1	1,4
p.A300S/p.R261Q	1	1,4	p.P281L/p.R241C	1	1,4
p.A300S/p.R155H	1	1,4	p.R241H/p.R241H	1	1,4
p.A434D/p.E390G	1	1,4	p.R408W/p.T372S	1	1,4
p.A90Cfs*12/p.P366H	1	1,4	p.E221G/p.I224T	1	1,4
p.D338Y/p.D338Y	1	1,4	p.E390G/-	1	0 ^a
p.D415N/p.R261X	1	1,4	p.L213P/-	1	0 ^a
			Toplam	74	100

n*: bu alt grupta saptanan birbirinden farklı toplam genotip sayısını ifade eder. İkinci alleli saptanmayanlar dahil edilmedi.

a: ikinci alleli saptanmayan vakalar yüzde hesabına dahil edilmedi.

Son tanısı OPKU olanların allel ve genotip dağılımı Tablo 4-32’de verilmiştir.

Tablo 4-32: Son tanısı OPKU (n=18) olanların allel ve genotip dağılımı

Allel (n*=18)	Sayı	%	Genotip (n*=14)	Sayı	%
p.L48S	6	17,6	p.E390G/p.R261Q	2	11,1
p.E390G	4	11,8	p.L48S/p.R241H	2	11,1
IVS10-11G>A	3	8,8	IVS10-11G>A/p.A300S	1	5,6
p.A300S	3	8,8	IVS10-11G>A/p.P211T	1	5,6
p.R241C	2	5,9	IVS10-11G>A/p.T372S	1	5,6
p.R241H	2	5,9	IVS11+1G>C/p.P366H	1	5,6
p.R261Q	2	5,9	IVS4+1G>A/p.E390G	1	5,6
p.T372S	2	5,9	p.A104D/p.L48S	1	5,6
IVS11+1G>C	1	2,9	p.A300S/p.Y356D	1	5,6
IVS4+1G>A	1	2,9	p.A300S/p.R252W	1	5,6
p.A104D	1	2,9	p.E390G/p.L333F	1	5,6
p.E178G	1	2,9	p.L48S/p.L48S	1	5,6
p.F55Lfs*6	1	2,9	p.L48S/p.T372S	1	5,6
p.L333F	1	2,9	p.R241C/p.R241C	1	5,6
p.P211T	1	2,9	p.E178G/-	1	0 ^a
p.P366H	1	2,9	p.F55Lfs*6/-	1	0 ^a
p.Y356D	1	2,9			
p.R252W	1	2,9			
Toplam	34	100	Toplam	18	100

n*: bu alt grupta saptanan birbirinden farklı toplam allel ve genotip sayısını ifade eder. İkinci alleli saptanmayanlar dahil edilmedi.

a: ikinci alleli saptanmayan vakalar yüzde hesabına dahil edilmedi.

PKU:fenilketonüri. Son tanısı OPKU olan vakası sayısı 18'dir.

Son tanısı KPKU olanların allel ve genotip dağılımı Tablo 4-33'te verilmiştir.

Tablo 4-33: Son tanısı KPKU olanların allel ve genotip dağılımı

Allel (n*=6)	Sayı	%	Genotip (n*=4)	Sayı	%
IVS10-11G>A	3	27,3	p.A300S/p.L48S	1	25,0
p.R241C	2	18,2	p.R241C/p.R241C	1	25,0
p.R261Q	2	18,2	p.R261Q/p.R261Q	1	25,0
p.Y417C	2	18,2	p.Y417C/p.Y417C	1	25,0
p.A300S	1	9,1	IVS10-11G>A/ -	3	0 ^a
p.L48S	1	9,1			
Toplam	11	100	Toplam	7	100

n*: bu alt grupta saptanan birbirinden farklı toplam allel ve genotip sayısını ifade eder. İkinci alleli saptanmayanlar dahil edilmedi.

a: ikinci alleli saptanmayan vakalar yüzde hesabına dahil edilmedi.

37 allelin APV, 18 allelin ise rezidüel enzim aktivitesi (RA) hesaplanmış olarak BioPKU veritabanından bulundu ve Tablo 4-34'te listelendi.

Tablo 4-34: Alleller için hesaplanmış APV ve rezidüel enzim aktivitesi

Allel	APV	RA (%)	Allel	APV	RA (%)	Allel	APV	RA (%)
IVS10-11G>A	0	null	p.E221G	10	b.d.	p.P366H	9	b.d.
IVS11+1G>C	0	null	p.E280A	0	15	p.R155H	9,3	44
IVS2-13T>G	0	null	p.E390G	6,8	62	p.R241C	6	57
IVS4+1G>A	0	null	p.F55Lfs*6	0	null	p.R241H	5,3	23
IVS4+5G>T	0	null	p.I224T	0	b.d.	p.R252Q	0	3
p.A104D	2,7	27	p.K363Nfs*37	0	null	p.R252W	0	15
p.A300S	9,2	65	p.L213P	1,1	b.d.	p.R261Q	1,7	44
p.A403V	9,3	66	p.L333F	5	7	p.R261X	0	null
p.A434D	3	9	p.L347F	b.d.	b.d.	p.R408W	0	null
p.A90Cfs*12	0	null	p.L424S	b.d.	b.d.	p.T372S	8,5	b.d.
p.D338Y	5,4	b.d.	p.L430P	5	b.d.	p.Y356D	b.d.	b.d.
p.D394H	10	b.d.	p.L48S	2,1	39	p.Y414H	b.d.	b.d.
p.D415N	10	72	p.P211T	9,7	72	p.Y417C	b.d.	76
p.E178G	7,4	39	p.P281L	0	null			

APV: Allelik fenotip değeri. Her allel için hesaplanmış APV, BIOPKU (<http://www.biopku.org/pah/home.asp>)'da sağlanmaktadır.

RA: Rezidüel enzim aktivitesi. Her mutant protein için *in vitro* rezidüel PAH aktivitesi, hesaplanmış olarak BIOPKU'da

(<http://www.biopku.org/pah/home.asp>) sağlanmaktadır.

b.d.: belirli değil. null: PAH enzim aktivitesi<3 olan ya da frame-shift, splice-site ve/veya nonsense mutasyona sahip PAH alleli.

Genotiplerin hesaplanmış APV ve RA değerleri kullanılarak belirlenen ortalama enzim aktivitesi ve GPV ile bunlara dayalı fenotip tahminleri, kliniğimizde gözlenen Başvuru tanı-son tanı, BH4 yükleme testi sonucu, BioPKU'da kayıtlı vakaların fenotip yüzdeleri ile birlikte Tablo 4-35'te verilmiştir.

Tablo 4-35: Genotip, klinik ve tahmini fenotiplerin dağılımı

Genotip	Vaka Sayısı	Rezidüel aktivite ^b	Ortalama aktivite ^c	Enzim aktivitesine göre tahmini fenotip ^d	GPV ^e	GPV'ye göre tahmini fenotip ^f	BioPKU fenotip kaydı ^a			Vaka Sayısı	BH4 yanıtı ^g		Başvuru tanısı		Klinik son tanısı*		
							KPKU %	HPKU %	HHPA %		Yanıtlı	Yanıtızsız	HHPA <360	HHPA ≥360	HPKU	OPKU	KPKU
IVS10-11G>A/ p.A300S	9	null/65	32,5	HPKU-KPKU	9,2	HHPA	0	1,6	98,4	61	5		7	2	8	1	
p.L48S/ p.L48S	8	39/39	39	HPKU	2,1	KPKU	35,9	63,1	1,0	103	5	1	6	2	7	1	
p.Y417C/ p.Y417C	5	76/76	76	HHPA	b.d.	b.d.	50,0	25,0	25,0	4	3	2		5	4		1
p.E390G/ p.E390G	4	62/62	62	HHPA	6,8	HHPA	0	25,9	74,1	27	2		4		4		
IVS10-11G>A/ p.P211T	3	null/72	36	HPKU	9,7	HHPA	0	0	100,0	16	1	2		3	2	1	
IVS10-11G>A/ -	3	null/-	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.					2		1	2			3
p.E390G/ p.L48S	3	62/39	50,5	HHPA	6,8	HHPA	0	12,5	87,5	8	2		2	1	3		
p.E390G/ p.R261Q	3	62/44	53	HHPA	6,8	HHPA	0	40,9	59,1	22	2	1	2	1	1	2	
IVS10-11G>A/ p.E390G	2	null/62	31	HPKU-KPKU	6,8	HHPA	0	65,0	35,0	20	1	1		2	2		
IVS10-11G>A/ p.T372S	2	null/b.d.	b.d.	b.d.	8,5	HHPA	0	66,7	33,3	3	2			2	1	1	
IVS2-13T>G/ -	2	null/-	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.					1		2		2		
p.A300S/ p.L48S	2	65/39	52	HHPA	9,2	HHPA	0	5,0	95,0	20	2		2		1		1
p.E390G/ p.R408W	2	62/null	31	HPKU-KPKU	6,8	HHPA	0	65,1	34,9	86	1		1	1	2		
p.L48S/ p.R241H	2	39/23	31	HPKU-KPKU	5,3	HPKU	0	50,0	50,0	2	1	1		2		2	
p.P366H/ p.P366H	2	b.d./b.d.	b.d.	b.d.	9,0	HHPA	50,0	0	50,0	2	1		2		2		
p.R241C/ p.R241C	2	57/57	57	HHPA	6,0	HPKU	0	33,3	66,7	57	1	1	1	1		1	1
IVS10-11G>A/ p.A403V	1	null/66	33	HPKU	9,3	HHPA	0	15,4	84,6	46		1	1		1		

Genotip	Vaka Sayısı	Rezidüel aktivite ^b	Ortalama aktivite ^c	Enzim aktivitesine göre tahmini fenotip ^d	GPV ^e	GPV'ye göre tahmini fenotip ^f	BioPKU fenotip kaydı ^a			Vaka Sayısı	BH4 yanıtlılığı		Başvuru tanısı		Klinik son tanısı*		
							KPKU %	HPKU %	HHPA %		Yanıtlı	Yanıtız	HHPA <360	HHPA ≥360	HPKU	OPKU	KPKU
IVS10-11G>A/ p.R241C	1	null/57	28,5	HPKU-KPKU	6,0	HPKU	0	87,5	12,5	8	1			1	1		
IVS11+1G>C/ p.D394H	1	null/b.d.	b.d.	b.d.	10,0	HHPA	0	0	100,0	2	1		1		1		
IVS11+1G>C/ p.P366H	1	null/b.d.	b.d.	b.d.	9,0	HHPA								1			1
IVS4+1G>A/ p.E390G	1	null/62	31	HPKU-KPKU	6,8	HHPA					1			1			1
IVS4+5G>T/ p.L48S	1	null/39	19,5	KPKU	2,1	KPKU	87,5	12,5	0	8	1			1	1		
p.A104D/ p.L48S	1	27/39	33	HPKU	2,7	KPKU					1		1				1
p.A300S/ p.L347F	1	65/b.d.	b.d.	b.d.	≥9,2	HHPA					1		1		1		
p.A300S/ p.L430P	1	65/b.d.	b.d.	b.d.	9,2	HHPA	0	0	100,0	1		1	1		1		
p.A300S/ p.R155H	1	65/44	54,5	HHPA	9,3	HHPA	0	0	100,0	3	1			1	1		
p.A300S/ p.R252W	1	65/15	40	HPKU	9,2	HHPA	0	0	100,0	4	1			1			1
p.A300S/ p.R261Q	1	65/44	54,5	HHPA	9,2	HHPA	0	0	100,0	15			1		1		
p.A300S/ p.Y356D	1	65/b.d.	b.d.	b.d.	≥9,2	HHPA					1		1				1
p.A434D/ p.E390G	1	9/62	35,5	HPKU	6,8	HHPA	0	0	100,0	1	1		1		1		
p.A90Cfs*12/ p.P366H	1	null/b.d.	b.d.	b.d.	9,0	HHPA					1			1	1		
p.D338Y/ p.D338Y	1	b.d./b.d.	b.d.	b.d.	5,4	HPKU	0	0	100,0	2	1		1		1		
p.D415N/ p.L213P	1	72/b.d.	b.d.	b.d.	10,0	HHPA						1		1	1		
p.D415N/ p.R261X	1	72/null	36	HPKU	10,0	HHPA					1			1	1		
p.E178G/ p.E390G	1	39/62	50,5	HHPA	7,4	HHPA						1	1		1		

Genotip	Vaka Sayısı	Rezidüel aktivite ^b	Ortalama aktivite ^c	Enzim aktivitesine göre tahmini fenotip ^d	GPV ^e	GPV'ye göre tahmini fenotip ^f	BioPKU fenotip kaydı ^a			Vaka Sayısı	BH4 yanıtlılığı		Başvuru tanısı		Klinik son tanısı*		
							KPKU %	HPKU %	HHPA %		Yanıtlı	Yanıtsız	HHPA <360	HHPA ≥360	HPKU	OPKU	KPKU
p.E178G/ p.K363Nfs*37	1	39/null	19,5	KPKU	7,4	HHPA					1			1	1		
p.E178G/ p.L48S	1	39/39	39	HPKU	7,4	HHPA	0	58,3	41,7	12	1			1	1		
p.E178G/ p.R408W	1	39/null	19,5	KPKU	7,4	HHPA	9,1	45,5	45,5	11	1		1		1		
p.E178G/ -	1	39/-	b.d.	b.d.	≥7,4	HHPA						1	1			1	
p.E221G/ p.E221G	1	b.d./b.d.	b.d.	b.d.	10,0	HHPA	0	0	100,0	3	1		1		1		
p.E221G/ p.I224T	1	b.d./b.d.	b.d.	b.d.	10,0	HHPA					1			1	1		
p.E280A/ p.E390G	1	15/62	38,5	HPKU	6,8	HHPA					1			1	1		
p.E390G/ p.L213P	1	62/b.d.	b.d.	b.d.	6,8	HHPA							1		1		
p.E390G/ p.L333F	1	62/b.d.	34,5	HPKU	6,8	HHPA	0	0	100,0	1			1			1	
p.E390G/ p.P281L	1	62/null	31	HPKU-KPKU	6,8	HHPA	0	88,2	11,8	17	1		1		1		
p.E390G/ p.R252Q	1	62/3	32,5	HPKU-KPKU	6,8	HHPA							1		1		
p.E390G/ -	1	62/b.d.	b.d.	b.d.	≥6,8	HHPA					1			1	1		
p.F55Lfs*6/ -	1	null/b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.					1			1		1	
p.L213P/ -	1	b.d./b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.					1		1		1		
p.L347F/ p.Y414H	1	b.d./b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.							1		1		
p.L424S/ p.L424S	1	b.d./b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.					1			1	1		
p.L430P/ p.R408W	1	b.d./null	b.d.	b.d.	5,0	HPKU	0	100,0	0	2		1		1	1		
p.L48S/ p.P366H	1	39/b.d.	b.d.	b.d.	9,0	HHPA					1		1		1		

Genotip	Vaka Sayısı	Rezidüel aktivite ^b	Ortalama aktivite ^c	Enzim aktivitesine göre tahmini fenotip ^d	GPV ^e	GPV'ye göre tahmini fenotip ^f	BioPKU fenotip kaydı ^a			Vaka Sayısı	BH4 yanıtlılığı		Başvuru tanısı		Klinik son tanı [*]		
							KPKU %	HPKU %	HHPA %		Yanıtlı	Yanıtsız	HHPA <360	HHPA ≥360	HPKU	OPKU	KPKU
p.L48S/ p.T372S	1	39/b.d.	b.d.	b.d.	8,5	HHPA					1		1			1	
p.L48S/ p.Y417C	1	39/76	57,5	HHPA	b.d.	b.d.							1			1	
p.P211T/ p.R261X	1	72/null	36	HPKU	9,7	HHPA	0	0	100,0	7		1		1	1		
p.P211T/ p.Y356D	1	72/null	b.d.	b.d.	≥9,7	HHPA					1		1			1	
p.P281L/ p.R241C	1	null/57	28,5	HPKU-KPKU	6,0	HPKU	33,3	33,3	33,3	3		1	1			1	
p.R241H/ p.R241H	1	23/23	23	KPKU	5,3	HPKU	0	72,7	27,3	11		1		1	1		
p.R261Q/ p.R261Q	1	44/44	44	HHPA-HPKU	1,7	KPKU	47,1	52,9	0	366			1				1
p.R408W/ p.T372S	1	null/b.d.	b.d.	b.d.	8,5	HHPA	0	0	100,0	5	1			1	1		
Toplam	99										60	18	55	44		18	7

*: Sınıflamada kullanılan kan Phe sınır değerleri: HHPA<360: 120–360 µmol/L, HHPA≥360:360–599 µmol/L, HPKU: 600–899 µmol/L, OPKU: 900–1199 µmol/L ve KPKU: ≥1200 µmol/L.

Başvuru tanı başvuru değerlerine göre, son tanı izlenen en yüksek kan Phe değerlerine göre belirlenmiştir. BH4 yanıtı kan Phe düzeyini ≥ %30 azaltma olarak alınmıştır.

a: BIOPKU (<http://www.biopku.org/home/biopku.asp>)'da her iki allelin bilgisi girilerek yapılan aramada kayıtlı çıkan vaka sayısı ve bildirilen fenotip yüzdeleri. Erişim tarihi: 06.10.2023

b: Her mutant protein için in vitro rezidüel PAH aktivitesi, hesaplanmış değerlerin verildiği BIOPKU (<http://www.biopku.org/pah/home.asp>)'da sağlanmaktadır.

c: Ortalama aktivite her iki allelin aktivitesinin aritmetik ortalaması alınarak hesaplanmıştır ve yabancıl tip enzimle karşılaştırıldığında eksprese edilen yüzde olarak tanımlanır.

d: İki allelin ortalama aktivitesine göre fenotip tahmininde kullanılan sınır değerler: HHPA: 52.1±8.5 HPKU: 40.2±7.6 KPKU: 21.1±7.0⁵⁸ HHPA-HPKU: aktivite değerlerinin kesiştiği aralıkta, 43.6–47.8 HPKU-KPKU: aktivite ikisinin değerlerinin arasında kalan aralıkta, 28.1–32.6

e: Her allel için hesaplanmış APV (Allelik fenotip değeri) BIOPKU (<http://www.biopku.org/pah/home.asp>)'da sağlanmaktadır. Yüksek olan APV'ye sahip varyant diğerine baskın olduğundan GPV (genotipik fenotip değeri) olarak belirlenmiştir⁵⁹.

f: GPV'ye bağlı fenotip tahmininde kullanılan sınır değerler: KPKU: 0-2.7 HPKU: 2.8-6.6 HHPA: 6.7-10.0⁵⁹

b.d.: belirli değil. null: PAH enzim aktivitesi<3 olan ya da frame-shift, splice-site ve/veya nonsense mutasyona sahip PAH alleli.

