

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

YÜKSEK LİSANS

**YENİDOĞAN TARAMA İLE SAPTANAN
HİPERFENİLALANİNEMİ VAKALARININ YÖNETİMİ
İÇİN KILAVUZ GELİŞTİRİLMESİ**

SİNEM ERAKIN KAPTAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. MÜBECCEL DEMİRKOL**

**PEDİATRİK TEMEL BİLİMLER ANABİLİM DALI
ÇOCUK METABOLİZMASI**

İSTANBUL-2014

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı Çocuk Metabolizması Yüksek Lisans Programında Sinem Erakın Kaptan tarafından hazırlanan "Yenidoğan Tarama İle Saptanan Hiperfenilalaninemi Vakalarının Yönetimi İçin Kılavuz Geliştirilmesi" başlıklı Yüksek Lisans tezi yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı olarak kabul edilmiştir.

22/07/2014

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi,Fakültesi,Anabilim Dalı) İmzası

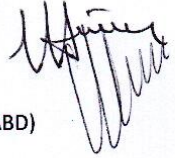
1- Prof.Dr.Mübeccel DEMİRKOL (İ.Ü İstanbul Tıp Fak./Çocuk Sağ.ve Hastalıkları ABD)



2- Prof.Dr.Rüveyde BUNDAK (İ.Ü Çocuk Sağlığı Enstitüsü /Sosyal Pediatri ABD)



3- Prof.Dr.Güliden GÖKÇAY (İ.Ü İstanbul Tıp Fak./Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD)



4- Prof.Dr.Mine ÇALIŞKAN (İ.Ü Çocuk Sağlığı Enstitüsü /Pediatrik Temel Bilimler ABD)

5- Prof.Dr.Ümit TÜRKOĞLU (İ.Ü İstanbul Tıp Fak./Tıbbi Biyokimya ABD)



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 çalışmayla 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.

Sinem Erakın Kaptan

S. Kaptan

İTHAF

Hiperfenilalaninemili çocuklara ve ailelerine,

TEŞEKKÜR

Yalnız bilinmezleri ile değil tanı, tedavi ve izlem süreçlerindeki bütün zorluklara rağmen Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda üstün özveriler ile çalışmalarını sürdürerek bilgi ve vizyonları ile bizlere eğitim veren ve yol gösteren Sayın Prof. Dr. Mübeccel Demirkol, Sayın Prof. Dr. Gülden Gökçay ve Sayın Prof. Dr. Tolunay Tavil hocalarıma öncelikle teşekkürü bir borç bilirim.

Özel olarak, şanslı bir tesadüf sonucunda birlikte çalışmaya başladığım, hekimliği ve akademik duruşu ile çok şey öğrendiğim, metabolizma uzmanlığı için beni yüreklendiren, eğitimim ve tez danışmanlığımı titizlikle yürüten, bu süreçte beni hep güçlendiren Sevgili Hocam Prof. Dr. Mübeccel Demirkol'a,

Çalışmamın istatistiksel değerlendirmesinde kritik yönlendirmelerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Mustafa Şenocak'a,

Çalışma ve tez süresince ekip olarak birlikte özveri ile çalıştığımız Uzm.Dr.Ayşe Çiğdem Aktuğlu Zeybek, Uzm.Dr.Melike Ersoy, Uzm.Dr.Mehmet Cihan Balcı, Dr. Ümit Sormaz, Diy.Nihan Çakır Biçer, Hemş.Güzin Bulamacı, Hemş.Narin Burmacı Can, Bilim Dalı Sekreteri Ümmügül Kılıç, Şefika Mutlu, Bilim Dalı laboratuvar çalışanları Biy.Şenay Çelik, Ayfer Polat, Şafak Yücel Peldek, Fatma Güdek Kılıç ve Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda görevli emeği geçen tüm çalışma arkadaşlarıma,

Sabır ve sevgiyle hep yanımda olan, sevgili arkadaşım Biy.Evren Özer'e

Tanıdıkça metabolizmaya daha çok bağlanmama neden olan güzel çocuklara ve ailelerine,