GPV, ortalama enzim aktivitesi ve BioPKU'da kayıtlı vakaların klinik dağılımına göre tahmini fenotipi HHPA olan genotiplerin son tanıları Tablo 4-36'da, Phe izlem özellikleri Tablo 4-37'de verilmiştir.

Tablo 4-36: Her üç fenotip tahmini HHPA olan genotiplerin son tanı dağılımı

Genotip	n	BioPKU fenotip kaydı					Klinik son tanı		
		OEA	GPV	HPKU (%)*	HHPA (%)*	n*	HPKU	OPKU	KPKU
p.E390G/ p.E390G	4	62	6,8	25,9	74,1	27	4		
p.E390G/ p.L48S	3	50,5	6,8	12,5	87,5	8	3		
p.E390G/ p.R261Q	3	53	6,8	40,9	59,1	22	1	2	
p.A300S/ p.L48S	2	52	9,2	5,0	95,0	20	1		1
p.A300S/ p.R155H	1	54,5	9,3	0	100,0	3	1		
p.A300S/ p.R261Q	1	54,5	9,2	0	100,0	15	1		
p.E178G/ p.E390G	1	50,5	7,4	-	-	0	1		
Toplam	15						12	2	1

OEA: ortalama enzim aktivitesi, 2 allelin hesaplanmış rezidüel enzim aktivitelerinin aritmetik ortalaması alınarak hesaplanır.

HHPA için sınır değeri 52.5 ± 8.5 'dir⁵⁸. GPV: genotipik fenotip değeri, HHPA için sınır değerler 6.7-10'dur⁵⁹.

*: Biopku veritabanında kayıtlı vakaların klinik fenotip dağılımı. *Erişim tarihi: 06.10.2023.* n= vaka sayısı

HHPA: hafif hiperfenilalaninemi HPKU: hafif fenilketonüri OPKU: orta fenilketonüri KPKU: klasik fenilketonüri.

Tablo 4-37: Her üç fenotip tahmini HHPA olan (n=15) vakaların Phe izlem özellikleri

	Başvuru				İlk ≥ 360 Phe*	En yüksek Phe				En yüksek Phe/Tyr	Geçiş öncesi izlem				Geçiş yaşı (ay)	Son tanı yaşı (ay)
	Yaş (gün)	Phe*	Tyr*	Phe/Tyr		Phe*	Tyr*	Phe/Tyr	Yaş (ay)		≥ 360 Phe sayısı	Phe tetkiki sayısı	≥ 360 Phe oranı (%)	Phe tetkik sıklığı		
Ort.	35	283	72	4,4	457	779	67	12,0	27	15,8	7,0	25,9	29,5	1,4	20,7	27,8
SS	25	107	23	2,7	80	227	20	4,2	27	6,3	4,4	13,5	14,2	0,7	11,9	26,3
Ortanca	24	249	72	3,4	444	702	70	11,2	19	12,5	6,0	23,0	25,0	1,5	20,0	20,0
Min.	14	160	35	2,0	361	615	36	7,1	3	9,9	2,0	8,0	11,6	0,5	4,5	4,5
Mak.	94	487	133	12,0	624	1351	99	21,3	113	28,0	18,0	47,0	53,3	2,6	45,0	113,0
n	15	15	14	14	14	14	14	14	14	14	11	11	11	11	15	15

* Değerler $\mu\text{mol/L}$ cinsindendir. Ort.: ortalama; SS: standart sapma; Min: en düşük değer; Mak: en yüksek değer; n: vaka sayısı; Phe: fenilalanin; Tyr: tirozin. Geçiş öncesi **izlem süresi**, başvuru anından tedavi başlangıcına kadar olan süredir (ay).

≥ 360 Phe oranı (%), ≥ 360 Phe tetkiki sayısı, toplam Phe tetkiki sayısına bölünüp 100 ile çarpılarak hesaplanmıştır. **Aylık Phe tetkiki sayısı**, toplam Phe tetkiki sayısı izlem süresine bölünerek hesaplanmıştır. ≥ 600 kan Phe değerinin saptanması sonucu tedavinin başlandığı yaş klinik **geçiş yaşı**, en yüksek kan Phe düzeyinin izlendiği yaş **son tanı yaşı** olarak kaydedilmiştir.

GPV'ye göre fenotip tahmini yapılan vakalar buna göre gruplandırılmış tahmini fenotipi HHPA olan vakaların ($n=64$) APV ve son tanı dağılımları Tablo 4-38'de verilmiştir.

Tablo 4-38: GPV'ye göre fenotipi HHPA olan genotiplerin APV ve son tanı dağılımı

Allel-1	Allel-2	n	APV-1	APV-2	GPV	Son tanı				
						HPKU	O. PKU	KPKU		
p.A300S	IVS10-11G>A	9	9,2	HHPA	0	KPKU	9,2	8	1	
p.E390G	p.L48S	3	6,8	HHPA	2,1	KPKU	6,8	3		
p.E390G	p.R261Q	3	6,8	HHPA	1,7	KPKU	6,8	1	2	
p.P211T	IVS10-11G>A	3	9,7	HHPA	0	KPKU	9,7	2	1	
p.A300S	p.L48S	2	9,2	HHPA	2,1	KPKU	9,2	1		1
p.E390G	IVS10-11G>A	2	6,8	HHPA	0	KPKU	6,8	2		
p.E390G	p.R408W	2	6,8	HHPA	0	KPKU	6,8	2		
p.T372S	IVS10-11G>A	2	8,5	HHPA	0	KPKU	8,5	1	1	
p.A300S	p.R252W	1	9,2	HHPA	0	KPKU	9,2		1	
p.A300S	p.R261Q	1	9,2	HHPA	1,7	KPKU	9,2	1		
p.A403V	IVS10-11G>A	1	9,3	HHPA	0	KPKU	9,3	1		
p.D394H	IVS11+1G>C	1	10,0	HHPA	0	KPKU	10,0	1		
p.D415N	p.L213P	1	10,0	HHPA	1,1	KPKU	10,0	1		
p.D415N	p.R261X	1	10,0	HHPA	0	KPKU	10,0	1		
p.E178G	p.K363Nfs*37	1	7,4	HHPA	0	KPKU	7,4	1		
p.E178G	p.L48S	1	7,4	HHPA	2,1	KPKU	7,4	1		
p.E178G	p.R408W	1	7,4	HHPA	0	KPKU	7,4	1		
p.E221G	p.I224T	1	10,0	HHPA	0	KPKU	10,0	1		
p.E390G	IVS4+1G>A	1	6,8	HHPA	0	KPKU	6,8		1	
p.E390G	p.E280A	1	6,8	HHPA	0	KPKU	6,8	1		
p.E390G	p.L213P	1	6,8	HHPA	1,1	KPKU	6,8	1		
p.E390G	p.P281L	1	6,8	HHPA	0	KPKU	6,8	1		
p.E390G	p.R252Q	1	6,8	HHPA	0	KPKU	6,8	1		
p.P211T	p.R261X	1	9,7	HHPA	0	KPKU	9,7	1		
p.P366H	IVS11+1G>C	1	9,0	HHPA	0	KPKU	9,0		1	
p.P366H	p.A90Cfs*12	1	9,0	HHPA	0	KPKU	9,0	1		
p.P366H	p.L48S	1	9,0	HHPA	2,1	KPKU	9,0	1		
p.T372S	p.L48S	1	8,5	HHPA	2,1	KPKU	8,5		1	
p.T372S	p.R408W	1	8,5	HHPA	0	KPKU	8,5	1		
p.A300S	p.L430P	1	9,2	HHPA	5,0	HPKU	9,2	1		
p.E390G	p.A434D	1	6,8	HHPA	3,0	HPKU	6,8	1		

p.E390G	p.L333F	1	6,8	HHPA	5,0	HPKU	6,8		1	
p.A300S	p.R155H	1	9,2	HHPA	9,3	HHPA	9,3	1		
p.E178G	p.E390G	1	7,4	HHPA	6,8	HHPA	7,4	1		
p.E221G	p.E221G	1	10,0	HHPA	10,0	HHPA	10,0	1		
p.E390G	p.E390G	4	6,8	HHPA	6,8	HHPA	6,8	4		
p.P366H	p.P366H	2	9,0	HHPA	9,0	HHPA	9,0	2		
p.A300S	p.L347F	1	9,2	HHPA	-	-	9,2	1		
p.A300S	p.Y356D	1	9,2	HHPA	-	-	9,2		1	
p.E178G	-	1	7,4	HHPA	-	-	7,4		1	
p.E390G	-	1	6,8	HHPA	-	-	6,8	1		
p.P211T	p.Y356D	1	9,7	HHPA	-	-	9,7	1		
		64	Toplam					51	12	1

Son tanı, izlemde saptanan en yüksek kan Phe değerine göre belirlenmiştir. APV: allelik fenotip değeri. GPV: genotipik fenotip değeri; ≥ 6.7 olduğunda tahmini fenotip HHPA'dır⁵⁹. n= vaka sayısı. Allel veya APV bilinmediğinde "-" konuldu. HHPA: hafif hiperfenilalaninemi. HPKU: Hafif fenilketonüri. OPKU: orta fenilketonüri. KPKU: klasik fenilketonüri.

GPV'ye göre tahmini fenotipi HPKU ($n=9$) olan vakaların APV ve son tanıları Tablo 4-39'da verilmiştir.

Tablo 4-39: GPV'ye göre fenotipi HPKU olan genotiplerin APV ve son tanıları

GPV'ye göre fenotipi HPKU olanlar (GPV: 2,8–6,6)								Son tanı		
Allel-1	Allel-2	n	APV-1		APV-2		GPV	HPKU	OPKU	KPKU
p.R241C	p.R241C	2	6,0	HPKU	6,0	HPKU	6,0		1	1
p.D338Y	p.D338Y	1	5,4	HPKU	5,4	HPKU	5,4	1		
p.R241H	p.R241H	1	5,3	HPKU	5,3	HPKU	5,3	1		
p.L48S	p.R241H	2	2,1	KPKU	5,3	HPKU	5,3		2	
IVS10-11G>A	p.R241C	1	0	KPKU	6,0	HPKU	6,0	1		
p.L430P	p.R408W	1	5,0	HPKU	0	KPKU	5,0	1		
p.P281L	p.R241C	1	0	KPKU	6,0	HPKU	6,0	1		
		9	Toplam					5 (%56)	3 (%33)	1 (%11)

Son tanı, izlemde saptanan en yüksek kan Phe değerine göre belirlenmiştir. APV: allelik fenotip değeri. GPV: genotipik fenotip değeri; ≥ 6.7 olduğunda tahmini fenotip HHPA'dır⁵⁹. n= vaka sayısı. Allel veya APV bilinmediğinde "-" konuldu. HHPA: hafif hiperfenilalaninemi. HPKU: Hafif fenilketonüri. OPKU: orta fenilketonüri. KPKU: klasik fenilketonüri.

GPV'ye göre tahmini fenotipi KPKU ($n=11$) olan vakaların APV ve son tanıları Tablo 4-40'ta verilmiştir.

15 vakada tek allel saptanması ya da BioPKU veritabanında hesaplanmış APV değerlerinin olmaması sebebiyle GPV ve dolayısıyla GPV'ye göre tahmini fenotip belirlenememiştir.

Tablo 4-40: GPV'ye göre fenotipi KPKU olan genotiplerin (n=11) APV ve son tanıları

GPV'ye göre fenotipi KPKU olanlar (GPV: 0–2,7)								Son tanı		
Allel-1	Allel-2	n	APV-1		APV-2		GPV	HPKU	O.PKU	KPKU
IVS4+5G>T	p.L48S	1	0	KPKU	2,1	KPKU	2,1	1		
p.A104D	p.L48S	1	2,7	KPKU	2,1	KPKU	2,7		1	
p.L48S	p.L48S	8	2,1	KPKU	2,1	KPKU	2,1	7	1	
p.R261Q	p.R261Q	1	1,7	KPKU	1,7	KPKU	1,7			1
11			Toplam					8 (%73)	2 (%18)	1 (%9)

Son tanı, izlemde saptanan en yüksek kan Phe değerine göre belirlenmiştir. APV: allelik fenotip değeri. GPV: genotipik fenotip değeri; ≥ 6.7 olduğunda tahmini fenotip HHPA'dır⁵⁹. n= vaka sayısı. Allel veya APV bilinmediğinde "-" konuldu. HHPA: hafif hiperfenilalaninemi. HPKU: Hafif fenilketonüri. OPKU: orta fenilketonüri. KPKU: klasik fenilketonüri.

GPV'ye göre fenotip tahmini HHPA iken enzim aktivitesine göre HPKU-KPKU olan genotiplerin son tanıları Tablo 4-41'de verilmiştir.

Tablo 4-41: Tahmini fenotipi GPV'ye göre HHPA, ortalama EA'ya göre HPKU-KPKU olanların son tanıları

Genotip	n	OEA	GPV	BioPKU ^a				Son tanı ^a	
				KPKU (%)	HPKU (%)	HHPA (%)	n	HPKU	OPKU
IVS10-11G>A/ p.A300S	9	32,5	9,2	0	1,6	98,4	61	8	1
IVS10-11G>A/ p.E390G	2	31,0	6,8	0	65,0	35,0	20	2	
p.E390G/ p.R408W	2	31,0	6,8	0	65,1	34,9	86	2	
IVS4+1G>A/ p.E390G	1	31,0	6,8	-	-	-	0		1
p.E178G/ p.K363Nfs*37	1	19,5	7,4	-	-	-	0	1	
p.E178G/ p.R408W	1	19,5	7,4	9,1	45,5	45,5	11	1	
p.E390G/ p.P281L	1	31,0	6,8	0	88,2	11,8	17	1	
p.E390G/ p.R252Q	1	32,5	6,8	-	-	-	0	1	
Toplam	18							16	2

OEA: ortalama enzim aktivitesi, 2 allelin hesaplanmış rezidüel enzim aktivitelerinin aritmetik ortalaması alınarak hesaplanır. Sınır değerler: HHPA= %52.5±8.5, HPKU= %40.2±7.6, KPKU= %21.1±7.0⁵⁸. GPV: genotipik fenotip değeri, HHPA için sınır değerler 6.7-10'dur⁵⁹. HHPA: hafif hiperfenilalaninemi, HPKU: hafif fenilketonüri OPKU: orta fenilketonüri KPKU: klasik fenilketonüri. n= vaka sayısı
^a: Son tanı için sınır değerler: HPKU=600-899 $\mu\text{mol/L}$, OPKU=900-1199 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. ^e: Erişim tarihi: 06.10.2023

GPV'ye göre tahmini fenotipi HHPA olup düşük olan APV değeri KPKU aralığında olan genotipler (n=47) Tablo 4-38'ten seçilerek Phe izlemi ile ilgili bazı özellikleri incelendi, Tablo 4-42'te verildi. Bu grupta olan IVS10-11A>G/p.A300S

genotipi çalışma grubunda en sık bulunan genotip ($n=9$) olduğundan bu alt grubun Phe izlem özellikleri ayrı bir tablo olarak Tablo 4-43'te verilmiştir.

Tablo 4-42: Tahmini fenotipi GPV'ye göre HHPA olup düşük olan APV'si KPKU fenotipinde olan vakaların Phe izlemindeki bazı özellikler

	Başvuru				ilk ≥ 360 Phe*	En yüksek Phe				En yüksek Phe/Tyr	Geçiş öncesi izlem					Geçiş yaşı (ay)
	Yaş (gün)	Phe*	Tyr*	Phe/Tyr		Phe*	Tyr*	Phe/Tyr	Yaş (ay)		≥ 360 Phe sayısı	Phe tetkik sayısı	izlem süresi (ay)	≥ 360 Phe oranı (%)	Phe tetkik sıklığı	
n	47	47	40	40	45	46	39	39	45	43	30	30	30	30	30	47
Ort.	17	359,0	81	4,9	474,2	772,4	80	11,3	27	14,6	8,6	23,6	13,5	47,0	2,3	13,9
SS	19	120,0	35	2,3	95,1	163,9	38	5,9	30,6	6,6	5,4	15,5	9,8	27,3	1,6	10,3
Ortanca	12	360,0	74	4,4	467,0	734,0	77	9,8	17	12,6	8,0	18,5	11,5	39,6	2,0	11,0
Min.	0,5	73,0	25	1,7	361,0	607,0	30	3,6	0,5	7	1,0	2,0	0,3	2,9	0,5	0,5
Mak.	127	573,0	162	11,8	903,0	1351,0	244	34,3	132	34,3	26,0	70,0	44,5	100	8,0	45,0

*Değerler $\mu\text{mol/L}$ cinsindendir. Ort.: ortalama; SS: standart sapma; Min: en düşük değer; Mak: en yüksek değer; n: vaka sayısı; Phe: fenilalanin; Tyr: tirozin. Geçiş öncesi **izlem süresi**, başvuru anından tedavi başlangıcına kadar olan süredir (ay). **≥ 360 Phe oranı (%)**, ≥ 360 Phe tetkiki sayısı, toplam Phe tetkiki sayısına bölünüp 100 ile çarpılarak hesaplanmıştır. **Aylık Phe tetkiki sayısı**, toplam Phe tetkik sayısı izlem süresine bölünerek hesaplanmıştır. ≥ 600 kan Phe değerinin saptanması sonucu tedavinin başladığı yaş klinik **geçiş yaşı** olarak kaydedilmiştir.

Tablo 4-43: IVS10-11G>A/p.A300S genotipindeki ($n=9$) vakaların Phe izlem özellikleri

	Başvuru				ilk ≥ 360 Phe ^a	En yüksek Phe				En yüksek Phe/Tyr	Geçiş öncesi izlem					Geçiş yaşı (ay)
	Yaş (gün)	Phe*	Tyr*	Phe/Tyr		Phe*	Tyr*	Phe/Tyr	Yaş (ay)		≥ 360 Phe sayısı	Phe tetkik sayısı	izlem süresi (ay)	≥ 360 Phe oranı (%)	Phe tetkik sıklığı	
n	9	9	7	7	9	9	7	7	9	8	6	6	6	6	6	9
Ort.	38,8	268,9	81	3,1	510,7	738,1	69,3	12,6	25,5	13,1	6,5	36,5	18,3	22,6	2,1	14,9
SS	54,1	158,7	45,1	1	157,2	89,4	30,6	5,8	24,3	4,7	4,0	19,3	10,0	22,5	0,6	10,0
Ortanca	14,0	198	70	3	469	734	54	15	14,5	13,9	7,0	35,0	18,0	15,3	2,0	12,0
Min.	8,0	73	25	1,8	388	644	38,4	5,6	6,5	7,7	1,0	18,0	6,0	2,9	1,5	2,0
Mak.	164,0	546	153	4,6	903	903	115	19,1	83,5	19,1	12,0	70,0	31,5	66,7	3,0	32,0

* Değerler $\mu\text{mol/L}$ cinsindendir. Ort.: ortalama; SS: standart sapma; Min: en düşük değer; Mak: en yüksek değer; n: vaka sayısı; Phe: fenilalanin; Tyr: tirozin. Geçiş öncesi **izlem süresi**, başvuru anından tedavi başlangıcına kadar olan süredir (ay). **≥ 360 Phe oranı (%)**, ≥ 360 Phe tetkiki sayısı, toplam Phe tetkiki sayısına bölünüp 100 ile çarpılarak; **aylık Phe tetkiki sayısı** ise toplam Phe tetkik sayısı izlem süresine bölünerek hesaplanmıştır. ≥ 600 kan Phe değerinin saptanması sonucu tedavinin başladığı yaş klinik **geçiş yaşı** olarak kaydedilmiştir.

Bu genotipteki 9 vakanın güncel tedavilerine bakıldığında 2'sinin serbest beslendiği ve tedavi gereksiniminin ortadan kalktığı; 2 vakanın sadece BH₄ ile, 1 vakanın sadece PKU formula ile, 2 vakanın vejetaryen beslenme ve 2 vakanın da Phe-kısıtlı diyet eşliğinde PKU formula ile tedavisinin devam ettiği görüldü.

Klinik fenotip değişimi gözlenen vakalardan tedavi başlangıcında HPKU aralığında olan vakalardan bazılarının ($n=14$) tekrar üst gruba geçiş yaptığı ve son tanılarının OPKU ya da KPKU olduğu gözlemlendi. İki kere klinik fenotip değişimi gözlenen bu vakaların tanı, BH₄ yanıtı, genotip, GPV'ye göre tahmini fenotip, güncel beslenme tedavisi, Phe izlem özellikleri ve geçiş öncesi döneme ait BTK₁ ve geçiş sonrası döneme ait BTK₃'teki besin tüketim özellikleri Tablo 4-44'te verilmiştir.

Tablo 4-44: İki kez üst tanı grubuna klinik değişim gözlenen vakaların (n=14) tanı, tedavi ve izlemdeki bazı özellikleri

Başvuru tanı	BH ₄ yanıtılığı	Son tanı	Genotip	GPV'ye göre fenotip tahmini	PKU tedavisinin son durumu		Vaka sayısı	Ort. ±SS	Ortanca	Min – Mak
						En yüksek Phe değeri (μmol/L)	14,0	1177,1 ±249,6	1169,5	904,0–1812,0
						Klinik fenotip değişiminden önceki Phe izlemi				
HHPA<360 (n=8)	Evet (n=4)	KPKU	p.A300S / p.L48S	HHPA	PKU formula	≥360 Phe tetkiki sayısı	13,0	9,7 ±9,0	7,0	1,0–30,0
		OPKU (n=3)	p.A300S / p.Y356D	HHPA	Phe kısıtlı diyet + PKU formula*	Toplam Phe tetkiki sayısı	13,0	18,7 ±13,1	14,0	5,0–40,0
			p.L48S / p.T372S	HHPA		İzlem süresi ^a (ay)	13,0	10,3 ±6,5	9,0	3,0–23,5
			p.A104D / p.L48S	KPKU		≥360 Phe oranı (%)	13,0	50,6 ±23,6	41,9	16,7–87,5
	Hayır (n=2)	OPKU (n=2)	p.E178G / -	-		Aylık phe tetkiki sayısı (.../ay)	13,0	2,0 ±1,0	2,0	0,6–3,6
			p.E390G / p.R261Q	HHPA	V+P	BTK Verileri				
	Test Ø (n=2)	KPKU (n=2)	IVS10-11G>A / -	-	Phe kısıtlı diyet + PKU formula	Yaş (ay) BTK _Ø	6,0	11,9 ±6,4	10,5	5,5–24,0
			p.R261Q / p.R261Q	KPKU		BTK _S	14,0	63,6 ±41,5	60,0	11–136,0
HHPA≥360 (n=6)	Evet (n=4)	KPKU	IVS10-11G>A / -	-	V+P	E / RDA _(E) (%) BTK _Ø	6,0	70,1 ±31,8	61,8	33,5–122,6
		OPKU (n=3)	IVS10-11G>A / p.T372S	HHPA		BTK _S	14,0	84,9 ±26,6	81,8	53,3–134,3
			p.E390G / p.R261Q	HHPA	*	P / RDA _(P) (%) BTK _Ø	6,0	160,8 ±92,0	171,7	19,4–269,3
			p.F55Lfs*6 / -	-	V+P+B	BTK _S	14,0	140,4 ±40,1	130,9	83,3–203,6
	Hayır (n=2)	KPKU (n=2)	p.Y417C / p.Y417C	-	Serbest	Doğal P / toplam P (%) BTK _S	14,0	62,1 ±25,0	57,1	25,0–100,0
			p.R241C / p.R241C	HPKU	V	Doğal P / RDA _(P) (%) BTK _S	14,0	81,6 ±26,6	85,4	42,8–133,2

n: vaka sayısı. HHPA: hafif hiperfenilalaninemi HPKU: hafif fenilketonüri KPKU: klasik fenilketonüri. OPKU: orta fenilketonüri. Phe: fenilalanin. Test Ø: BH₄ yanıtılığı test edilmemiş. Ort: ortalama SS.: standart sapma Min: en düşük değer. Mak: en yüksek değer. Klinik fenotip değişiminden önceki (geçiş) **izlem süresi**, başvuru anından tedavi başlangıcına kadar olan süredir (ay). **≥360 Phe oranı (%)**, ≥360 Phe tetkiki sayısı, toplam Phe tetkiki sayısına bölünüp 100 ile çarpılarak; **aylık Phe tetkiki sayısı** ise toplam Phe tetkiki sayısı izlem süresine bölünerek hesaplanmıştır. ≥600 kan Phe değerinin saptanması sonucu tedavinin başlandığı yaş klinik **geçiş yaşı** olarak kaydedilmiştir. **RDA_(P)** ve **RDA_(E)**: RDA'nın yaşa ve cinsiyete göre önerdiği sırasıyla protein ve enerji alım miktarı (boya göre düzeltme yapılmıştır). **E/RDA_(E)**: toplam alınan enerji/RDA'nın önerdiği enerji*100. **P/RDA_(P)**: toplam alınan protein/RDA'nın önerdiği protein*100. **Doğal P / toplam P (%)**: (toplam alınan protein–PKU formuladan alınan protein) / toplam alınan protein*100. **Doğal P / RDA_(P) (%)**: (toplam alınan protein–PKU formuladan alınan protein) / RDA'nın önerdiği protein*100. **BTK_Ø**: tedavi almazken hesaplanan besin tüketim kaydı, **BTK_S**: tedavi başlangıcından sonraki besin tüketim kaydıdır. **V**: vejetaryen beslenme **P**: PKU formula **B**: tetrahidrobiopterin tedavisi * : Phe kısıtlı diyet+PKU

5. TARTIŞMA

HHPA'dan PKU'ya geçen 99 vakanın değerlendirildiği bu çalışmada başlangıç Phe düzeyine göre başvuru tanısı HHPA<360 olan 55 vakadan %43,4'ünün ($n=43$) HPKU, %9,1'inin ($n=9$) OPKU, %3,0'ünün ($n=3$) ise KPKU'ya geçtiği; başvuru tanısı HHPA $\geq$ 360 44 vakadan %31,0'ünün ($n=31$) HPKU'ya, %9,0'unun ($n=9$) OPKU'ya, %4,0'ünün ($n=4$) ise KPKU'ya geçtiği görüldü.

HPA'da vakaların ait oldukları klinik sınıfın değişmesi ile ilgili yayınlar oldukça sınırlı olsa da bu vakaların başlangıç kan Phe değerlerine göre HHPA olarak tanı almasını yanlış negatiflik olarak değerlendiren yayınlar^{54,55} olduğu gibi HHPA vakalarından bazılarının tedavi gerektiren düzeylere geçebileceğini kabul eden yayınlar⁵⁶ da vardır. Viall ve ark.'ın çalışmasında 22 HHPA vakasının %31,8'inde ($n=7$) izlemde tedavi gereksinimi saptanmıştır⁵⁶.

Kliniğimizde yürütülen HHPA vakalarının izlendiği bir önceki çalışmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu için vakalar başlangıç kan Phe değerlerine göre "HHPA100–179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2"; HHPA180–359 ve HHPA360–599 olarak üç gruba ayrılmış, saptanan en yüksek Phe, tedavi sınırını geçmese bile toplam vakaların %57,2'sinin ($n=147$) en az bir üst gruba geçtiği görülmüştür. Tedavi sınırı $\geq$ 600 μ mol/L kabul edildiğinde %9,3 ($n=24$); $\geq$ 360 μ mol/L kabul edildiğinde ise %20 ($n=52$) vakanın tedavi gereksinimi olacağı bildirilmiştir⁵⁷. Fenilalanin toleransının değerlendirilmesi ile ilgili kliniğimizde yürütülmüş diğer bir çalışmada 4 farklı genotipe sahip 30 vakadan %26,7'sinin ($n=8$) HHPA'dan HPKU'ya geçtiği saptanmıştır⁶⁰.

Çalışmamıza katılan vakalardan %51,5'i ($n=51$) kız, %48,5'i ($n=48$) erkekti. Vaka grubunda cinsiyete göre anlamlı fark yoktu. Güncel yaşları 2,2–25,8 yaş arasında değişen vakaların ortalama yaşları $12,1 \pm 5,7$ saptandı. Klinik fenotipte bu yaşlardan sonra anlamlı değişiklik olmayacağı düşünüldü.

%73,7 ($n=73$) vakanın ebeveynleri arasında akrabalık yokken, %26,3 ($n=26$) vakada en sık (%13,1; $n=13$) birinci derece kuzen evliliği olmak üzere 1°–3° akraba evliliği mevcuttu. Ülkemizde yapılan yakın zamanlı çalışmalarda ebeveynler arasında akrabalık bulunma sıklığı %44 ($n=129$)⁶¹, %28,7 ($n=31$)⁶², %35,4 ($n=35$)⁶³; birinci derece kuzen evliliği sıklığı %19,8 ($n=58$), %17,6 ($n=19$), %20,2 ($n=20$) rapor edilmiştir. 1990'da Hacettepe Üniversitesi'nin yaptığı bir çalışmada PKU'da ebeveynler

arasındaki akrabalık oranı %72, 1991'deki başka bir çalışmada birinci derece kuzen evliliği oranı %52,4⁶¹; Toktaş ve ark.'ın çalışmasında ebeveynler arasında akrabalık oranı PKU için %65,2 (n=15) ve HHPA için %48,7 (n=55) rapor edilmiştir⁶⁴. Seçilmiş vaka grubumuzda, klasik PKU vakalarından daha düşük oranda ve HHPA vakalarında görülene daha yakın akrabalık oranı görülmesi beklenen bir durumdur.

Ailesinde HPA ve/veya nöromotor gerilik öyküsü olmayan vakaların oranı %74,7 (n=74) idi. Aile öyküsü pozitif olan 25 (%25,3) vakanın 17'inde (%17,2) HHPA'dan PKU'ya geçen kardeşin olması dikkat çekiciydi. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ailede benzer vaka bulunması sıklığı %20,4 (n=22)⁶¹, %6,1 (n=6)⁶², %13,3⁶³; Toktaş ve ark.'ın çalışmasında aynı tanıya sahip kardeş ve/veya akrabanın bulunması PKU için %52 (n=13), HHPA için %23,2 (n=26) olarak rapor edilmiştir⁶⁴. Akrabalık öyküsüne benzer şekilde, vaka grubumuzda kardeşte/kardeşlerde benzer hastalık öyküsünün klasik PKU vakalarından daha düşük oranda ve HHPA vakalarında görülene daha yakın oranda görülmesi beklenen bir durumdur.

Vakaların yenidoğan taraması için sırasıyla ortalama $4,8 \pm 10,0$ ve $17,1 \pm 18,2$ günde olmak üzere 1. kanlarının 0–67. günlerde, 2. kanlarının 3–90. günlerde alındığı; kan Phe düzeylerinin ise sırasıyla ortalama $5,1 \pm 2,0$ ve $5,9 \pm 2,3$ mg/dl olmak üzere 1. tarama kanı için 2,2–11,4 mg/dl, ikinci tarama kanı için 2,3–10,3 mg/dl arasında değiştiği görüldü.

Başvuru kan Phe düzeylerine yöntem ayırt etmeden baktığımızda 73–581 $\mu\text{mol/L}$ arasında değiştiği ve ortalama $342,3 \pm 125,1$ $\mu\text{mol/L}$ olduğu; başvuruda Tyr değeri çalışılan 85 vakanın 1,4–13,0 arasında değişen Phe/Tyr oranının ortalama $5,0 \pm 2,4$ olduğu bulundu. Çalışmamızda kontrol grubu olmadığı için başlangıç değerlerinde öngördürücü ya da istatistiksel olarak anlamlı değerlerin olup olmadığına bakılamadı ancak değerlerin geniş bir aralıkta dağılım gösterdiği görüldü. Viall ve ark.'ın çalışmasında başlangıç Phe değerleri ile sonradan izlemde saptanan tedavi gereksinimi arasında öngördürücü ve anlamlı ilişki kurulamamıştır⁵⁶. Viall ve ark.'ın çalışmasında toplamda 22 HHPA ve geçiş yaptığı saptanan 7 vakanın olduğu göz önünde bulundurulursa daha büyük vaka sayısı ile yapılacak bir çalışmada başvuru değerleri ile PKU'ya geçiş arasında anlamlı ve/veya öngördürücü ilişkinin olup olmadığını daha güçlü ve kesin şekilde söylemek mümkün olacaktır.

BH4 yükleme testi yapılmış olan 78 vaka vardı. Bunlardan son tanısı KPKU olan 5 (%5,1) vakadan 2'sinin BH4'e yanıtızsız, 3'ünün yanıtı olduğu görüldü. Başvuru

tanısı HHPA<360'tan KPKU'ya geçen 1 vaka BH4'e yanıtliydi. Son tanısı OPKU olan 14 (%14,1) vakadan 4'ü BH4'e yanıtızsız, 10'u yanıtliydi ve başvuru tanı dağılımları eşitti. BH4'e yanıtli olup HPKU'ya geçen 48 vakanın başvuru tanı dağılımları eşit bulundu; BH4'e yanıtızsız olup HPKU'ya geçen 11 vakadan 5'i HHPA<360, 6'sı HHPA≥360 başvuru tanı grubundandı. Vaka grubunun neredeyse yarısını HPKU'ya geçiş yapan BH4'e yanıtli vakaların oluşturduğu, son tanısı KPKU olanlar hariç başvuru tanısı ve/veya BH4 yanıtlılık durumunun aynı ya da benzer olduğu görüldü. Tao ve ark.'ın yaptıkları genotip ve BH4 yanıtlılığı çalışmasında HHPA vakaları arasında BH4'e yanıtızsız 2 vaka bildirilmiştir⁶⁵. Bahsi geçen çalışmada BH4 yanıtlılığı bilinen PKU tanılı 136 vaka rapor edilmiş; BH4'e yanıtli 27 vakadan %85,2'sinin (n=23) HPKU, %14,8'inin (n=4) KPKU; BH4'e yanıtızsız 109 vakadan %82,9'unun (n=92) KPKU, %15,3'ünün (n=17) HPKU olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda son tanı gruplarını HPKU ve KPKU olarak ikiye ayırdığımızda BH4'e yanıtli 61 vakadan %95'i (n=58) HPKU, %5'i (n=3) KPKU iken BH4'e yanıtızsız 17 vakadan %88,2'si (n=15) HPKU, %11,8'i (n=2) KPKU saptanarak her iki grupta belirgin HPKU baskınlığı olması ile Tao ve ark.'ın çalışmasından farklı bulundu.

Çalışma grubunda kan Phe değerinin ilk kez ≥360 µmol/L'nin üzerine yükselmesi 0,2–43,5 aylar arasında değışmekle birlikte ortalanca 2,5 ay yaşında; en yüksek kan Phe değerinin ise 0,5–179,5 aylar arasında değışmekle birlikte ortalanca 17,0 aylıkken görüldüğü saptandı. 360–903 µmol/L arasında seyreden ilk ≥360 µmol/L kan Phe değeri ortalama 470,1 ±88,3 µmol/L, 607–1812 µmol/L arasında seyreden en yüksek Phe değeri ise ortalama 814,6 ±228 µmol/L saptandı.

Phe/Tyr oranlarına baktığımızda en yüksek kan Phe'ye eşlik eden oranlar 34,3'e ulaşırken en yüksek kan Phe/Tyr oranında 41,2'ye varan değerler görölmesi en yüksek kan Phe olmadan da yüksek Phe/Tyr oranlarının görüldüğünü gösterdi.

Klinik geçiş öncesi Phe izlemine baktığımızda bazı vakalarda tedavi gerektiren kan Phe değeri gözlenmeden önce hiç ≥360 değeri izlenmediği, bazı vakalarda ise her tetkikin 360–600 arasında seyrettiği ve yakın izlemde tutulduğu görüldü. Başvurudan PKU tedavisi başlanana kadar ortalancanın 22,0 ay olarak saptandığı ve 0,2–44,5 ay arasında değışen izlem süresince çalışma grubundaki vakaların gönderdiği Phe tetkiki sayısı ortalanca ayda 2,0 olmak üzere 0,5–8,0 arasında olduğu görüldü. Gözlenen HPA kliniği bakımından özel olan bu grubun fenotip değışimi öncesi Phe izlem verileri kan Phe seyri, izlem aralığı ve bunu belirleyen özellikler bakımından vakalar arasında geniş

bir çeşitliliğin olduğunu gösterdi. Saptanan allel ve genotip çeşitliliği de göz önünde bulundurulduğunda bu beklenen bir durumdur.