Koşulsuz her an yanımda olan, sevgi ve desteklerini daima hissettiğim kıymetli aileme ve tüm bu süreç boyunca sevgi, saygı ve anlayışını benden esirgemeyen eşim Ersegün Kaptan'a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
BEYAN.....	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ	XIII
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XIV
ÖZET	XV
ABSTRACT.....	XVI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Fenilalanin Metabolizması ve Hiperfenilalaninemi	2
2.2. Hiperfenilalanineminin Tarihsel Gelişimi ve Yenidoğan Tarama Kavramı	5
2.3. Laboratuvar İnceleme Yöntemleri	6
2.4. Ulusal Yenidoğan Fenilketonüri Tarama Programı	8
2.5. Hiperfenilalaninemi Ayırıcı Tanısı	10
2.6. Hiperfenilalaninemi Eşik Değeri	12
2.6.1. Kan fenilalanin ve tirozin düzeyinin normal değerleri	12
2.6.2. Fenilalanin/Tirozin oranı.....	13
2.6.3. Hafif hiperfenilalaninemi, fenilketonüriye dönüşür mü?.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Araştırma Verilerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi	20
3.1.1. Kuru kan örnekleri inceleme yöntemleri	20
3.1.2. Vakaların değerlendirilme süreci	21
3.2. Araştırma sınırlılıkları.....	24
3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. “Ulusal Yenidoğan Fenilketonüri Tarama Programı”nda Şüpheli Bulunarak Sevk Edilen Vakaların (n:2264) Genel Değerlendirilmesi	25

4.1.1. Sevk edilen vakaların başvuru fenilalanin değerine göre aldıkları ilk tanı, kuru kan fenilalanin ve tirozin düzeyleri ve tayin yöntemlerinin karşılaştırılması.....	26
4.1.2. Vakaların T.C. Sağlık Bakanlığı yönlendirme belgesinde ‘Yenidoğan Taraması’ için belirtilen kan alınma günleri ve fenilalanin değerleri.....	31
4.1.3. BH ₄ yükleme testi yapılan vakaların değerlendirilmesi.....	34
4.1.4. BH ₄ Eksikliği vakalarına ait genel değerlendirmeler.....	37
4.1.5. Ailede kardeş veya akraba olma durumu.....	38
4.2. Yenidoğan Tarama ile Saptanan ve Araştırma Grubuna Alınan Hafif Hiperfenilalaninemi Vakalarının Değerlendirilmesi.....	39
4.2.1. Vakaların izlemlerinde kan fenilalanin düzeylerinin fenilketonüri tedavi sınırını (Phe $\geq$ 600 μ mol/L) geçme durumu.....	47
4.2.2. Fenilketonüri tedavi karar değeri fenilalanin $\geq$ 360 μ mol/L düşürüldüğündeki geçme durumu.....	59
4.2.3. Son tanı kriterine göre, hafif hiperfenilalaninemi (HHPA) başvuru tanı grubundan fenilketonüri (PKU) son tanı grubuna değişim gösteren vakaların değerlendirilmesi.....	67
4.2.4. Hafif hiperfenilalaninemi (HHPA) başvuru tanı grubundan fenilketonüri (PKU) son tanı grubuna değişim gösteren vakaların başvuru döneminde saptanabilmesi için sınır değerlerin tespiti.....	77
4.2.4.1. ROC (Receiver Operating Characteristic) (İşlem Karakteristik Eğrisi) eğrisinden yararlanarak sınır değerlerin belirlenmesi ve risk katsayıları.....	77
4.2.5. Başvuru ve izleme ait genel karşılaştırmalar.....	79
4.2.6. Cinsiyete göre vakaların başvuru ve izlem verilerinin karşılaştırılması.....	81
5. TARTIŞMA.....	85
KAYNAKLAR.....	98
HAM VERİLER.....	106
ETİK KURUL KARARI.....	110
ÖZGEÇMİŞ.....	113

TABLOLAR LISTESİ

Tablo 2-1: Dünyada fenilketonüri görülme sıklığı.....	5
Tablo 2-2: Fenilalanin düzeyinin saptanmasında kullanılan inceleme yöntemlerinin karşılaştırılması.....	8
Tablo 2-3: Hiperfenilalaninemi (HPA) sınıflandırması.....	11
Tablo 2-4: Yaş grupları için bildirilen kan fenilalanin ve tirozin düzeyi normal değerleri.....	13
Tablo 2-5: Avrupa ve A.B.D.'deki farklı tarama laboratuvarlarının kullandığı fenilalanin düzeyine ait eşik değerler.....	13
Tablo 2-6: Farklı kaynaklarda bildirilen yenidoğan tarama sonuçlarına ait fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) düzeyleri ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranı ile önerilen eşik değerler.....	15
Tablo 3-1: Hiperfenilalaninemi (HPA) sınıflandırmasında kullanılan tanı grupları.....	22
Tablo 3-2: Vakaların başvuru kan fenilalanin (Phe) düzeylerine ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranlarına göre yapılan hafif hiperfenilalaninemi (HHPA) sınıflandırması....	22
Tablo 3-3: Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı hiperfenilalaninemi (HPA) izlem şeması.....	23
Tablo 4-1: Yaşadıkları coğrafi bölgelere (n:2191) göre yıllar içindeki dağılımları.....	25
Tablo 4-2: İlk başvuru günü ortalama değerlerinin yıllara göre dağılımları.....	26
Tablo 4-3: İstanbul ilinde yaşayan vakaların (n:1433) ilk başvuru günü değerlerinin yıllara göre dağılımları.....	26
Tablo 4-4: Fenilketonüri tanısı alan vakaların (n:178) ilk başvuru günü değerlerinin yıllara göre dağılımları.....	26
Tablo 4-5: Vakaların başvuru fenilalanin (Phe) düzeyine göre aldıkları ilk tanıları	27
Tablo 4-6a: Normal vakaların (n:1385) kantitatif (n:916) ve tandem-MS (n:1376) yöntemlerine göre kuru kan fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) değerleri.....	27
Tablo 4-7a: Hafif hiperfenilalaninemi (HHPA) vakalarının (n:652) kantitatif (n:441) ve tandem-MS (n:646) yöntemlerine göre kuru kan fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) değerleri.....	28