PKU formula kullanımının 31 vakada, fenilalanininden kısıtlı diyetin ise 56 vakada sonlandırıldığı ve sonlandırılma yaşlarının sırasıyla ortalama $78,5 \pm 42,2$ ay ve $64,3 \pm 29,8$ ay olduğu saptandı. İzlemde ortanca 66,0 aylıkken ikinci kez PKU formula başlanan 5 vakadan 3'ünde formula kullanımının tekrar sonlandırıldığı, 3. kez başlanan 1 vakada PKU formula kullanımına hala devam edildiği görüldü. Phe kısıtlı diyetin sonlandırıldığı vakalardan izlemde tekrar phe-kısıtlı diyet başlanan 6 vakada ortanca yaş 68,5 aydı ve bunlardan phe-kısıtlı diyeti hala sürdüren 1 vaka vardı. Bu vakalar arasında ortak genotipe rastlanmadı ancak 3'ünün homozigot durumda olduğu (3/7), allel sıklığında da benzer şekilde göze çarpan bir ortaklığın olmadığı, birer vakada homozigot durumda bulunan p.A300S, p.E221G, p.R241C ve 2 vakada birleşik heterozigot durumda saptanan p.R408W allellerinin olduğu görüldü.

HHPA'dan PKU'ya geçen çalışma grubumuzun güncel beslenme tedavilerine baktığımızda halen 2'si vejetaryen, 10'u serbest beslenen toplam 12 vakada izlemde tedavi gereksiniminin ortadan kalktığını, ortalama $65,4 \pm 33,2$ ayda PKU formulanın; $51,6 \pm 24,1$ ayda Phe-kısıtlı diyetin sonlandırıldığını saptadık. Bu vakaların arasında BH4 analogu kullanmakta olanların sayısı PKU formula kesilen vakaların 8'ini, Phe-kısıtlı diyet sonlandırılan vakaların 5'ini oluşturmaktaydı. Çalışma grubunda kliniğe göre karar verilen PKU formula ya da Phe-kısıtlı diyetin sonlandırılmasında BH4 analogu kullanıyor olmanın baskın etkisi olmadığı düşünüldü.

Tedavisine yalnızca BH4 analogu ile devam eden vakalar %15,2 ($n=15$), vejetaryen vakaları da dahil edersek %17,2 ($n=17$); sadece PKU formula ile tedavisi süren vakalar %11,1 ($n=11$), vejetaryen beslenenleri de dahil edersek %26,3 ($n=26$); PKU formula ile birlikte Phe-kısıtlı diyet veya BH4 analogundan biri ile tedavisi süren %44,4 ($n=44$) vaka vardı. BH4 analogu kullanan %24,2 ($n=24$) vakadan Phe-kısıtlı diyet gereksinimi devam eden yoktu ve %43,4 ($n=43$) vakanın tek bir müdahale yöntemi ile tedavisine devam ettiği saptandı. Phe-kısıtlı diyet gereksinimi süren %37,4 ($n=37$) hasta vardı.

Hem zaman içinde vakaların güncel tedavilerinde yapıldığı saptanan düzenlemeler ve minimal müdahalelerle hedef kan Phe düzeyinin sağlanması hem de bazı vakalarda birden fazla kez kan Phe düzeyine göre üst klinik gruba geçişlerin görülmesi tedavi gereksiniminin hep aynı kalmadığını ve bu değişiklikleri ortaya

çıkaran altta yatan mekanizmaların aydınlatılması için daha ileri çalışmalara gerek olduğunu düşündürdü.

Besin tüketim kaydı analizlerini geriye dönük olarak dosya kayıtlarından değerlendirdiğimiz çalışma grubunda HHPA'dan PKU'ya geçişten önceki en az 1 BTK analizine ulaştığımız %30,3 (n=30), geçişten sonraki en az 1 BTK analizine ulaştığımız %97 (n=96) vaka vardı. PKU'ya geçiş öncesine ait iki BTK'da (BTK-1¹ ve BTK-2²) günlük enerji alımı ortalama 661¹-713² ($\pm 406^1$; $\pm 361^2$) kcal/gün arasında değişirken, günlük toplam protein alımı 21,2¹-26,2² ($\pm 13,3^1$; $\pm 17,1^2$) g/gün arasında saptandı. BTK analizi sırasında anne sütü almakta olan vakalarda anne sütü hesaplamaya dahil edilmediğinden toplam enerji alımında 71¹ kcal/gün ve 99² kcal/gün; protein alımında 1,7 g/gün¹ ve 6 g/gün² gibi düşük değerlere rastlandı. Yaşları 5,5-124 ay arasında değişen vakaların enerji ve protein alımları günlük alım önerisi (RDA) ile karşılaştırıldığında genel olarak RDA'nın önerdiğinden az (ortalama %58²-59¹; ortanca %54²-62¹) enerji alımı, RDA'nın önerdiğinden en az %50 fazla (ortalama %141¹-172²; ortanca %135¹-162²) protein alımının olduğu göze çarptı. PKU'ya geçişten sonraki BTK'larda (BTK-3, BTK-4 ve BTK-5) da benzer oranlar saptandı: enerji alımı RDA'nın önerdiğinin ortalama %76-80³ (ortanca %75-84³) kadariyken, protein alımı %150-161³ (ortanca %137-142) kadariydi. PKU'ya geçişten sonraki BTK'lara baktığımızda analiz yaşları 10-285³ ay arasında değişen BTK'larda doğal protein alımının toplam protein alımının %72-80'ini³ (ortanca %77-86³) ve doğal protein alımını günlük alım önerisiyle (RDA) karşılaştırdığımızda doğal protein alımının da ortalama %112-135³ (ortanca %90-120³) oranla genelde RDA'nın üstünde olduğu bulundu. Çalışmamızda kontrol grubu olmadığından besin tüketim kayıtları arasındaki anlamlı farklar değerlendirilemedi.

PAH geni dizi analizi yapılan 99 vakada 41 farklı allel, 55 farklı genotip tespit edildi. 9 vakada tek allel saptandı. Çalışmamızda saptanan 55 genotipin 10'u homozigot (%18,2), 45'i birleşik heterozigot saptandı (%81,2). Hillert ve ark.'ın altmışın üstünde

¹ BTK-1'de analiz edilen miktar

² BTK-2'de analiz edilen miktar

³ BTK-3, BTK-4 ve BTK-5 için hesaplananlardan en düşük ve en yüksek olan değerler yazıldı.

ülkeden 16.000'den fazla vakayı analiz ettiği çalışmada saptanan birleşik heterozigot⁴ genotipler [%94 (3446/3659)] homozigot⁵ genotiplerin [%6 (213/3659)] 15 katından fazla bulunmuştur⁴¹. Çalışmamızda vaka sayısının daha az olması ve özel bir klinik grubu içermesi sebepleriyle Hillert ve ark.'ın çalışmasındaki oran kadar keskin bir fark saptanmaması beklenen bir durumdur.

Son yıllarda ülkemizde farklı merkezlerde PAH geni mutasyon analizi yapılan çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. Bu çalışmalarda PAH genotip bilgisi tam vakalarda tespit edilen genotiplerin birleşik heterozigot⁴–homozigot⁵ olma durumuna göre dağılımları %69–%31⁶³, %77,5–%22,5⁶², %80,2–%19,8⁶¹ saptanmış, birbirine benzer şekilde birleşik heterozigot mutasyonların daha yaygın olduğu görülmüştür ancak Hillert ve ark.'ın çalışmasındaki gibi yaklaşık 15 katlık çarpıcı bir farkın izlenmemesi bahsedilen çalışma gruplarında vaka sayısının belirgin şekilde daha az olması ile ülkemizde akraba evliliğinin yaygınlığına bağlanmıştır.

Hillert ve ark.'ın çalışmasında vakaların %73'ünde birleşik heterozigot genotip, %27'sinde homozigot genotip saptanırken bizim çalışmamızda vakaların %71,1'inde birleşik heterozigot, %28,9'unda homozigot genotip; Türkiye'deki diğer merkezlerin çalışmalarında vakaların %62,6–%74,5'inde^{61–63} birleşik heterozigot, %25,5–%37,4'inde^{61–63} homozigot genotipin tespit edildiği ve benzer oranların izlendiği görüldü.

Saptadığımız varyantlar %93,9 oranla en sık yer değiştirme (substitution) mutasyonlarıydı. Az sayıda delesyon ve duplikasyonla oluşan varyantlara da rastlandı. BioPKU'ya bağlı PAHvdb'de baskın şekilde en sık görülen mutasyonların yer değiştirme ile (%80,5); ikinci ve üçüncü sıklıkta görülenlerin ise sırasıyla delesyon (%12,9) ve duplikasyonla (%2,1) olduğu ve çalışmamızda saptadığımız sonuçlarla paralel olduğu görülmüştür⁴¹. Sebep oldukları etki bakımından PAHvdb'de en sık saptanan ilk üç sıklıktaki mutasyonun yanlış anlamlı (%58,3), çerçeve kayması “frame-shift” (%13,9) ve kırılma bölgesi “splice site” (%13,1) olduğu görülürken çalışma grubumuzda varyantlar sebep oldukları etki bakımından en sık yanlış anlamlı

⁴Birleşik heterozigot genotip yüzdesi: birleşik heterozigot genotip sayısı, tespit edilen farklı genotip sayısına bölünüp 100 ile çarpılarak hesaplanmıştır.

⁵ Homozigot genotip yüzdesi: homozigot genotip sayısı, tespit edilen farklı genotip sayısına bölünüp 100 ile çarpılarak hesaplanmıştır.

(missense) (%79,3), ikinci sıklıkta non-ESS (%11,6) tipte; en az ise anlamsız (nonsense) tipte mutasyonlardı. Ait oldukları protein bölgesine bakıldığında PAHvdb'ye (%59,2) benzer şekilde katalitik bölgede olanlara en sık (%56,6) rastlandı. ⁴¹

Türkiye'deki diğer merkezlerin çalışmalarında çalışmamıza benzer şekilde %68,0 yanlış anlamlı (missense) ($n=32$), %14,8 kırılma (splice varyant) ($n=7$)⁶²; ve %71,8 ($n=23$) yanlış anlamlı, %12,5 ($n=4$) kırılma bölgesi varyantı ⁶³ mutasyonların saptandığı görüldü.

Çalışma grubumuzda en sık saptadığımız allel olan p.L48S (%14,6) ve 3. en sık saptadığımız allel olan IVS10-11G>A (%10,6) Hillert ve ark.'ın çalışmasında sırasıyla Türkiye'de en sık rastlanan üçüncü ve birinci allel olarak belirtilmiştir, Türkiye'de ikinci sıklıkta görüldüğü belirtilen p.R261Q (%3,03) alleli bizim çalışma grubumuzda 7. sık rastlanan alleldir⁴¹.

En sık görülen genotip 9 vakada saptadığımız IVS10-11G>A/p.A300S genotipi olup sıklık sırasına göre, p.L48S/p.L48S genotipi 8 vakada, p.Y417C/p.Y417C genotipi 5 vakada, p.E390G/p.E390G genotipi ise 4 vakada görüldü. Bu dört genotip birlikte vakaların %26,3'ünü temsil etti. İkinci allelin tespit edilemediği vakalar ($n=3$) da dahil edildiğinde, 45 genotip birer vakada görüldü. Tek vakada görülen genotipler % 45,5 gibi bir oranla vaka grubunun yarısına yakınına oluşturdu.

Hillert ve ark.'ın çalışmasında bildirilen Türkiye'de en sık görülen üç genotip IVS10-11G>A/[IVS10-11G>A (%13,9), p.R261Q/p.R261Q] (%8,5) ve p.P281L/p.P281L (%4,6); en sık rastlanan üç allel IVS10-11G>A (%22,9), p.R261Q (%11,8) ve p.L48S (8,8) iken çalışma grubumuzda en sık görülen üç genotip IVS10-11G>A/p.A300S (%10), p.L48S/p.L48S (%8,9) ve p.Y417C/p.Y417C (%5,6); en sık görülen üç allel sırasıyla p.L48S (%15,3), p.E390G (%14,3) ve IVS10-11G>A (%11,1) saptandı ve bu allellerin en sık görülen 10 genotipin dokuzunda homozigot veya heterozigot durumda yer aldığı görüldü. Ülkemizdeki diğer merkezlerin çalışmalarında en sık görülen genotipler toplam vaka sayısı 91 olan bir çalışmada p.A300S/p.A300S (%6,1) ve p.A300S/IVS10-11G>A (%6,1)⁶³; 326 olan başka bir çalışmada IVS10-11G>A/IVS10-11G>A (%7,7), p.R261Q/p.R261Q (%3,4) ve IVS10-11G>A/p.E390G (%3,1); en sık rastlanan alleller ise toplam vaka sayısı 91 olan çalışmada p.A300S (%15,4), IVS10-11G>A (%8,8), p.A403V (%8,8) ve p.P211T (%7,7)⁶³; 326 olan başka bir çalışmada IVS10-11G>A (%8,9), p.A300S (%6,9), p.A403V (%5,6)⁶¹; 235 vakalı

bir diğer çalışmada IVS10-11G>A (%14,9), p.A300S (%10,5), p.A403V (%9,2)⁶⁶; 94 vakalı bir çalışmada ise p.A403V (%9,9), p.A300S (%9,4), IVS10-11G>A (%9,4) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda en sık saptadığımız üç genotipin diğer merkezlerdeki sıklıkları IVS10-11G>A/p.A300S için %1,8–6,8; p.L48S/p.L48S için %1–2,5 arasında belirtilirken p.Y417C/p.Y417C genotipine diğer çalışmalarda rastlanmadığı görüldü^{61–63,66}. Türkiye merkezli diğer çalışmalarda en sık saptadığımız allellerin sıklıklarına bakıldığında p.L48S için %1-5, p.E390G için %2,2–6 ve IVS10-11G>A için %8,8–15,3 arasında rapor edildiği görüldü^{43,61–63,66}. Sık saptadığımız diğer iki allel olan p.A300S (%9) ve p.Y417C (%5,8)'in ülkemizdeki diğer merkezlerin çalışmalarında sırasıyla %6,9–15,4 ve %0,3 olarak bildirilmiştir^{43,61–63,66}. Çalışmamız özel tanımlanan, HHPA'dan KPKU'ya geçen vakaları içeren bir grup olduğundan allel sıklıklarının farklı olması beklenen bir durumdur.

Yukarıda bahsettiğimiz ülkemizdeki diğer çalışmalarda en sık saptanan ilk üç allel ve/veya genotipin en az bir allelinde saptanan p.A403V varyantı bizim çalışmamızda sadece bir vakada ve IVS10-11G>A ile birleşik heterozigot durumda bulundu.

Dobrowolski ve ark.'ın çalışmasında BH4'e olumlu yanıtla birlikte p.L48S/p.L48S genotipi HPKU; p.A300S/IVS10-11G>A, p.A300S/p.A300S ve p.E390G/p.E390G genotipleri ise HHPA ile ilişkilendirilen genotiplerdir⁶⁷. İki merkezde p.L48S alleli ve p.L48S/p.L48S genotipi HPKU hastalarında⁶⁶, p.A300S/p.A300S ve p.A300S/IVS10-11G>A genotipleri ise HHPA⁶³ hastalarında en sık rastlanan genotip olmuştur.

p.A300S ve p.A300S/p.A300S'in serbest diyet alanlarda en sık⁶⁶ ve ikinci⁶¹ en sık rastlanan allel ve genotip olarak rapor edildiği ve daha hafif klinik gidiş ve iyi kontrolle ilişkilendirildiği görüldü. Bizim çalışmamızda p.A300S homozigot vakaya rastlanmadı ancak artık tedavi gereksinimi kalmayan ve serbest beslenen⁶ (n=12) vakalarda IVS10-11G>A ile birleşik heterozigot durumda %16,7 (n=2) oranında görüldü. Bu vakalarda en sık görülen diğer genotip olan IVS10-11G>A/ p.P211T'e de %16,7 (n=2) oranında rastlandı. Serbest beslenenlerde en sık görülen alleller ise IVS10-

⁶ Vegetaryen beslenen iki vaka da bu gruba dahil edilmiştir.

11G>A (%25), p.A300S (%8,3), p.R241C(%8,3), p.R241H (%8,3) ve p.Y417C (%8,3) bulundu.

Hillert ve ark.'ın çalışmasında en az bir allelinde (homozigot ya da birleşik heterozigot) p.L48S varyantı saptanan vakaların sıklığı Türkiye için %13,4⁴¹ olduğu ancak son yayınlarda %2 (1 vaka)⁶³, %2 (4 vaka)⁶² ve %11 (36 vaka)⁶¹ şeklinde rapor edilen oranların bir çalışmada buna yakın da olsa genel olarak bununla uyumlu olmadığı görüldü. Ancak bizim çalışmamızda %21,2 ile hepsinden yüksek sıklık saptandı. P.L48S ilk olarak Türk hastalarda bulunmuş bir varyant olsa da en sık rastlanan ülkeler Sırbistan, Hırvatistan ve Bulgaristan'dır⁴¹ ve HPKU ile ilişkilendirilmiştir⁶⁷.

Çalışma grubumuzda son tanı gruplarındaki allel dağılımına baktığımızda son tanısı HPKU olan 75 vakada en sık saptanan alleller p.E390G %15,8 (n=23), p.L48S %15,1 (n=22), IVS10-11G>A %10,3 (n=15), p.A300S %9,6 (n=14); en sık saptanan genotipler IVS10-11G>A/p.A300S %11,3 (n=8), p.L48S/p.L48S %9,9 (n=7), p.E390G/p.E390G %5,6 (n=4), p.Y417C/p.Y417C %5,6 (n=4) olarak bulundu.

Son tanısı OPKU olan 17 vakada en sık saptanan alleller p.L48S %18,8 (n=6), p.E390G %12,5 (n=4), IVS10-11G>A %9,4 (n=3); en sık saptanan genotipler p.E390G/p.R261Q %13,3 (n=2) ve p.L48S/p.R241H %13,3 (n=2) olarak bulundu.

Son tanısı KPKU olan 7 vakanın üçünde tek allel saptandı ve saptanan allel IVS10-11G>A idi. İki alleli de bilinen genotiplerin hepsi birer vakada gözlemlendi. En sık saptanan allel IVS10-11G>A %27,3 (n=3) iken %18,2 (n=2) sıklıkta görülen p.R241C, p.R261Q ve p.Y417C ikinci sıklıkta görülen alleller oldu.