Tablo 4-8a: Hafif fenilketonüri (HPKU) vakalarının (n:75) kantitatif (n:43) ve tandem-MS (n:73) yöntemlerine göre kuru kan fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) değerleri.....	28
Tablo 4-9a: Klasik fenilketonüri (KPKU) vakalarının (n:103) kantitatif (n:61) ve tandem-MS (n:101) yöntemlerine göre kuru kan fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) değerleri.....	28
Tablo 4-6b: Normal vakaların kuru kanında her iki inceleme yöntemiyle tayin edilen (n:907) fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) değerleri.....	29
Tablo 4-7b: Hafif hiperfenilalaninemi (HHPA) vakalarının kuru kanında her iki inceleme yöntemiyle tayin edilen (n:435) fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) değerleri.....	29
Tablo 4-8b: Hafif fenilketonüri (HPKU) vakalarının kuru kanında her iki inceleme yöntemiyle tayin edilen (n:41) fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) değerleri.....	30
Tablo 4-9b: Klasik fenilketonüri (KPKU) vakalarının kuru kanında her iki inceleme yöntemiyle tayin edilen fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) değerleri.....	31
Tablo 4-10: Normal vakaların (n:1385) yönlendirme belgelerinde bildirilen kan alınma günü ve kuru kan fenilalanin (Phe) düzeyi.....	32
Tablo 4-11: İzleme alınan Hafif Hiperfenilalaninemi (HHPA) vakalarının (n:652) yönlendirme belgelerinde bildirilen kan alınma günü ve kuru kan fenilalanin (Phe) düzeyi.....	32
Tablo 4-12: Hafif fenilketonüri (HPKU) vakalarının (n:75) yönlendirme belgelerinde bildirilen kan alınma günü ve kuru kan fenilalanin (Phe) düzeyi.....	33
Tablo 4-13: Klasik fenilketonüri (KPKU) vakalarının (n:103) yönlendirme belgelerinde bildirilen kan alınma günü ve kuru kan fenilalanin (Phe) düzeyi.....	34
Tablo 4-14a: BH ₄ yükleme testi yapılan vakaların (n:235) değerlendirilmesi.....	35
Tablo 4-14b: Fenilalanin düzeyinde $\geq$ %30 azalma ile belirlenen BH ₄ yanıtın farklı tanı gruplarında karşılaştırılması.....	36
Tablo 4-14c: Fenilalanin hidrosilaz (PAH) eksikliği gösteren vakaların BH ₄ yanıtılık oranı	36

Tablo 4-15a: BH ₄ Eksikliği tanısı alan vakaların cinsiyet, ilk tanı, kesin tanı, doğum özelliği, ilk başvuru günü ve başvuru fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) verileri.....	37
Tablo 4-15b: BH ₄ Eksikliği tanısı alan vakaların BH ₄ yükleme sonuçları.....	38
Tablo 4-16: Ailede kardeş veya akraba olma durumuna göre vaka sayıları.....	38
Tablo 4-17a: Başvuru tanı gruplarının kantitatif ve tandem-MS yöntemi ile belirlenen kuru kan fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranı ortalama (Ort), standart sapma (SS), ortanca, alt ve üst sınır değerleri.....	40
Tablo 4-17b: Başvuru tanı grupları arasında; kantitatif ve tandem-MS yöntemlerine göre değerlendirilen kuru kan fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranı ortanca değerleri açısından istatistiksel karşılaştırması.....	40
Tablo 4-17c: Başvuru tanı gruplarının; kantitatif ve tandem-MS yöntemleri ile belirlenen kuru kan fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranı başvuru sonuçlarının istatistiksel karşılaştırması.....	41
Tablo 4-18a: Vakaların başvuru ve izlemde (ortanca 20 ay) kantitatif fenilalanin (Phe) düzeyinin yükseldiği ve en yüksek düzeye eriştiği dönemlere ilişkin veriler.....	43
Tablo 4-18b: Vakaların başvuru tanı grupları arasında; başvuru ve izlemde kantitatif fenilalanin (Phe) düzeylerinin yükseldiği ve en yüksek düzeye eriştiği dönemlere ilişkin verilerin istatistiksel karşılaştırılması.....	44
Tablo 4-18c: Vakalarının başvuru tanı grupları içinde; başvuru ve izlemde fenilalanin (Phe) düzeylerinin yükseldiği ve en yüksek düzeye eriştiği dönemlere ilişkin verilerin istatistiksel karşılaştırılması.....	46
Tablo 4-19: Vakaların (n:257) fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L geçme durumu.....	48
Tablo 4-20a: İzlemde fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L geçme durumu gruplarına göre ayrılmış vakaların başvuru ve izlemde (ortanca 20 ay) kantitatif fenilalanin (Phe) düzeyinin yükseldiği ve en yüksek düzeye eriştiği dönemlere ilişkin veriler.....	50
Tablo 4-20b: İzlemde fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L geçme durumu grupları arasında; vakaların başvuru ve izlemde en yüksek fenilalanin (Phe) düzeylerinin saptandığı dönemlerdeki verilerin istatistiksel karşılaştırılması.....	51
Tablo 4-20c: İzlemde fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L geçme durumu grupları içinde; vakaların başvuru değerleri ile en yüksek fenilalanin (Phe) düzeylerinin saptandığı dönemdeki veriler arasında değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.....	53