Başvuru tanısına göre baktığımızda HHPA 120–360 grubunda olan 55 vakada sırasıyla en sık IVS10-11G>A/p.A300S %12,7 (n=7), p.L48S/p.L48S %10,9 (n=6), p.E390G/p.E390G %7,3 (n=4) genotipleri ve sırasıyla en sık p.L48S %19,0 (n=20), p.E390G %18,1 (n=19) ve p.A300S %12,4 (n=13) allelleri saptandı. HHPA 360–600 grubunda olan 44 vakada ise sırasıyla en sık p.Y417C/p.Y417C %11,4 (n=5), IVS10-11G>A/p.P211T %6,8 (n=3) genotipleri ve sırasıyla en sık IVS10-11G>A %14,3 (n=12), p.Y417C/p.Y417C %11,9 (n=10), p.L48S %10,7 (n=9), p.E390G %9,5 (n=8) allelleri saptandı. Başvuru tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde en sık saptanan genotip ve allellerin iki grupta farklı dağılım gösterdiği izlendi. HHPA 120–360 grubunda daha iyi klinik gidişle ilişkilendirilen allel ve genotiplerin daha sık saptanmış olması beklenen bir durumdur ancak bu vakaların klinik gidişinde tedavi gereksinimi

saptandığı odak noktasında tutulduğunda altta yatan mekanizmaların aydınlatılması için daha ileri çalışmalara gerek olduğu görülmektedir.

BioPKU veritabanında 35 genotip için klinik fenotip ve BH4 yanıtı dağılımları mevcuttu. En sık saptadığımız IVS10-11G>A/p.A300S genotipinde kayıtlı 50 vakanın %98'i HHPA iken, %2'sinin (1 vaka) HPKU olduğu görüldü. İkinci sıklıkta saptadığımız p.L48S/p.L48S homozigot genotipi için ise tam tersi bir dağılım mevcuttu ve kayıtlı 94 vakanın %32'si KPKU, %67'si HPKU iken sadece %1'i (1 vaka) HHPA'ydı. Çalışmamızda 5 vakada saptadığımız p.Y417C/p.Y417C homozigot genotipinde kayıtlı olan iki vakadan biri HHPA iken diğerinin HPKU fenotipinde olduğu bildirilmişti. 35 genotipten 5'inde KPKU genotipinde kayıtlı vaka varken, IVS4+5G>T/p.L48S, p.L430P/p.R408W ve p.R261Q/p.R261Q genotipindeki kayıtlı vakalardan HHPA fenotipinde olan yoktu. 12 genotipin fenotip dağılımında ise bütün vakaların HHPA fenotipinde olduğu görüldü.

37 allelin APV, 18 allelin ise rezidüel enzim aktivitesi (RA) hesaplanmış olarak BioPKU veritabanından bulundu ve allellerin ortalama enzim aktivitesi ve GPV'si belirlenerek fenotip tahminleri yapıldı.

GPV'ye göre fenotip tahmini HHPA iken ortalama enzim aktivitesine göre KPKU olan genotipler [p.E178G/p.R408W ve p.E178G/p.K363Nfs*37] vakaların %2'sini (n=2), HPKU-KPKU olan genotipler [IVS10-11G>A/p.A300S, p.E390G/p.P281L, IVS4+1G>A/p.E390G, IVS10-11G>A/p.E390G, p.E390G/p.R252Q, p.E390G/p.R408W] vakaların %16,2'sini (n=16) ve her ikisine göre fenotip tahmini KPKU iken son tanısı HPKU olan 1 genotip [IVS4+5G>T/p.L48S] vakaların %1'ini (n=1) oluşturdu. Fenotip tahmini yapmada kullanılan araçların zaman zaman birbiriyle çelişkili sonuçlar ortaya çıkardığı ve vakaların bireysel özellikleri ön planda tutularak bu araçların kesin karar verici olarak değil yol gösterici olarak kullanılmasının daha akılcı olacağı sonucuna varıldı.

Enzim aktivitesi ve GPV'ye göre fenotip tahminleri ile BioPKU'da kayıtlı vakaların en az %65'inin klinik fenotipi HHPA olduğu halde vaka grubumuzda son tanısı PKU olan 7 genotip vardı. Vakaların %15,2'sini (n=15) oluşturan bu grupta son tanı dağılımı %6,7 (n=1) KPKU; %13,3 (n=2) OPKU ve %80 (n=12) HPKU bulundu. Geçiş yaşları ortalama 20,7±11,9 (min:4,5, mak:45) ay saptanan bu grupta başvurudaki kan Phe ortalama 282,5±107,2 (min:160, mak:487) µmol/L; en yüksek Phe ortalama 779,1±226,8 (min:615, mak:1351) µmol/L bulundu. Geçiş yaşı ortancası 20 ay olan bu

vakaların klinik fenotip değişiminden önceki ≥ 360 kan Phe tetkik oranının %11,6 ile %53,3 arasında değiştiği ve ortalanca %25,0 olduğu saptandı.

Çalışma grubundaki vakaların %47,5'inde (n=47) allellerden birinin APV'si HHPA, diğerinin ise KPKU fenotipinde olduğunu gördük. GPV, APV'si yüksek allelin diğerine baskın geldiği prensibine göre belirlendiğinden fenotip tahmini HHPA olan PKU'ya klinik değişim gösteren bu vakaların son tanıları %2,1 (n=1) KPKU, %17'si (n=8) OPKU iken %80,9 (n=38) HPKU'ydu. Bu 47 vakayı ayrı bir grup olarak değerlendirdiğimizde geçiş yaşlarının ortalama 16,6 (ortalanca:12, min:0,5, mak:45) ay olduğunu gördük. Başvuruda değerlendirilen kan Phe düzeyleri ortalama $358,7 \pm 120,2$ $\mu\text{mol/L}$; en yüksek Phe ortalama $772,4 \pm 163,9$ (min:607, mak:1351) $\mu\text{mol/L}$ bulundu. İlk 4 yıl ≥ 360 kan Phe tetkiki sayısı yıllık ortalamalarının 3,8–6,8 arasında değiştiği, kan düzeyi ≥ 360 çıkmayan vakaların her yıl olduğu görülürken bir kişide en fazla ≥ 360 kan Phe tetkiki saptanma sayısı yıllık ortalamalarının 13–35, ortalanca değerlerinin 2–5 arasında değiştiği görüldü.

Allellerin birinin APV'si HHPA, diğeri KPKU fenotipinde olan genotiplerden olan ve çalışmamızda birinci sıklıkta saptanan IVS10-11A>G/p.A300S genotipine sahip 9 vakanın son tanıları %11,1'i (n=1) OPKU, %88,9'u (n=8) HPKU iken KPKU son tanılı vaka saptanmadı. Geçiş yaşları ortalama $14,9 \pm 10$ (min:2, mak:32) aydı. Başvuru kan Phe ortalama $268,9 \pm 158,7$ (min:73, mak:546) $\mu\text{mol/L}$; en yüksek Phe ortalama $738,1 \pm 89,4$ (min:644, mak:903) $\mu\text{mol/L}$ bulundu. İlk 4 yıl ≥ 360 kan Phe tetkiki sayısı yıllık ortalamalarının 1–2,7 arasında değiştiği, kan düzeyi ≥ 360 çıkmayan vakaların her yıl olduğu görülürken bir kişide en fazla ≥ 360 kan Phe tetkiki saptanma sayısı yıllık ortalamalarının 4–12 arasında değiştiği görüldü.

Geçiş öngördürecek ortak mutasyonların saptanması amacıyla tasarlanan ve klinik olarak HHPA'dan PKU'ya geçiş yapan 99 vakanın değerlendirildiği bu çalışmada 41 farklı allel ve 55 farklı genotipin saptanması, en sık saptanan genotipin %9,1 (n=9) vakada, en sık saptanan 3 genotipin %22,2 vakada görülmesi ve 45 genotipin sadece birer vakada görülmesi bunu mümkün kılmadı.

PAHvdb'de kayıtlı PAH varyant sayısı 2015'te 834⁶⁸ iken Mayıs 2023'te bu sayının 2208'e ulaştığı görüldü. Bu sayı artmaya devam ettikçe veritabanlarında toplanan bilgiler fenotipi öngörmek için kesinliği ve güvenilirliği gittikçe iyileşen bazı

araçlar geliştirme imkanı sunarken varyant sayısıyla birlikte artan muhtemel genotip sayısı sebebiyle ek araçlara başvurmadan ya da başka hücre içi mekanizmaları hesaba katmadan doğru tahminlerin yapılabilmesini zorlaştırmaktadır.

APV ve RA gibi allele spesifik ve hesaplanmış değerlerin herkese açık veritabanlarında paylaşılması birçok farklı ülke ve merkezde kliniklerin ortalama enzim aktivitesi ve/veya GPV'ye dayalı tahmini fenotip ile klinik fenotip arasındaki korelasyon çalışmalarını da beraberinde getirdi. Yayınlar birbiri ardına geldikçe kolektif bir şekilde yığılan verilerin mevcut araçların kalibrasyonunu iyileştirmesi elbette beklenmelidir.

Bununla birlikte hala genotip-fenotip uyumsuzlukları mevcuttur ve aynı genotipe sahip HPA vakalarında farklı klinik fenotipler görülebilmektedir. Bunu en başta BioPKU veritabanında sunulan klinik fenotip dağılımlarında görüyoruz. Çalışmamızda saptanan genotiplerin Tablo 4-28'te verdiğimiz BioPKU'da paylaşılan klinik fenotip dağılımlarına baktığımızda 12 genotipin %100'ünde HHPA, 1 genotipin %100'ünde HPKU görülürken diğerlerinde en az bir fenotip daha görüldüğü bildirilmiş. %100 vakanın HHPA olduğu bildirilen 12 genotipin 4'ünde BH4 yanıtlılık durumu bildirilmemişken, BH4 yanıtlılığı bilinen 8 genotipin 1'inde vakaların %100'ü (n=1) yavaş yanıtlı; 1'inde %7,7 yavaş yanıtlı, %92,3 yanıtlı iken kalan 6 genotipte ise %100'ünün yanıtlı oldukları bildirilmiştir. Sadece HPA'da değil BH4 yanıtlılığında da aynı genotipe sahip vakalarda farklı klinik fenotipin gözlenebildiği görülmektedir⁶⁹. Tüm bu bilgiler her geçen gün yığıldıkça bize giderek artan bir yol gösterici güç sağlasa da öbür yandan da henüz keşfetmediğimiz etkilerin de olduğunu düşündürmektedir.

Fenilketonüri patogeneğinde yeni keşiflerden biri olan DNAJC12 bu metabolik reaksiyonlar ve sinyal yollarında rol alan etkenlerin de olduğunu bize açıkça gösteren yeni oyuncularından sadece biri. HPA ayırıcı tanısında DNAJC12 gibi HPA'ya sebep olduğu bilinen tüm genleri içeren genetik bir panelin uygulanması tanının doğrulanması, bazı genotip-fenotip uyumsuzluklarının aydınlatılması ve metabolik fenotipin öngörülmesinde büyük fayda sağlayacaktır.

Klinik varyasyon yaygın ve hastalık nadir olduğunda fenotipi tahmin ederken genelde uygulanan mevcut verileri düzenleyip bize önceden bildiğimiz sonuçları tutarlı ve güvenilir şekilde verecek araçlar dizayn etmektir, sahip olduğumuz bilgiyi en güçlü şekilde doğrulama kabiliyeti güdülerek tasarlanan bu araçlar diğer klinisyenlerin

kullanımı için de kullanışlı ve yol göstericidir. Bunun bir örneğini gördüğümüz Kiely ve ark.'ın çalışmasında GSD-IV'te görülen fenotipik varyasyon araştırılmış ve multisistemik tutulumun anlık kategorizasyonlar olarak değerlendirilmesine bağlanarak bir süreklilik olarak nitelendirmenin daha uygun olduğu sonucuna varılmıştır⁷⁰. Hastalığa dair anlayışımızı arttıran bu çalışma fenotipik varyasyonu bir sebebe bağlayıp farklı zamanlarda görülen klinikleri aynı sınıfa sokmak için bir çözüm önermekle birlikte fenotipik varyasyona yol açan mekanizmaları aydınlatmamıştır.

Çalışmamızda da yararlandığımız hesaplanmış PAH enzim aktivitesi, APV ve GPV de benzer şekilde uygulamada yönümüzü tayin etmeyi kolaylaştıran, karar verme gücümüzü arttıran ancak klinikle uyuşmayan sonuçları da içinde barındıran araçlardır. En başta ortak olanın istatistik gücüyle ortaya çıktıkları için, atipik ya da uyumsuz vakaları kapsamaması beklenmelidir.

Atipik, farklı, uyumsuz vakalarda buna yol açan aktif mekanizmaların ne olduğu sorusunun cevabını yine o vakalarda aramalıyız. Bu vakalarda nelerin farklı olduğunun derinlemesine araştırılması açıklanamamış birçok durumu aydınlatmaya yarayabilir.

Bazı vakalardaki genotip-fenotip uyuşmazlığına açıklık getiren yayınlar mevcuttur. Odagiri ve ark.'ın yürüttükleri yenidoğan taramayla tespit edilen HHPA vakalarının klinik ve genetik özellikleri ile ilgili çalışmada p.R53H mutasyonu kesin bir şekilde HHPA ile ilişkili bulunmuş, p.R53H ile birleşik heterozigot durumda KPKU–ilişkili bir varyant taşımanın HHPA fenotipini öngördüreceği sonucuna varmışlardır. p.R53H taşımasına rağmen PKU fenotipinde olan 11 hastada yapılan ileri inceleme sonucu 1 vakada homozigot p.R53H ve homozigot p.R158W olmak üzere dört varyant, 7 vakada birisi heterozigot durumda p.R53H ikisi [p.R413P/p.R252W, p.R111X/p.R252W, p.R111X/IVS9+1G>A, IVS4-1G>A/p.R252W, p.R252W/p.EX6-96A>G, p.R252W/p.V399V, p.P407S/p.R158W] çiftlerinden biri olmak üzere üç varyant bulunmuş bu 8 vakada PKU fenotipinin ortaya çıkması p.R53H dışındaki varyantların varlığıyla açıklanmıştır⁷¹. Bu çalışmada Odagiri ve ark. p.R53H alleli taşıyan HHPA fenotipindeki 73 hastayı 0–210 ay boyunca izlemiş kan Phe düzeyinin hiç 360 sınırını aşmadığını ve en yüksek 340 $\mu\text{mol/L}$ düzeyine ulaştığını bulmuşlar, bu bulguların HHPA vakalarında izlemin gerekli olmadığını düşündürdüğü sonucuna varmışlardır. Bununla birlikte izlem kararının sadece genotipe göre verilmemesini en azından süt çocukluğunda diyet değişikliklerinin olduğu ve protein alımının arttığı

zamanlarda izlem yapılması; p.R53H'yi HHPA ile ilişkilendirdikleri bu çalışmada vakanın fenotipi PKU olduğunda iki patolojik varyant daha aranması, sebat eden Phe yüksekliklerinde veya nörolojik semptomlar ortaya çıktığında eşlik eden DNAJC12 eksikliğinin de araştırılması önerilmiştir⁷¹.

Wang ve ark. yaptıkları çalışmada KPKU ile ilişkili p.R111X allelini homozigot olarak taşıyan üç HHPA vakasını incelemiş allel düşmesi sebebiyle p.R111X/p.R111X saptanan bu vakalarda gerçek genotipin p.R111X/p.R53H olduğunu bulmuşlardır⁷². Yukarıda bahsettiğimiz gibi p.R53H alleli güçlü bir şekilde HHPA ile ilişkilendirilmiş, KPKU fenotipinde bir allelle birlikte olması HHPA fenotipini öngördürücü bulunmuştur. DNA konsantrasyonu çok düşük olduğunda bir allelin diğerine tercih edilerek çok daha fazla çoğaltılması⁷³ ile meydana gelen allel düşmesi bu üç vakada da olduğu gibi hiperfenilalaninemide karşımıza çıkan genotip-fenotip tutarsızlıklarının en azından bir kısmını açıklayabilir. Çalışma grubumuzda saptanan allel ve genotipe göre tahmini fenotipi HHPA olması gerekirken klinik olarak PKU gelişen vakalar gibi vakalarda allel düşmesi bakımından ileri araştırma aydınlatıcı veriler sağlayabilir.

Fenilketonürde beyin hasarı ve nöropsikolojik sorunların oluşum mekanizması hala tamamıyla aydınlatılamamış ve araştırılan bir konudur. Artan yaşla birlikte beyin fenilalanin yüksekliğine duyarlılığının azaldığı bilinmektedir. Hastalıklar ve gen profili arasındaki ilişki de gittikçe daha fazla dikkat çeken bir konu olmaya ve araştırılmaya başlamıştır. Kong ve ark.'ın bir çalışmasında iç çevre değişikliklerine duyarlı ve öğrenme, hafıza ve duyguların kontrolünde önemli bir role sahip olan hipokampus hücrelerinin gen anlatımları incelenmiş, farklı olgunluk evrelerinde farklı enerji metabolizmasına sahip oldukları bulunmuştur. Farklı anlatımlı genlerdeki anlatım düzenleri pik seviyedek tirozin ve guanin değişimleri ile eşleşmiştir. Olgun nöronların iç çevresindeki bu proteinlerin seviyelerindeki değişimlerin dışarıdan besin absorbe etme becerilerinin azalmasından sorumlu olduklarını öne sürmüşlerdir⁷⁴.

Tekrarlayan beyin travması öyküsü olan yakın temas gerektiren spor yapan profesyonel atletlerde beyindeki kronik değişikliklerin COSY⁷ ile incelendiği bir

⁷ COSY: "Correlated Spectroscopy" İki boyutlu nükleer manyetik rezonans spektroskopisi, bir yerine iki frekans eksenini tarafından tanımlanan bir alanda çizilen verileri veren bir dizi nükleer manyetik rezonans spektroskopisi yöntemidir.

çalışmada beyinde Phe düzeyinin kontrol grubuna göre %46 daha yüksek olduğu gösterilmiş⁷⁵. Bu bulgu, IQ'su düşük PKU'lu bireylerde gösterilen beyindeki Phe yüksekliğinin beyin hasarının bir sebebi değil ama sonucu olabileceği sorusunu akla getirmekte olup ileri araştırma konusudur.