Tablo 4-21a: İzlemde kan fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumuna göre ayrılmış vakaların altı aylık izlem aralıklarında fenilalanin düzeyleri (Phe) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranları verileri.....	55
Tablo 4-21b: İzlemde kan fenilalanin düzeyinin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumu grupları arasında altı aylık izlem aralıklarında fenilalanin (Phe) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranları verilerinin istatistiksel karşılaştırılması.....	56
Tablo 4-22: İzlem sonunda başvuru tanı gruplarının aldıkları son tanılar.....	57
Tablo 4-23: İzlem sonunda başvuru ilk tanı gruplarının aldıkları son tanılarına ek olarak aynı vakaların izlemindeki bütün kan fenilalanin (Phe) düzeylerinin ortalamasına göre yapılan yerleşimi.....	58
Tablo 4-24: Vakalarının (n:257) fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumu.....	59
Tablo 4-25a: İzlemde fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumu gruplarına göre ayrılmış vakaların başvuru ve izlemde (ortanca 20 ay) kantitatif fenilalanin (Phe) düzeyinin yükseldiği ve en yüksek düzeye eriştiği dönemlere ilişkin veriler.....	61
Tablo 4-25b: İzlemde fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumu grupları arasında; vakaların başvuru ve izlemde en yüksek fenilalanin (Phe) düzeylerinin saptandığı dönemlerdeki verilerin istatistiksel karşılaştırılması.....	63
Tablo 4-26a: İzlemde kan fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumuna göre ayrılmış vakaların altı aylık izlem aralıklarında fenilalanin düzeyleri (Phe) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranları verileri.....	65
Tablo 4-26b: İzlemde kan fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumu grupları arasında altı aylık izlem aralıklarında fenilalanin (Phe) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranları verilerinin istatistiksel karşılaştırılması.....	66
Tablo 4-27a: Fenilketonüri tedavi sınırını (fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$) geçen vakaların (n:24) başvuru ve izlem verileri; BH4 yanıtlılık durumu ve anne sütü kullanma süresi	69
Tablo 4-27b: Fenilketonüri tedavi sınırını (fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$) geçen vakaların (n:24) başvuru ve izlemde fenilalanin (Phe) düzeylerinin yükseldiği dönemdeki Phe, tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranlarına ait değişim yüzdeleri.....	71
Tablo 4-27c: Fenilketonüri tedavi sınırını (fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$) geçen vakaların (n:24) başvuru tanı grupları arasında altı aylık izlem aralıklarında fenilalanin (Phe) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranları verilerinin istatistiksel karşılaştırılması.....	73

Tablo 4-28: İzlemde fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L düzeyini geçerek fenilketonüri (PKU)'ye dönüşen ve fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L düzeyini geçmeyen vakaların başvuru ve izlem dönemleri fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) düzeyleri ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranları ortalama (Ort), standart sapma (SS), ortanca, alt ve üst sınır değerleri ile başvurusunda normal, hafif fenilketonüri (HPKU) ve klasik fenilketonüri (KPKU) tanısı alan vakaların karşılaştırılması.....	80
Tablo 4-29a: Cinsiyete göre vakaların başvuru ve izlemde (ortanca 20 ay) kantitatif fenilalanin (Phe) düzeyinin yükseldiği ve en yüksek düzeye eriştiği dönemlere ilişkin veriler ile bu verilerin istatistiksel karşılaştırılması.....	82
Tablo 4-29b: Cinsiyete göre vakaların izleminde başvuru ve izlemde en yüksek fenilalanin (Phe) düzeylerinin saptandığı dönemdeki veriler arasında değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.....	83
Tablo 5-1: İzlemde fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L düzeyini geçerek fenilketonüri (PKU)'ye dönüşen (n:24) ve fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L düzeyini geçmeyen vakaların (n:212) başvuru ve izlem dönemleri fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) düzeyleri ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranları değişim yüzdeleri.....	93