59 yaşında, 8 ay önce ani başlayan semptomları nedeniyle hızlı ilerleyen demans ve parkinsonizm yönünden tetkik edilen erkek hastada kan Phe 1075 $\mu\text{mol/L}$ tespit edilmiş, Phe-kısıtlı diyet başlanmıştır. 3 ay sonra bilişsel bozukluğu ve parkinsonizm bulguları belirgin ölçüde iyileşmiş, Minimental durum testi, simültanagnozi (aynı anda birden fazla objeyi algılayamama şeklinde bir görme sorunudur) tamamen düzelmiş, klinik demans derecelendirme ölçeği skoru 1'den (hafif bozukluk) 0.5'e (şüpheli) düşmüştür. 6 ay Phe-kısıtlı diyet sonrası yapılan MR görüntülemeye beyaz madde hiperintensitesinde bir değişiklik olmadığı görülmüştür.⁷⁶

45 yaşında daha önce tanı almamış, ani ve ilerleyici nörolojik bozulma (spastik tetraparezi, tremor, ataksi, bilişsel bozulma, vb) ile gelen ve IQ'su 95 olan bir kadın hastanın kan Phe düzeyi 882 $\mu\text{mol/L}$ tespit edilmiş ve Phe-kısıtlı diyet ile 6 ayda semptomları tamamen düzelmiştir. İşlevselliği yüksek 52 yaşındaki bir iş adamının nöbet geçirmeye başlaması ve çok fazla miktarlarda içtiği diet koladan şüphelenmesi sonucu yapılan testte kan Phe düzeyi 4500 $\mu\text{mol/L}$ saptanmıştır. İşlevselliği normal olan bir başka bir erkek hastada 32 yaşında başlayan ve diyet tedavisine cevapsız spastik paraparezi ve demans rapor edilmiştir. Başlangıç yaşları, semptomları ve tedaviye yanıtları oldukça çeşitlilik gösteren bu gibi vakaların daha yakından incelenmesi gereklidir.⁷⁷

Beynin yüksek kan Phe düzeylerine karşı hassasiyetinde bireysel farklılıkları daha iyi anlamak için daha önce yayınlanmamış, yüksek kan Phe düzeylerine rağmen normal(e yakın) sonuçları olan tedavisiz ve/veya geç tanılı, yaşayan 16 “olağandışı” PKU vakasının incelendiği 2019'da yayınlanan bir çalışmada

Erişkinlikte ortaya çıkan klinikle karşılaştığımız vakalarda kan Phe düzeyinin yaşam boyu nasıl seyrettiğini bilmiyoruz. Bu atipik vakalarda Phe sonradan mı yükseliyor yoksa hep yüksek olduğu halde beyin daha mı az etkileniyor bilinmeyen ve cevaplanması gereken sorulardan sadece biridir. Eğer daha önce beyni koruyan bir sistemin varlığı söz konusu ise onun devreden çıkmasını hazırlayan ve tetikleyen ya da

Phe normal seviyelerde seyrederken artık bunun sürdürülmesini engelleyen durumların ne olduğu ileri araştırma gerektiren diğer sorudur.

Bu sorunun cevabı olarak bazı hastalarda en azından erken yetişkinlik dönemine kadar “modifiye edici genler”in beyni koruduğu ihtimali akla gelmiştir. Fetal alkol sendromunda bazı belli modifiye edici genlerin fetüsü etanol toksisitesine karşı koruduğu bulunmuştur⁷⁷. Klaassen ve ark. çalışmalarında, tedavi almamalarına rağmen normale yakın bilişsel gelişim gösteren, PAH varyantı saptanmış ve yüksek kan Phe düzeyine sahip 4 hastada modifiye edici genleri incelemiş, PKU’daki beyin plasitisitesi ile SHANK gen ailesini ilişkilendiren ilk çalışma olmuştur⁷⁸. Modifiye edici genlerin bazı genotip-fenotip tutarsızlıklarını da açıklayabileceği düşünülmektedir⁷⁷.

Item ve ark.’ın fenilketonürde patogenezele de ilişkilendirilen artmış reaktif oksijen türlerinin izleminde yenidoğanlarda kullanabilecekleri epigenetik bir parametre bulmayı amaçladıkları çalışmada glutatyon peroksidaz 3’ün (GPX3) promoter bölgesindeki metilasyon değişiklikleri incelenmiş, artmış oksijen radikallerine ilk yanıt olarak ortaya çıktığını düşündükleri demetile allelin artmış oksijen radikallerinin hücre dışı izleminde erken işaretlerinden biri olabileceğini belirtmişlerdir. Sadece bir vakada saptanan bu allelin nadir bir allel olabileceğini, erken dönemde yüksek kan Phe saptanmayan vakalar ile sağlıklı vakaların olduğu kontrol grubunda görülmemesinin ağır hastalığa özgül olduğu ve demetilasyon-metilasyon değişimlerinin izlenmesinin Phe-kısıtlı diyetin izleminde bir araç kullanabileceğini belirtmişlerdir⁷⁹.

Sarodaya ve ark. yürüttükleri çalışmada PAH proteininin stabilitesi ile ubiquitin aracılı proteozomal degradasyon sistemi arasındaki ilişkiyi incelemişler, PAH ubiquitin aracılı degradasyona uğradığı ve bunun deubikitinasyon enzimleri (DUB) ile tersine çevrilebileceği yönünde kanıtlar bulmuşlardır. Bu çalışmada PAH stabilitesini düzenleyen yeni bir DUB olan USP19’u tanımlamışlardır, artmış ektopik anlatımının PAH protein seviyesini arttırırken, azalmasının PAH protein degradasyonunu desteklediğini bulmuşlardır. Bu çalışmaya göre USP19 PAH ile etkileşime girip poliubikitinasyonunu önleyerek PAH proteininin yarı ömrünü uzatmaktadır⁸⁰.

Bik-Multanowski ve ark. yüksek kan Phe düzeylerine rağmen zihinsel engelliliğin görülmemesini açıklayabilecek muhtemel mekanizmalardan biri olarak önerilen beyne fenilalanin geçişini sağlayan taşıyıcılarda bireylerarası değişkenlerin varlığını aydınlatmayı amaçladıkları çalışmalarında LAT1 taşıyıcısını kodlayan

SLC7A5 genindeki varyantları incelemişler ve yüksek kan Phe düzeylerine sahip PKU vakalarında beyindeki Phe konsantrasyonunu arttırması muhtemel bir varyant tanımlamışlardır. LAT1 taşıyıcısının hücre zarındaki ekspresyonunun interferon γ ile indüklendiği gösterilmiştir⁸¹.

Dobrowolski ve ark. çeşitli çalışmalarında fenilketonüride metilom yeniden düzenlemelerini araştırmışlardır. PAH^{enu2} farelerde oluşturulmuş maternal PKU sendromunda fetüse toksik etki gösteren yüksek Phe düzeylerinin çeşitli genler üzerindeki metilasyon etkisini inceledikleri çalışmada hiperfenilalaninemik anneden doğan yavrularda yoğun metilom yeniden düzenlenmesi gözlenirken, Phe-kısıtlı diyetle beslenen annelerin yavrularında zayıflamış metilom yeniden düzenlenmesi gözlenirken, kodlama bölgeleri içindeki metilasyonun, kodlamayan RNA genleri tarafından domine edildiği, promotör bölgelerin diferansiyel metilasyonunun, protein kodlayan genleri hedef aldığı; metilomla-modifiye mikroRNA'ların ve protein kodlayan genlerin değişmiş ekspresyonu, hiperfenilalaninemik annelerin yavrularında yaygınken, Phe-kısıtlı beslenen annelerin yavrularında minimal değişiklikler gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu çalışmada nörolojik fonksiyonda veya nörolojik fenotipli bazı genetik hastalıklarda rolü olan bazı genlerin önemli ölçüde azalmış ekspresyon sergilediği de gösterilmiştir⁸².

Dobrowolski ve ark.'ın başka bir çalışmasında kodlamayan RNA genlerinin diferansiyel metilasyonu, Phe'ye maruz kalmanın yüksek olduğu hastalarda yaygın ancak iyi kontrol edilen hastalarda minimum düzeyde bulunmuş⁸³ PKU hastalarının lökositlerinde gözlenen ve Phe maruziyetinden etkilenen anormal DNA metilasyonunun, tarihsel Phe maruziyetini değerlendirmeye yarayacak bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir⁸³.

Li ve ark. ilk defa 2021'de uzun kodlamayan RNA'lardan insan HULC geninin PAH geni ile ilişkisini göstermiştir⁸⁴. Bu çalışmada HULC'nin, mekanik olarak PAH-substrat ve PAH-kofaktör etkileşimlerini kolaylaştırarak PAH'ın enzimatik aktivitelerini modüle ettiği gösterilmiştir. HULC'nin PAH regülasyonundaki önemini araştıran bir mini derlemede HULC taklitçilerinin PAH aktivitesini iyileştirme kapasitesinin yalnızca bazı varyantlar için etkili olduğu: yüksek rezidüel PAH aktivitesine sahip hafif varyantlar, HULC taklitçilerine yanıt vermezken çok düşük rezidüel aktiviteye sahip bazı ciddi varyantların (p.R408W, p.P281L) HULC taklitçilerine önemli ölçüde duyarlı olduğu belirtildi. HULC taklitçileri bu ciddi hastalarda diyetle bir alternatif

olabileceğinden, HULC taklitçilerine verilen yanıtın, her PAH varyantı için, özellikle de BH4'e yanıt vermeyenler için belirlenmesi önerildi⁸⁵.

Tüm bunlar bize PAH geninde saptanan varyantlardan başka birçok sistemin birbirini etkilediğini gösteriyor. Başlangıç tanısı izlemde değişen vakalardaki değişimi ya da genotip-fenotip farklılığı gözlenen vakalarda altta yatan mekanizmaları aydınlatmak ciddi miktarda ileri araştırma gerektirdiği görülüyor.

Sunduğumuz bu çalışmanın kısıtlı yanları; retrospektif olması nedeniyle hastaların mevcut kayıtları üzerinden değerlendirme yapılması ve kontrol veya karşılaştırma grubunun olmaması, bazı vakaların izlem kayıtlarında kayıpların olması sebebiyle eksik veri olması, saptanan kritik yükseklikler dışındaki Phe tetkiklerinin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ olup olmadığı ve tetkik sayısı kaydedilip analiz edildiğinden Phe değerleri ile ilgili daha çeşitli analiz yapılamamasıdır.

KAYNAKLAR

1. Haley CJ, Harper AE. The importance of transamination and decarboxylation in phenylalanine metabolism in vivo in the rat. *Arch Biochem Biophys.* 1978;189(2):524-530. doi:10.1016/0003-9861(78)90242-4
2. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Prim.* 2021;7(1):1-19. doi:10.1038/s41572-021-00267-0
3. MacDonald A. Phenylketonuria. In: *Reference Module in Life Sciences.* Elsevier; 2017:1-7. doi:10.1016/B978-0-12-809633-8.06896-5
4. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):743-756. doi:10.1016/S2213-8587(16)30320-5
5. Kaufman S. The phenylalanine hydroxylating system from mammalian liver. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol.* 1971;35(35):245-319. doi:10.1002/9780470122808.ch6
6. O'Connell P, Lathrop GM, Law M, et al. A primary genetic linkage map for human chromosome 12. *Genomics.* 1987;1(1):93-102. doi:10.1016/0888-7543(87)90110-8
7. Embden G, Baldes K. Über den Abbau des Phenylalanins im tierischen Organismus. *Biochem Z.* 1913;55:301-322.
8. Fölling A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem.* 1934;227(1-4):169-181. doi:10.1515/bchm2.1934.227.1-4.169
9. Dox AW. The Excretion of Phenylpyruvic Acid in the Urine as a Metabolic Anomaly in Connection with Imbecility. (Zeitschr. Physiol. Chem., vol. ccxxvii, pp. 169–76, 1934.) Fölling, A. *J Ment Sci.* 1935;81(332):236-236. doi:10.1192/bjp.81.332.236-a
10. Penrose LS. Inheritance of Phenylpyruvic Amentia (Phenylketonuria). *Lancet.* 1935;226(5839):192-194. doi:10.1016/S0140-6736(01)04897-8
11. JERVIS GA. Studies on phenylpyruvic oligophrenia; the position of the metabolic error. *J Biol Chem.* 1947;169(3):651-656. doi:10.1016/S0021-

9258(17)30882-7

12. Cowie VA. an Atypical Case of Phenylketonuria. *Lancet*. 1951;257(6649):272-273. doi:10.1016/S0140-6736(51)93320-X
13. JERVIS GA. Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenylalanine-oxidizing system. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1953;82(3):514-515. doi:10.3181/00379727-82-20163
14. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet*. 1953;262(6790):812-813. doi:10.1016/S0140-6736(53)90473-5
15. BICKEL H, GERRARD J, HICKMANS EM. The Influence of Phenylalanine Intake on the Chemistry and Behaviour of a Phenylketonuria Child. *Acta Pædiatrica*. 1954;43(1):64-77. doi:10.1111/j.1651-2227.1954.tb04000.x
16. Dent C. Discussion of Armstrong MD: Relation of biochemical abnormality to development of mental defect in phenylketonuria in etiological factors in mental retardation. In: *Report of 23rd Ross Conference, Columbus, Ohio.* ; 1957.
17. Guthrie R. The introduction of newborn screening for phenylketonuria. A personal history. *Eur J Pediatr Suppl*. 1996;155(1):4-5.
18. Wortis J, Giancotti AM. A New Simple Test Paper for Mass Detection of Phenylketonuria. *Am J Public Heal Nations Heal*. 1959;49(4):463-464. doi:10.2105/AJPH.49.4.463
19. Guthrie R, Susi A. A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. *Pediatrics*. 1963;32(September):338-343.
20. Bartholome K. Letter: A new molecular defect in phenylketonuria. *Lancet (London, England)*. 1974;2(7896):1580. doi:10.1016/s0140-6736(74)90337-7
21. Kaufman S, Holtzman NA, Milstien S, Butler IJ, Krumholz A. Phenylketonuria Due to a Deficiency of Dihydropteridine Reductase. *N Engl J Med*. 1975;293(16):785-790. doi:10.1056/NEJM197510162931601
22. Levy HL, Sarkissian CN, Scriver CR. Phenylalanine ammonia lyase (PAL): From discovery to enzyme substitution therapy for phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2018;124(4):223-229. doi:10.1016/j.ymgme.2018.06.002
23. Lidksy AS, Robson KJH, Thirumalachary C. The PKU locus in man is on chromosome 12. *Am J Hum Genet*. 1984;36(3):527-533.

24. Kwok SC, Ledley FD, DiLella AG, Robson KJH, Woo SLC. Nucleotide sequence of a full-length complementary DNA clone and amino acid sequence of human phenylalanine hydroxylase. *Biochemistry*. 1985;24(3):556-561. doi:10.1021/bi00324a002
25. Konecki DS, Schlotter M, Trefz FK, Lichter-Konecki U. The identification of two mis-sense mutations at the PAH gene locus in a Turkish patient with phenylketonuria. *Hum Genet*. 1991;87(4):389-393. doi:10.1007/BF00197153
26. Erlandsen H, Hough E, Fusetti F, et al. Crystal structure of the catalytic domain of human phenylalanine hydroxylase reveals the structural basis for phenylketonuria. *Nat Struct Biol*. 1997;4(12):995-1000. doi:10.1038/nsb1297-995
27. Kure S, Hou DC, Ohura T, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr*. 1999;135(3):375-378. doi:10.1016/s0022-3476(99)70138-1
28. Anikster Y, Haack TB, Vilboux T, et al. Biallelic Mutations in DNAJC12 Cause Hyperphenylalaninemia, Dystonia, and Intellectual Disability. *Am J Hum Genet*. 2017;100(2):257-266. doi:10.1016/j.ajhg.2017.01.002
29. Armstrong MD, Stave U. A study of plasma free amino acid levels. II. Normal values for children and adults. *Metabolism*. 1973;22(4):561-569. doi:10.1016/0026-0495(73)90069-3
30. Armstrong MD, Stave U. A study of plasma free amino acid levels. IV. Characteristic individual levels of the amino acids. *Metabolism*. 1973;22(6):821-825. doi:10.1016/0026-0495(73)90053-X
31. Gregory DM, Sovetts D, Clow CL, Scriver CR. Plasma free amino acid values in normal children and adolescents. *Metabolism*. 1986;35(10):967-969. doi:10.1016/0026-0495(86)90063-6
32. Scriver CR, Rosenberg LE. Distribution of amino acids in body fluids. In: *Amino Acid Metabolism and Its Disorders*. Vol 10. First. WB Saunders Philadelphia; 1973:39-60.
33. Burlina A, van Spronsen FJ, Blau N. Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin Metabolism. In: *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. Vol 37. Springer International Publishing; 2022:331-351. doi:10.1007/978-3-030-67727-5_20

34. van Spronsen FJ, Burlina A, Dionisi Vici C. Tyrosine Metabolism. *Physician's Guid to Diagnosis, Treat Follow Inherit Metab Dis*. Published online 2022:353-364. doi:10.1007/978-3-030-67727-5_21
35. Akiyama T, Kobayashi K, Higashikage A, Sato J, Yoshinaga H. CSF/plasma ratios of amino acids: Reference data and transports in children. *Brain Dev*. 2014;36(1):3-9. doi:10.1016/j.braindev.2012.12.001
36. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014;16(2):188-200. doi:10.1038/gim.2013.157
37. Burgard P, Lachmann RH, Walter JH. Hyperphenylalaninaemia. In: *Inborn Metabolic Diseases*. Springer Berlin Heidelberg; 2022:337-354. doi:10.1007/978-3-662-63123-2_16
38. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, et al. Phenylketonuria scientific review conference: State of the science and future research needs. *Mol Genet Metab*. 2014;112(2):87-122. doi:10.1016/j.ymgme.2014.02.013
39. Campistol J, Gassi  R, Artuch R, Vilaseca MA. Neurocognitive function in mild hyperphenylalaninemia. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(5):405-408. doi:10.1111/j.1469-8749.2010.03869.x
40. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1-56. doi:10.1186/s13023-017-0685-2
41. Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *Am J Hum Genet*. 2020;107(2):234-250. doi:10.1016/j.ajhg.2020.06.006
42. Chen A, Pan Y, Chen J. Clinical, genetic, and experimental research of hyperphenylalaninemia. *Front Genet*. 2023;13(January). doi:10.3389/fgene.2022.1051153
43. Ozturk FN, Akin Duman T. An update of the mutation spectrum of phenylalanine hydroxylase (PAH) gene in the population of Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;35(5):663-668. doi:10.1515/jpem-2021-0556
44. 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.