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Fenilalanin hidroksilasyon sistemi.....	3
Şekil 2-2: Fenilalanin/Tirozin (Phe/Tyr) oranının tarama testinin duyarlılığını artırması	7
Şekil 2-3: T.C. Sağlık Bakanlığı fenilketonüri taraması akış şeması (2 mg/dl=120 µmol/L).....	9
Şekil 2-4: İngiltere, Almanya ve Danimarka’da uygulanan farklı eşik değerlere göre yapılan hiperfenilalaninemi (HPA) sınıflandırması (37)	12
Şekil 4-1: Fenilketonüri tedavi sınırını (fenilalanin≥600 µmol/L) geçen vakaların izlem boyunca belirlenen fenilalanin düzeyleri değişimi için örnek gösterimi	74
Şekil 4-2: İzleminde fenilalanin≥600 µmol/L üzerine <i>iki kez çıkan</i> vakaların takibi boyunca gönderdiği kan fenilalanin düzeyleri değişimi (ortanca değer, 1.çeyrek [%25], 3.çeyrek [%75], alt ve üst sınırlar).....	75
Şekil 4-3: İzleminde fenilalanin≥600 µmol/L üzerine <i>bir kez çıkan</i> vakaların takibi boyunca gönderdiği kan fenilalanin düzeyleri değişimi (ortanca değer, 1.çeyrek [%25], 3.çeyrek [%75], alt ve üst sınırlar).....	75
Şekil 4-4: İzleminde fenilalanin≥600 µmol/L üzerine <i>iki kez çıkan</i> vakaların takibi boyunca gönderdiği kan fenilalanin/tirozin oranları değişimi (ortanca değer, 1.çeyrek [%25], 3.çeyrek [%75], alt ve üst sınırlar).....	76
Şekil 4-5: İzleminde fenilalanin≥600 µmol/L üzerine <i>bir kez çıkan</i> vakaların takibi boyunca gönderdiği kan fenilalanin/tirozin oranları değişimi (ortanca değer, 1.çeyrek [%25], 3.çeyrek [%75], alt ve üst sınırlar).....	76
Şekil 4-6: Fenilalanin için ROC eğrisi.....	77
Şekil 4-7: Fenilalanin/Tirozin oranı için ROC eğrisi.....	78
Şekil 5-1:Hiperfenilalaninemi vakalarının yönetim kılavuzu.....	97

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

BH4	Tetrahidrobiopterin
BIA	Bakteriyel İnhibisyon İnceleme Yöntemi (Guthrie Testi)
DHPR	Dihidropteridin Redüktaz
HHPA	Hafif Hiperfenilalaninemi
HPA	Hiperfenilalaninemi
HPKU	Hafif Fenilketonüri
HPLC	Yüksek Basıncılı Likit Kromatografisi
KPKU	Klasik Fenilketonüri
PAH	Fenilalanin Hidroksilaz
PHE	Fenilalanin
PHE/TYR	Fenilalanin/Tirozin Oranı
PKU	Fenilketonüri
PTPS	Piruvoyl-Tetrahidrobiopterin Sentaz
Tandem-MS	Ardışık Kütle Spektrometrisi
TYR	Tirozin

ÖZET

Kaptan Erakın S. (2014). Yenidoğan Tarama İle Saptanan Hiperfenilalaninemi Vakalarının Yönetimi İçin Kılavuz Geliştirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler ABD. Yüksek Lisans. İstanbul.

Amaç: Hiperfenilalaninemi (HPA) (fenilalanin $\geq$ 120 mikromol/L) vakalarının izleminde, kan fenilalanin düzeyinin tedavi gerektiren sınıra (fenilalanin 600 $\geq$ mikromol/L) yükselerek fenilketonüri (PKU) tanısı ile tedavi başlanan vakaların dikkatimizi çekmesi nedeniyle HPA vakalarını yönetebilecek bir kılavuz geliştirilmek istenmiştir.