doi:10.3345/kjp.2019.00465

45. Foreman PK, Margulis A V., Alexander K, et al. Birth prevalence of phenylalanine hydroxylase deficiency: a systematic literature review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):1-18. doi:10.1186/s13023-021-01874-6
46. TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu). *Doğum İstatistikleri, 2022.; 2023.*
47. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. *NTP Tarama Oranları.; 2022.*
48. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Dairesi Başkanlığı. *Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Tarama Programı.; 2023.*
49. Ceglarek U, Müller P, Stach B, Bührdel P, Thiery J, Kiess W. Validation of the phenylalanine/tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry: Sensitive newborn screening for phenylketonuria. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(7):693-697. doi:10.1515/CCLM.2002.119
50. Lowe TB, Deluca J, Arnold GL. Similarities and differences in key diagnosis, treatment, and management approaches for PAH deficiency in the United States and Europe. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):1-15. doi:10.1186/s13023-020-01541-2
51. Okano Y, Nagasaka H. Optimal serum phenylalanine for adult patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2013;110(4):424-430. doi:10.1016/j.ymgme.2013.09.007
52. De Oliveira Filho JG, Carvalho AS e. S, Alves J dos S, Egea MB. Next-generation probiotics as a therapeutic strategy for the treatment of phenylketonuria: a review. *Nutr Rev.* 2022;80(10):2100-2112. doi:10.1093/nutrit/nuac024
53. Levy HL, Shih VE, Karolkewicz V, et al. Persistent Mild Hyperphenylalaninemia in the Untreated State. *N Engl J Med.* 1971;285(8):424-429. doi:10.1056/NEJM197108192850802
54. Berlin CM, Levy HL, Hanley WB. Delayed increase in blood phenylalanine concentration in phenylketonuric children initially classified as mild hyperphenylalaninemia. *Screening.* 1995;4(1):35-39. doi:10.1016/0925-6164(95)00105-U
55. Binder J, Johnson CF, Saboe B, Krug-Wispe S. Delayed Elevation of Serum

- Phenylalanine Level in a Breast-Fed Child. *Pediatrics*. 1979;63(2):334-336. doi:10.1542/peds.63.2.334
56. Viall S, Ayyub O, Rasberry M, Lyons K, Ah Mew N. “Mild” hyperphenylalaninemia? A case series of seven treated patients following newborn screening. *Mol Genet Metab*. 2017;122(4):153-155. doi:10.1016/j.ymgme.2017.10.010
 57. Erakın Kaptan S. *Yenidoğan Tarama İle Saptanan Hiperfenilalaninemi Vakalarının Yönetimi İçin Kılavuz Geliştirilmesi*. İstanbul Üniversitesi; 2014.
 58. Himmelreich N, Shen N, Okun JG, Thiel C, Hoffmann GF, Blau N. Relationship between genotype, phenylalanine hydroxylase expression and in vitro activity and metabolic phenotype in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2018;125(1-2):86-95. doi:10.1016/j.ymgme.2018.06.011
 59. Garbade SF, Shen N, Himmelreich N, et al. Allelic phenotype values: a model for genotype-based phenotype prediction in phenylketonuria. *Genet Med*. 2019;21(3):580-590. doi:10.1038/s41436-018-0081-x
 60. Uslu G. Fenilketonüride Fenilalanin Toleransının Değerlendirilmesinin Önemi. Published online 2019:109.
 61. Akal C. *Fenilketonüri Hastalarında Genotip-Fenotip İlişkisi*. Ankara Hacettepe Üniversitesi; 2019.
 62. Çınar M. *Hiperfenilalaninemi Ve Fenilketonüri Tanılı Hastalarda Pah Geni Mutasyon Spektrumu Ve Genotip-Fenotip Korelasyonunun Değerlendirilmesi*. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi; 2021.
 63. Kuzucu FN. *Fenilketonüri Tanısı İle İzlenen Hastaların Demografik, Klinik, Biyokimyasal ve Moleküler Genetik Özelliklerinin İncelenmesi*. Sağ. Bil. Üni. Ankara Dr. Sami Ulus Kad. Doğ., Çocuk Sağ. Ve Hast. Eğt. Ve Arş. Hast.; 2022.
 64. Toktaş İ, Sarıbaş S, Canpolat S, Erdem Ö, Özbek MN. Evaluation of patients diagnosed with phenylketonuria and biotinidase deficiency by the newborn screening program: a ten-year retrospective study. *Turk J Pediatr*. 2022;64(6):985-992. doi:10.24953/turkjpeds.2022.467
 65. Tao J, Li N, Jia H, et al. Correlation between genotype and the tetrahydrobiopterin-responsive phenotype in Chinese patients with phenylketonuria. *Pediatr Res*. 2015;78(6):691-699. doi:10.1038/pr.2015.167
 66. Kudretoğlu P. *Fenilalanin Metabolizma Bozukluğu Olan Olguların BH4 Yükleme*

Testine Cevaplılığı ve Moleküler Analizlerle İlişkisinin Retrospektif İncelenmesi. Bursa Uludağ Üniversitesi; 2020.

67. Dobrowolski SF, Heintz C, Miller T, et al. Molecular genetics and impact of residual in vitro phenylalanine hydroxylase activity on tetrahydrobiopterin responsiveness in Turkish PKU population. *Mol Genet Metab.* 2011;102(2):116-121. doi:10.1016/j.ymgme.2010.11.158
68. Wettstein S, Underhaug J, Perez B, et al. Linking genotypes database with locus-specific database and genotype-phenotype correlation in phenylketonuria. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(3):302-309. doi:10.1038/ejhg.2014.114
69. Lindner M, Haas D, Zschocke J, Burgard P. Tetrahydrobiopterin responsiveness in phenylketonuria differs between patients with the same genotype. *Mol Genet Metab.* 2001;73(1):104-106. doi:10.1006/mgme.2001.3168
70. Kiely BT, Koch RL, Flores L, Burner D, Kaplan S, Kishnani PS. A novel approach to characterize phenotypic variation in GSD IV: Reconceptualizing the clinical continuum. *Front Genet.* 2022;13(September):1-11. doi:10.3389/fgene.2022.992406
71. Odagiri S, Kabata D, Tomita S, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with mild hyperphenylalaninemia identified by newborn screening program in Japan. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(1). doi:10.3390/ijns7010017
72. Wang L, He B, Jin Q, et al. Allelic dropout in PAH affecting the results of genetic diagnosis in phenylketonuria. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022;35(3):387-391. doi:10.1515/jpem-2021-0336
73. Hunt JL. Loss of Heterozygosity. In: *Cell and Tissue Based Molecular Pathology.* First Edit. Elsevier; 2009:50-55. doi:10.1016/B978-044306901-7.50010-9
74. Kong X, Liang H, Zhou K, et al. Deciphering the Heterogeneity of the Internal Environment of Hippocampal Neurons during Maturation by Raman Spectroscopy. *ACS Omega.* Published online 2022. doi:10.1021/acsomega.2c04188
75. Lin AP, Ramadan S, Stern RA, et al. Changes in the neurochemistry of athletes with repetitive brain trauma: Preliminary results using localized correlated spectroscopy. *Alzheimer's Res Ther.* 2015;7(1):1-9. doi:10.1186/s13195-015-0094-5

76. Tufekcioglu Z, Cakar A, Bilgic B, Hanagasi H, Gurvit H, Emre M. Adult-onset phenylketonuria with rapidly progressive dementia and parkinsonism. *Neurocase*. 2016;22(3):273-275. doi:10.1080/13554794.2016.1142567
77. Hanley WB. Phenylketonuria (PKU) – A Success Story. In: *Latest Findings in Intellectual and Developmental Disabilities Research*. Vol 12. InTech; 2012:331-350. doi:10.5772/29008
78. Klaassen K, Djordjevic M, Skakic A, et al. Untreated PKU patients without intellectual disability: SHANK gene family as a candidate modifier. *Mol Genet Metab Reports*. 2021;29(August):100822. doi:10.1016/j.ymgmr.2021.100822
79. Item CB, Escueta S, Schanzer A, et al. Demethylation of the promoter region of GPX3 in a newborn with classical phenylketonuria. *Clin Biochem*. 2017;50(3):159-161. doi:10.1016/j.clinbiochem.2016.10.001
80. Sarodaya N, Tyagi A, Kim HJ, et al. Deubiquitinase USP19 enhances phenylalanine hydroxylase protein stability and its enzymatic activity. *Cell Biol Toxicol*. 2022;(0123456789). doi:10.1007/s10565-022-09719-z
81. Bik-Multanowski M, Bik-Multanowska K, Betka I, Madetko-Talowska A. The rs113883650 variant of SLC7A5 (LAT1) gene may alter brain phenylalanine content in PKU. *Mol Genet Metab Reports*. 2021;27:100751. doi:10.1016/j.ymgmr.2021.100751
82. Dobrowolski SF, Lyons-Weiler J, Biery A, et al. Methylome repatterning in a mouse model of Maternal PKU Syndrome. *Mol Genet Metab*. 2014;113(3):194-199. doi:10.1016/j.ymgme.2014.08.006
83. Dobrowolski SF, Lyons-Weiler J, Spridik K, et al. Altered DNA methylation in PAH deficient phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2015;115(2-3):72-77. doi:10.1016/j.ymgme.2015.04.002
84. Li Y, Tan Z, Zhang Y, et al. A noncoding RNA modulator potentiates phenylalanine metabolism in mice. *Science (80-)*. 2021;373(6555):662-673. doi:10.1126/science.aba4991
85. Lin C, Li Y, Zhang E, Feillet F, Zhang S, Blau N. Importance of the long non-coding RNA (lncRNA) transcript HULC for the regulation of phenylalanine hydroxylase and treatment of phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2022;135(3):171-178. doi:10.1016/j.ymgme.2022.01.004

HAM VERİLER

Vaka no_BTK no	BTK Yaşı (ay)	Enerji (kcal)	Protein (gr/gün)	Doğal Protein (gr/gün)	Boya göre RDA enerji (kcal/gün)	Boya göre RDA protein (gr/gün)	BH4 analogu kullanımı?	AS sütü alımı?
H2_BTK1	45	1305.3	45.2	45.2	1480.6	18.2	H	H
H5_BTK1	11	906.0	21.2	21.2	1123.0	13.8	H	E
H8_BTK1	12	102.3	1.7	1.7	1061.7	13.1	H	E
H17_BTK1	8	760.4	25.5	25.5	886.0	14.6	H	E
H19_BTK1	13	463.0	25.5	25.5	1083.0	13.3	H	E
H20_BTK1	12	388.4	10.2	10.2	945.8	15.6	H	E
H26_BTK1	16	1219.3	42.0	42.0	1060.0	13.0	H	E
H27_BTK1	12	861.2	34.9	34.9	1391.5	15.0	H	H
H31_BTK1	5.5	890.0	21.0	21.0	725.8	14.5	H	E
H32_BTK1	12	1010.0	36.9	36.9	1112.2	13.7	H	E
H33_BTK1	12	312.0	14.8	14.8	1083.3	13.3	H	E
H38_BTK1	7	205.3	5.5	5.5	814.0	13.4	H	E
H40_BTK1	13	788.0	31.7	31.7	1191.7	14.7	H	E
H45_BTK1	24	668.7	24.3	24.3	1090.0	18.0	H	E
H46_BTK1	12	1078.8	34.8	34.8	1119.4	13.8	H	H
H51_BTK1	9	293.0	2.8	2.8	873.9	14.4	H	E
H52_BTK1	17	271.8	3.9	3.9	1120.0	13.8	H	H
H53_BTK1	14	1244.4	41.9	41.9	1155.6	14.2	H	H
H55_BTK1	124	1527.0	38.2	38.2	2015.0	28.2	H	H
H56_BTK1	7	185.2	16.3	16.3	790.1	13.8	H	E
H62_BTK1	23	1032.0	30.6	30.6	1285.6	15.8	H	H
H64_BTK1	11	476.0	10.7	10.7	820.0	13.5	H	E
H65_BTK1	16	760.0	18.8	18.8	1191.7	14.7	H	E
H70_BTK1	10	125.0	3.9	3.9	1097.8	13.5	H	E
H78_BTK1	7	71.0	2.9	2.9	766.2	12.6	H	E
H82_BTK1	24	601.8	29.4	29.4	1198.9	14.8	H	E
H85_BTK1	10	737.0	18.1	18.1	880.0	14.5	H	H
H86_BTK1	9	542.8	14.5	14.5	879.9	14.5	H	E
H90_BTK1	12	87.1	5.8	5.8	1283.8	15.8	H	E
H92_BTK1	16	901.7	23.3	23.3	1256.7	15.5	H	E
H17_BTK2	24	1130.6	39.9	39.9	1365.0	16.8	H	H
H19_BTK2	18	589.0	15.2	15.2	1155.6	14.2	H	H
H32_BTK2	19	1221.0	68.5	68.5	1249.4	15.4	H	H
H33_BTK2	12	625.8	26.0	26.0	1083.0	13.3	H	E
H51_BTK2	9	386.0	21.9	21.9	873.9	14.4	H	E
H52_BTK2	20	524.4	20.1	20.1	1192.0	14.7	H	H
H53_BTK2	24	1090.7	29.6	29.6	1285.6	15.8	H	H

H62_BTK2	23	1050.0	39.1	39.1	1285.6	15.8	H	H
H64_BTK2	11	99.0	6.0	6.0	820.0	13.5	H	E
H65_BTK2	16	480.0	10.1	10.1	1191.7	14.7	H	E
H82_BTK2	36	402.1	11.0	11.0	1357.8	16.7	H	H
H92_BTK2	16	941.4	26.5	26.5	1256.7	15.5	H	E
H1_BTK3	75	1216.0	36.2	23.8	1944.0	25.9	E	H
H3_BTK3	73	1341.0	34.5	25.5	1767.0	23.6	H	H
H4_BTK3	20	600.0	14.7	11.3	1155.6	14.2	H	H
H5_BTK3	24	1624.0	55.6	45.1	1328.9	16.4	H	H
H6_BTK3	72	3053.7	57.7	48.7	1883.6	25.1	H	H
H7_BTK3	20	998.7	17.0	16.3	1155.6	14.2	H	H
H8_BTK3	86	1596.2	26.7	16.2	1700.0	23.8	H	H
H9_BTK3	41	932.3	31.1	16.9	1687.5	22.5	E	H
H10_BTK3	48	1793.0	54.4	36.8	1607.0	21.4	H	H
H11_BTK3	12	893.6	18.3	14.4	1242.2	15.3	H	H
H12_BTK3	16	1340.0	45.8	45.8	1126.7	13.9	E	H
H13_BTK3	91	1790.0	34.0	15.7	1909.0	26.7	H	H
H14_BTK3	17	893.1	19.3	8.8	1097.8	13.5	H	H
H15_BTK3	61	900.0	26.0	11.0	1767.8	23.6	H	H
H16_BTK3	31	1086.0	27.6	25.8	1314.0	16.2	H	H
H17_BTK3	34	1001.0	27.5	24.5	1480.6	18.2	H	H
H18_BTK3	103	1760.0	35.2	17.0	1969.7	27.6	H	H
H19_BTK3	78	1266.0	38.6	32.6	1894.3	24.9	H	H
H20_BTK3	20	627.9	24.1	8.4	1256.7	15.5	H	H
H21_BTK3	65	933.4	19.5	19.5	1751.8	23.4	H	H
H22_BTK3	42	1480.0	46.4	37.4	1500.0	18.6	H	H
H23_BTK3	41	1112.0	43.1	43.1	1387.0	17.1	H	H
H24_BTK3	113	2056.0	36.0	16.0	2189.4	30.7	H	H
H25_BTK3	73	2040.3	62.8	58.3	1960.7	26.1	H	H
H26_BTK3	56	1038.0	32.6	18.2	1695.0	22.6	H	H
H27_BTK3	18	758.1	24.0	17.0	1206.0	14.8	H	H
H28_BTK3	24	684.0	20.5	20.5	1271.0	15.6	E	H
H29_BTK3	49	1020.6	48.0	48.0	1655.4	22.1	E	H
H30_BTK3	123	757.0	12.9	12.9	1992.4	27.9	H	H
H31_BTK3	11	1150.0	18.1	10.9	856.0	14.1	H	E
H32_BTK3	44	1470.0	41.1	32.1	1957.0	24.1	H	H
H33_BTK3	109	1668.0	53.8	47.8	2053.0	28.7	H	H
H34_BTK3	19	703.3	17.5	14.5	1271.1	15.6	H	H
H35_BTK3	45	1398.0	52.6	50.8	1401.0	17.2	E	H
H36_BTK3	27	1228.5	13.0	6.2	1285.6	15.8	H	H
H37_BTK3	149	1338.2	40.0	30.0	2270.0	47.5	H	H
H38_BTK3	36	1032.0	18.9	9.9	1437.0	17.7	H	H
H39_BTK3	116	1480.0	63.2	63.2	2803.0	50.4	E	H
H40_BTK3	37	1699.0	39.0	33.0	1493.6	18.4	H	H
H41_BTK3	42	930.7	31.4	26.1	1487.8	18.3	E	H