Yöntem: T.C. Sağlık Bakanlığı “Ulusal Yenidoğan Tarama Programı” kapsamında 2007-2011 yılları arasında PKU şüphesiyle sevk edilen vakalardan (n:2264); araştırmaya dahil edilme kurallarına uyan, anne sütü kullanan hafif hiperfenilalaninemi (HHPA) vakaları (n:257) geriye dönük değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, normal ile HPA ayırıcı sınır değeri fenilalanin $<$ 100 mikromol/L’ye düşürülerek ve fenilalanin/tirozin oranı (Phe/Tyr) $\geq$ 1,2 sınıflandırmaya katılarak üç başvuru grubu (‘HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2’; HHPA180-359; HHPA360-599) oluşturulmuş, izlemde kan fenilalanin düzeyindeki yükselme ve Phe/Tyr'deki değişim değerlendirilmiş, PKU tedavi sınırına yükselen vakalar ayrıntılı incelenmiştir.

Bulgular: Başvuru tanı gruplarının tümünde izlem süresince [ortanca 20 ay (1,2–47)] PKU'ya değişen vakalar (n:24) belirlenmiştir. İzlem süresi içinde, ayda en az bir kere kan fenilalanin düzeyi değerlendirilerek izlendiğinde; %9,3'ünde (n:24) fenilalanin $\geq$ 600 mikromol/L seviyesini (%20,2'sinde (n:52) 360 mikromol/L 'yi) geçmiştir. Vakanın izleminde bir kere fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L'ye ulaşması, PKU tedavisine başlama gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. En yüksek fenilalanin düzeyi ortanca 12 aydadır. Phe/Tyr, (fenilalanin %133 artış, Phe/Tyr %272 artış) izlemde değişimin en belirgin göstergesidir.

Sonuç: HPA'dan PKU'ya değişen vakalar (n:24) nedeniyle, normal vakalardan ayırıcı sınır fenilalanin değeri 100 mikromol/L'ye ve fenilalanin/tirozin oranı 0,9'a düşürülmelidir. HHPA vakaları en az 12-24 ay izlenmelidir. HPA çok düşük değerlerde bile PKU'ya dönüşebilir. HPA izlemi yeni geliştirilen kılavuza göre düzenlenmelidir.

Anahtar Kelimeler : Hiperfenilalaninemi, yenidoğan tarama, fenilketonüri, hiperfenilalaninemi izlemi, kalıtsal metabolik hastalıklar

ABSTRACT

Kaptan Erakın S. (2014). Developing a Guide for the Management of Patients with Hyperphenylalaninemia Detected through Newborn Screening. Istanbul University, Institute of Health Science, Pediatric Basic Sciences, Metabolism Master Thesis. Istanbul.

Objective: During the study with hyperphenylalaninemia cases (phenylalanine $\geq$ 120 $\mu\text{mol/L}$), we observed that patients diagnosed with phenylketonuria (PKU) had blood phenylalanine (Phe) levels reaching a critical point necessitating treatment (Phe $\geq$ 600 $\mu\text{mol/L}$) and leading us to develop a guide for the management of cases with hyperphenylalaninemia (HPA).

Methods: The study group is chosen from the Turkish Republic Health Ministry's "National Newborn Screening Program". Cases eligible for research criteria who were breast fed, had mild HPA (MHPA) (n:257) and suspected to have PKU between the years of 2007-2011 were retrospectively evaluated from a total number of 2264 cases. In this research, normal and cut-off HPA levels are decreased to Phe < 100 $\mu\text{mol/L}$ and phenylalanine/tyrosine ratio (Phe/Tyr) was set to 1.2 in order to create three reference groups (MHPA100-179, Phe/Tyr $\geq$ 1.2 ; MHPA180-359; MHPA360-599) and it was observed that if levels of Phe or Phe/Tyr changes in follow-up and cases that have reached to critical PKU treatment levels were examined.

Results: In all groups, differentiation to PKU were observed during the follow-up period. It is found that if phe levels of every individual is examined monthly, 9.3% of the group, had elevated Phe in blood (Phe $\geq$ 600 $\mu\text{mol/L}$) and 20.2% had Phe level above 360 $\mu\text{mol/L}$. It is observed that if Phe levels exceed 600 $\mu\text{mol/L}$ once, treatment is required. Peak median Phe levels were observed in 12th month. Phe/Tyr is the most diagnostic marker (elevation of Phe to 133%, and Phe/Tyr to 272%).

Conclusions: Because of changing of cases from HPA to PKU (n:24), levels of cut-off Phe levels should be decreased to 100 $\mu\text{mol/L}$ and phe/tyr to 0.9. MHPA cases should be followed at least for 12-24 months. HPA patients with a very low Phe levels can become PKU patients. HPA follow-up can be managed by taking this new guide as a reference.

Key Words: hyperphenylalaninemia, newborn screening, phenylketonuria, follow-up, inborn errors of metabolism.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperfenilalaninemi (HPA), fenilalanin hidroksilaz (PAH) veya bu enzimin kofaktörü olan tetrahidrobiopterin (BH_4)'in yapımı veya döngüye yeniden kazanılmasından sorumlu enzimlerin etkinliklerindeki eksiklik sonucu gelişen metabolik hastalık grubudur. Kan fenilalanin düzeyinin ≥ 120 $\mu\text{mol/L}$ olması olarak tanımlanır (1). Yenidoğan Tarama ile saptanan vakalar içinde kan fenilalanin düzeyi ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ olan PKU vakalarına erken tanı konularak tedavi başlanmaz ise HPA'nın nörotoksik etkileri sonucu geri dönüşümsüz beyin hasarı oluşur .

Tedavi sınırına ulaşmayan, kalıcı olarak normalin üstünde seyreden Hafif HPA (HHPA) (kan fenilalanin düzeyi 120-600 $\mu\text{mol/L}$) vakalarının da nadiren değişime uğrayarak PKU sınırına ulaşabileceği bildirilmiştir (2, 3). HHPA vakalarını yönetebilecek bir kılavuz oluşturulması için; anne sütü kullanan HHPA vakaları geriye dönük izlenerek bu bireylerde kan fenilalanin düzeyinde tedavi sınırına yükselen bir değişim olup olmayacağı ve sağlıklı birey ile kalıtsal fenilalanin metabolizması biyokimyasal bozukluğuna sahip bireyin ayrımının fenilalanin düzeyinde hangi eşik değere göre kabul edileceği bu çalışmanın amacını oluşturmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

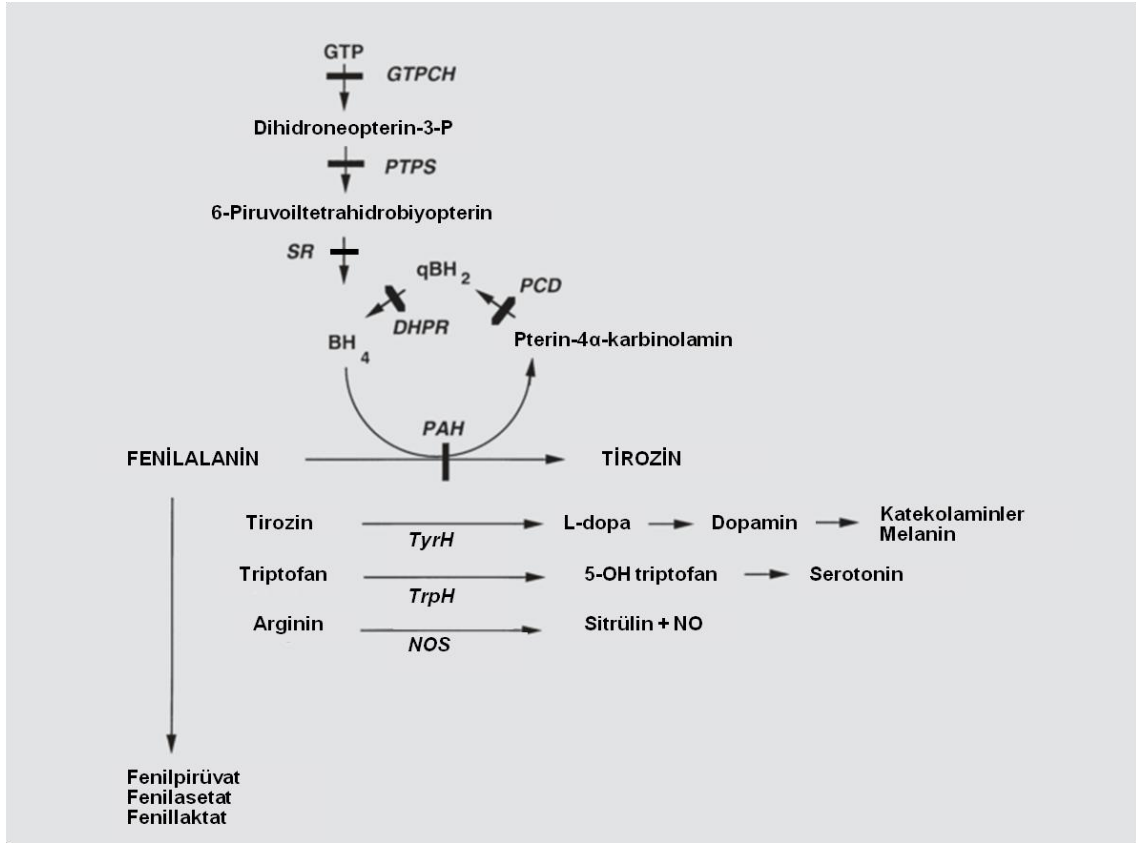
2.1. Fenilalanin Metabolizması ve Hiperfenilalaninemi

İnsan metabolizmasında; homeostazisi sağlanması, protein yapımının devamlılığı için elzem bir amino asit olan L-fenilalanin amino asiti vazgeçilmezdir. Vücuda besin alımı ile sağlanan fenilalanin, normal koşullar altında ya protein yapımına katılır ya da fenilalanin hidroksilaz (PAH, phenylalanine hydroxylase) yoluyla başlıca karaciğerde metabolize olarak tirozine dönüşür (1).