H42_BTK3	60	1556.0	17.7	14.5	1719.6	22.9	H	H
H43_BTK3	29	964.0	28.9	22.6	1256.7	15.5	H	H
H44_BTK3	57	1518.0	31.1	20.6	1744.0	23.3	H	H
H45_BTK3	63	1006.0	34.4	10.6	1851.0	24.7	H	H
H46_BTK3	79	1393.7	51.4	47.7	1904.5	25.4	H	H
H48_BTK3	63	1116.0	34.0	14.6	1357.8	16.7	H	H
H49_BTK3	17	584.0	10.2	2.7	1170.0	14.4	H	E
H50_BTK3	58	1324.0	25.4	20.4	1727.7	23.0	H	H
H51_BTK3	105	1139.0	34.0	12.8	2136.0	29.9	H	H
H52_BTK3	80	1536.5	32.8	23.8	1968.7	26.3	E	H
H53_BTK3	31	1164.5	27.4	17.0	1314.5	16.2	H	H
H54_BTK3	48	1492.0	37.0	37.0	1687.5	22.5	E	H
H55_BTK3	175	1763.0	64.5	64.5	1871.0	39.1	H	H
H56_BTK3	109	1007.0	37.6	19.6	1939.0	27.2	H	H
H57_BTK3	22	783.0	17.4	17.4	1227.8	15.1	E	E
H58_BTK3	64	1242.0	28.0	23.5	1631.0	21.8	H	H
H59_BTK3	55		25.7	19.0	1735.7	23.1	H	H
H60_BTK3	193	1715.6	58.0	44.4	3025.6	59.5	H	H
H61_BTK3	193	1715.6	58.0	44.4	3024.0	59.5	H	H
H62_BTK3	36	1486.0	42.3	33.9	1401.0	17.2	H	H
H63_BTK3	197	1514.0	74.2	55.0	2207.0	44.1	H	H
H64_BTK3	46	1316.0	18.1	10.6	1401.0	17.2	H	H
H65_BTK3	72	1737.0	67.2	61.6	1861.0	24.8	E	H
H66_BTK3	123	1480.0	30.5	20.5	2068.0	28.9	H	H
H67_BTK3	190	1692.0	49.7	38.3	2119.0	42.4	H	H
H69_BTK3	127	856.0	27.4	7.4	2121.2	29.7	H	H
H70_BTK3	63	1189.0	25.8	22.2	1869.0	24.9	H	H
H71_BTK3	39	755.0	12.9	10.4	1357.8	16.7	H	H
H72_BTK3	19	680.0	23.7	23.7	1213.3	14.9	E	E
H73_BTK3	32	1732.0	36.2	33.2	1336.0	16.4	H	H
H74_BTK3	112	1145.2	25.9	25.9	2060.6	28.9	H	H
H75_BTK3	61	1114.0	33.1	24.1	1450.0	18.0	H	H
H76_BTK3	136	1958.0	35.7	35.7	1852.5	38.7	H	H
H77_BTK3	75	1225.0	40.4	40.4	1667.0	23.4	H	H
H78_BTK3	61	1325.0	39.1	28.6	1792.0	23.9	E	H
H79_BTK3	61	1380.0	19.4	10.4	1650.0	22.0	H	H
H80_BTK3	26	553.4	20.8	7.5	1248.0	15.5	H	H
H81_BTK3	218	1553.0	64.7	64.7	2256.0	45.1	E	H
H82_BTK3	125	1763.0	34.6	18.7	2166.0	30.3	H	H
H83_BTK3	24	768.0	15.5	6.5	1343.3	16.5	H	E
H84_BTK3	10	831.0	7.6	4.2	862.0	14.2	H	E
H85_BTK3	20	904.0	16.2	5.8	1155.6	14.2	H	H
H86_BTK3	73	1850.0	31.3	11.3	1832.0	24.4	H	H
H87_BTK3	71	1517.3	36.0	21.0	1976.8	26.4	H	H
H88_BTK3	12	896.1	14.8	11.2	1097.8	13.5	H	E

H89_BTK3	27	827.0	26.4	6.6	1200.0	14.8	H	H
H90_BTK3	40	965.6	26.2	14.2	1430.0	17.6	H	H
H91_BTK3	25	638.0	13.2	11.6	1220.6	15.0	H	E
H92_BTK3	96	1458.0	75.4	68.4	2015.2	28.2	H	H
H93_BTK3	29	1264.1	32.4	17.4	1328.9	16.4	H	H
H94_BTK3	40	1319.6	34.6	29.4	1444.4	17.8	H	H
H95_BTK3	26	1720.4	27.2	12.0	1300.0	16.0	H	H
H96_BTK3	33	1521.3	43.8	34.8	1343.3	16.5	H	H
H97_BTK3	83	2001.0	26.1	20.1	1816.0	24.2	H	H
H98_BTK3	16	888.7	27.3	27.3	1155.6	14.2	E	E
H99_BTK3	110	1691.0	21.6	12.6	2000.0	28.0	H	H
H1_BTK4	87	1186.0	38.8	24.8	1893.9	26.5	E	H
H3_BTK4	78	1180.0	30.4	21.4	1848.2	24.6	H	H
H6_BTK4	76	1303.0	32.3	32.3	1992.8	26.6	H	H
H7_BTK4	23	780.0	14.0	13.3	1213.3	14.9	H	H
H8_BTK4	102	1106.0	15.9	9.9	1712.0	24.0	H	H
H9_BTK4	58	1452.0	54.5	40.7	1840.0	24.5	E	H
H11_BTK4	79	1913.9	62.1	62.1	1944.6	25.9	E	H
H12_BTK4	20	1350.7	43.4	43.4	1191.7	14.7	E	H
H14_BTK4	64	1690.0	24.6	15.6	1671.4	22.3	H	H
H15_BTK4	210	1506.0	52.0	52.0	2159.5	43.2	E	H
H16_BTK4	36	1050.0	45.4	45.4	1430.0	17.6	H	H
H21_BTK4	195	2676.0	223.0	223.0	2848.9	58.0	H	H
H22_BTK4	51	1930.0	51.5	42.5	1719.6	22.9	H	H
H23_BTK4	66	1381.1	39.5	39.5	1751.8	23.4	H	H
H24_BTK4	184	2472.0	82.0	82.0	3145.0	61.8	E	H
H25_BTK4	80	1361.0	50.9	46.4	2017.0	26.9	H	H
H27_BTK4	33	1539.0	33.2	23.6	1401.0	17.2	H	H
H28_BTK4	24	552.0	11.4	11.4	1271.0	15.6	E	H
H29_BTK4	51	1442.0	54.5	54.5	1687.5	22.5	1H	H
H30_BTK4	131	2282.0	56.6	56.6	2037.9	28.5	H	H
H31_BTK4	110	1560.0	74.0	64.4	2038.0	28.5	H	H
H32_BTK4	87	1475.0	59.6	47.6	1985.0	27.8	H	H
H34_BTK4	20	1059.0	13.3	10.3	1271.1	15.6	H	H
H35_BTK4	74	1840.0	77.2	75.4	1792.0	23.9	E	H
H37_BTK4	152	1061.0	40.7	30.7	2270.0	47.5	H	H
H38_BTK4	64	1456.0	18.2	12.2	1864.0	24.9	H	H
H39_BTK4	145	1480.0	63.2	63.2	2803.0	50.4	E	H
H41_BTK4	46	862.5	34.1	28.7	1487.8	18.3	E	H
H42_BTK4	70	1500.0	19.4	16.4	1784.0	23.8	H	H
H44_BTK4	70	1493.0	26.4	14.4	1864.0	24.9	H	H
H45_BTK4	63	545.0	30.3	6.5	1851.0	24.7	H	H
H50_BTK4	59	1213.0	32.7	27.7	1727.7	23.0	H	H
H51_BTK4	124	2432.0	58.9	30.7	2303.0	32.2	H	H
H52_BTK4	97	1469.0	45.1	39.1	1987.9	27.8	E	H

H53_BTK4	48	1354.0	51.2	51.2	1655.4	22.1	H	H
H55_BTK4	145	1763.0	64.5	64.5	1871.0	39.1	H	H
H56_BTK4	109	113.0	38.5	20.5	1939.0	27.2	H	H
H57_BTK4	33	2019.0	64.4	64.4	1408.3	17.3	E	H
H58_BTK4	64	1454.0	30.3	25.8	1631.0	21.8	H	H
H59_BTK4	107	1206.0	41.6	9.4	2151.5	30.1	H	H
H62_BTK4	36	1083.0	40.0	31.6	1401.0	17.2	H	H
H64_BTK4	52	1103.0	16.5	12.0	1599.0	21.3	H	H
H66_BTK4	150	1772.0	31.5	21.9	1943.0	40.6	H	H
H70_BTK4	111	1284.0	50.2	50.2	2098.0	29.4	E	H
H71_BTK4	40	522.0	14.9	10.9	1357.8	16.7	H	H
H72_BTK4	22	959.0	32.8	32.8	1242.2	15.3	E	E
H73_BTK4	56	1565.0	23.5	20.5	1695.0	22.6	H	H
H75_BTK4	75	1283.0	51.9	45.9	1928.0	25.7	E	H
H76_BTK4	80	1340.0	56.1	47.1	1800.0	24.0	H	H
H78_BTK4	86	1182.0	39.9	29.4	1803.0	25.2	E	H
H79_BTK4	61	1830.0	21.9	12.9	1650.0	22.0	H	H
H82_BTK4	138	1768.0	36.7	20.8	2428.3	43.7	H	H
H86_BTK4	157	1272.0	38.9	18.9	2309.0	41.6	H	H
H87_BTK4	83	1714.0	34.5	19.5	2049.0	27.3	H	H
H90_BTK4	61	1523.0	35.9	26.3	1784.0	23.8	H	H
H91_BTK4	25	742.0	10.2	8.7	1220.6	15.0	H	E
H92_BTK4	97	1155.0	29.9	22.6	2015.2	28.2	H	H
H95_BTK4	102	1159.0	33.4	19.4	1981.8	27.7	E	H
H96_BTK4	34	1122.6	20.3	20.3	1343.3	16.5	H	H
H98_BTK4	16	611.8	22.5	22.5	1155.6	14.2	E	E
H6_BTK5	82	1643.5	37.7	37.7	2008.9	26.8	H	H
H7_BTK5	50	1691.0	33.4	30.4	1639.3	21.9	H	H
H11_BTK5	93	1407.0	29.6	29.6	1969.7	27.6	E	H
H14_BTK5	146	1020.0	25.4	18.4	1919.7	40.1	H	H
H16_BTK5	44	1542.8	56.3	56.3	1502.0	18.5	H	H
H22_BTK5	56	1640.0	54.3	45.3	1767.8	23.6	E	H
H27_BTK5	58	1810.0	21.5	10.3	1775.9	23.7	H	H
H30_BTK5	285	2179.0	58.1	58.1	2025.6	42.4	H	H
H32_BTK5	108	1280.0	51.4	39.4	2212.0	40.0	H	H
H35_BTK5	76	1631.0	43.1	41.3	1792.0	23.9	E	H
H37_BTK5	155	1483.0	16.1	6.1	2291.0	47.9	H	H
H38_BTK5	68	1650.0	23.3	14.3	1929.0	25.7	H	H
H41_BTK5	50	1641.4	54.2	49.8	1664.0	22.2	E	H
H44_BTK5	72	1313.0	23.7	10.2	1888.0	25.2	H	H
H50_BTK5	134	1309.0	42.6	42.6	2277.0	41.0	E	H
H58_BTK5	64	1800.0	40.2	35.7	1631.0	21.8	H	H
H59_BTK5	107	837.4	44.2	12.0	2151.5	30.1	H	H
H62_BTK5	36	1220.0	24.8	16.4	1401.0	17.2	H	H
H64_BTK5	70	1392.0	17.7	13.2	1736.0	23.1	H	H

H75_BTK5	110	1233.4	62.3	62.3	2083.3	29.2	E	H
H76_BTK5	192	1294.0	37.3	37.3	2017.8	40.4	H	H
H87_BTK5	106	1927.3	32.6	17.6	2060.6	28.8	H	H
H90_BTK5	131	1970.0	69.1	57.1	2174.0	30.4	H	H
H91_BTK5	25	742.0	8.8	7.3	1220.6	15.0	H	E
H92_BTK5	102	2177.9	78.8	71.5	2015.2	28.2	H	H
H95_BTK5	105	1410.0	30.2	16.2	1981.8	27.7	E	H
H96_BTK5	44	1305.0	33.8	33.8	1372.2	16.9	H	H
H98_BTK5	19	647.1	37.2	37.2	1213.3	14.9	E	H



FORMLAR

Hasta Adı Soyadı:
 Son başvuru tarihi:
 Doğum Tarihi:
 DOĞUM TARTISI (g)
 DOĞUM BOYU (cm)
 Doğum BAŞ ÇEVRESİ (cm)
 GESTASYONEL HAFTASI?/ MİAD?:
 NSD? / C/S?:
 Cinsiyet
 ANNE BABA ARASINDA AKRABALIK? +/- :
 VARSA DERECEİ /Açıklama:
 Ailede PKU öyküsü? Psikomotor Gerilik?:
 1. TARAMA KANI ALINMA TARİHİ:
 1. TARAMA KANI ALINMA YAŞI (gün):
 1. Tarama Kanı - PHE (mg/d):
 2. TARAMA KANI ALINMA TARİHİ:
 2. TARAMA KANI ALINMA YAŞI (gün):
 2. Tarama Kanı - PHE (mg/d):
 İLK Başvuru/ TANI TARİHİ:
 TANI YAŞI (gün):
 İLK TANI:
 SON TANI:
 SON TANI TARİH:
 SON TANI YAŞ (...ay):
 BAŞVURU Kantitatif Phe - Tyr TARİHİ:
 Başvuru Kantitatif PHE (μmol/L):
 Başvuru Kantitatif TYR (μmol/L):
 Başvuru Kantitatif Phe/Tyr:
 Başvuru Tandem MS TARİHİ:
 Başvuru Tandem MS PHE (μmol/L):
 Başvuru Tandem MS TYR (μmol/L):
 Başvuru Tandem MS Phe/Tyr:
 ≥360 Olan İLK kan PHE değeri (μmol/L):
 ≥360 Olan İLK kan PHE TARİHİ:
 ≥360 Olan İLK kan PHE Yaşı (...ay):
 EN YÜKSEK KAN PHE (μmol/L):
 En Yüksek Phe'ye eşlik eden TYR (μmol/L):
 En Yüksek Phe'ye eşlik eden PHE/TYR oranı:
 En Yüksek Kan Phe Tarih:
 En Yüksek Kan Phe Yaş (...ay):
 2. EN YÜKSEK KAN PHE (μmol/L):
 2. EN Yüksek Kan Phe'ye eşlik eden TYR (μmol/L):
 2. EN Yüksek Kan Phe'ye eşlik eden PHE/TYR oranı:
 2. EN Yüksek Kan Phe Tarih:
 2. EN Yüksek Kan Phe Yaş (...ay):
 En yüksek PHE/TYR Oranı:
 En Yüksek Kan Phe/Tyr Oranı Tarih:
 En Yüksek Kan Phe/Tyr Oranı Yaş (...ay):
 Tedavi KARARI verilen kan PHE değeri (μmol/L):
 1. yıl ≥360 KAN PHE SAYISI:

BH4 Bazal Phe:
 Test SONU KAN PHE:
 Testte En DÜŞÜK KAN PHE:
 En Düşük Kan Phe'nin SAATİ
 Test SONU BH4 DUYARLILIĞI (%)
 En YÜKSEK BH4 Duyarlılığı (%)
 BH4 yanıtı
 BH4 yavaş yanıtı
 BH4 yanıtı
 Anne sütü başlama/ ilk ... dakika:
 Anne sütü TEK BAŞINA süre (...ay):
 Tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanı (...a)
 Toplam annne sütü alma süresi (...ay):
 Formül süt başlama (...ay):
 Formül süt kesme (...ay):
 PKU BESLENME Tedavisi BAŞLAMA Tarihi:
 PKU BESLENME Tedavisi BAŞLAMA Yaşı (...a)
 PKU Formula KESİLME Tarihi:
 PKU Formula KESİLME Yaşı (...ay):
 PKU Formula 2. BAŞLAMA Tarihi:
 PKU Formula 2. BAŞLAMA Yaşı (...ay):
 PKU Formulanın 2. KESİLME Tarihi:
 PKU Formulanın 2. KESİLME Yaşı (...ay):
 PKU Formula 3. BAŞLAMA Tarihi:
 PKU Formula 3. BAŞLAMA Yaşı (...ay):
 PHE KISITLI Diyet KESİLME Tarihi:
 PHE KISITLI Diyet KESİLME Yaşı (...ay):
 PHE KISITLI Diyet 2. Başlama Tarihi:
 PHE KISITLI Diyet 2. Başlama Yaşı (...ay):
 Sapropterin +/- :
 Sapropterin Başlama Tarihi:
 Sapropterin Başlama Yaşı (...ay):
 Sapropterin başlangıç dozu (...mg/kg/gün):
 PKU TEDAVİSİNİN SON DURUMU
 Alel 1
 Alel 2
 Homozigot/Heterozigot
 Protein Varyant (Varyant 1)
 Protein Varyant (Varyant 2)
 cDNA Aberration (Varyant 1)
 cDNA Aberration (Varyant 2)
 VARYASYON TİPİ (Varyant 1)
 VARYASYON TİPİ (Varyant 2)
 Coding Effect (Varyant 1)
 Coding Effect (Varyant 2)
 PROTEİN DOMAIN (Varyant 1)
 PROTEİN DOMAIN (Varyant 2)
 KPKU %
 HPKU %
 HHPA %

1. yıl çalışılan KAN PHE SAYISI:	Vaka Sayısı
1. yıl (başvuru yılı) başvurudan yıl sonuna kadar ay sayısı)	BH4 yanıtlılığı var %
2. yıl ≥ 360 KAN PHE SAYISI:	BH4 yanıtlılığı yok %
2. yıl çalışılan KAN PHE SAYISI:	BH4 yanıtlılığı yavaş %
2. yıl - yıl başından yıl sonuna veya dosya değerlendirme taril	Vaka Sayısı (BH4 yanıtlılığı test edilen)
3. yıl ≥ 360 KAN PHE SAYISI:	AF 1 (%)
3. yıl çalışılan KAN PHE SAYISI:	AF 2 (%)
3. yıl - yıl başından yıl sonuna veya dosya değerlendirme taril	APV 1
4. yıl ≥ 360 KAN PHE SAYISI:	APV 2
4. yıl çalışılan KAN PHE SAYISI:	GPV
4. yıl - yıl başından yıl sonuna veya dosya değerlendirme taril	GPV based Predicted Phenotype
6. yıl ≥ 360 KAN PHE SAYISI:	RA1 (%)
6. yıl çalışılan KAN PHE SAYISI:	RA2 (%)
6. yıl - yıl başından yıl sonuna veya dosya değerlendirme taril	Ort. A (%)
Son Phe değeri: ... mikromol/L	EA based Predicted Phenotype
Son Tyr değeri: ... mikromol/L	
Son P/T değeri: ...	
Son phe-tyr tarihi	

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

HAFİF HİPERFENİLALANİNEMİDEN FENİLKETONÜRİYE DÖNÜŞEN VAKALARIN DOĞAL PROTEİN ALIMI VE GENOTİP ÖZELLİKLERİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 11	% 10	% 5	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	pure.rug.nl İnternet Kaynağı	% 1
3	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
5	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
6	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to Koc University Öğrenci Ödevi	<% 1
8	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1