Hiperfenilalaninemi (HPA), fenilalaninin tirozine hidroksilasyonunu katalizleyen PAH veya bu enzimin kofaktörü olan tetrahidrobiyopterin (BH₄)'in yapımı veya döngüye yeniden kazanılmasından sorumlu enzimlerin etkinliklerindeki eksiklik sonucu gelişir (Şekil 2-1). Kan fenilalanin düzeyinin ≥ 120 $\mu\text{mol/L}$ olması olarak tanımlanır. PAH'ın etkinlik düzeyine bağlı olarak yenidoğanlarda birkaç gün içinde fenilalanin ≥ 1200 $\mu\text{mol/L}$ 'ye kadar hızla yükselebilir (4, 5).

Fenilalanin metabolizmasındaki kalıtsal bozukluk sonucu tirozine dönüşemeyen fenilalanin kan ve dokularda birikir; metabolitleri olan fenilpirüvat, fenilasetat, fenillaktat, fenilasetilglutamin gibi fenilketonlara dönüşerek idrar yolu ile atılır. Fenilketonüri (PKU) hastalığının ismi de tedavi edilmediğinde idrarda yoğun miktarda atılan, hastalığa ait karakteristik kokuyu oluşturan fenilketon metabolitlerinden gelir (6).

Yenidoğan tarama ile yaşamın ilk haftalarında PKU hastalarına erken tanı konularak tedavi başlanmaz ise HPA'nın nörotoksik etkileri sonucu geri dönüşümsüz beyin hasarı oluşur.



Şekil 2-1: Fenilalanin hidroksilasyon sistemi.

BH₂, dihidrobiopterin (kinon); BH₄, tetrahidrobiopterin; DHPR, dihidropteridin redüktaz; GTP, guanozin trifosfat; GTPCH, guanozin trifosfat siklohidrolaz; NO, nitrik oksit; NOS, nitrik oksit sentaz; P, fosfat; PAH, fenilalanin hidroksilaz; PCD, pterin-4α-karbinolamin dehidratiz; PTPS, piruvoyl-tetrahidrobiopterin sentaz; SR, sepiapterin redüktaz; TrpH, triptofan hidroksilaz; TyrH, tirozin hidroksilaz. Enzim eksiklikleri, ok işaretlerine dik olarak yerleştirilen kalın çizgiler ile gösterilmiştir (5).

İdrarda biriken metabolitler, merkezi sinir sistemi hasarında rol oynamaz. Merkezi sinir sisteminde oluşan hasar, beyin dokusunda artmış fenilalanin düzeyinin sonucudur. HPA, kan-beyin bariyeri ve hücre zarlarından aromatik ve diğer amino asitlerin her iki yönlü geçişini yarışmacı olarak engelleyerek beyine tirozin ve triptofan gibi diğer nötral amino asitlerin geçişini azaltır. Ayrıca, tirozin ve triptofan hidroksilasyonu yarışmacı olarak baskılanarak nöronal ön madde düzeyi azalır; serotonin, dopamin ve norepinefrin yapımı engellenir. Beyinde fenilalanin düzeyinde artış, protein yapım hızını da azaltır. Dendritik proliferasyonun erken döneminde miyelinizasyon etkilenir. Adenozin trifosfat sülfirilaz baskılanarak miyelin yıkımı artar. Vücut sıvılarında artan fenilalanin, diğer amino asitlerin sindirim sisteminden emilimini ve böbreklerden geri emilimini de baskılar; sonuçta tirozin ile birlikte diğer amino asitler de vücut sıvılarında azalır (6).

PKU hastalığı olan yenidoğanlar semptomsuz doğar. Fenilalanin birikerek bir süre sonra bulgu vermeye başlar. Enzim etkinliğindeki eksiklik derecesine göre bulguların şiddeti değişir. Tedavisiz vakalarda mental, davranışsal, nörolojik ve fiziksel bozukluklar gelişmektedir. En yaygın gözlenen bulgular; ağır mental gerilik ($IQ \leq 50$), egzema (%20-40), melanin yapımının azalmasına bağlı saç, göz ve deri pigmentasyonunda azalma, idrarda fenilketonların atılımına bağlı kötü koku (fare idrarı kokusu), büyüme geriliği, mikrosefali ve nörolojik bozukluklar -EEG bozukluğu (%80), tremor (%30), epilepsi (%25), spastisite (%5)-'dır. Hiperaktivite, kendine zarar verme, ritmik sallanma, otistik davranış ve atetoza sık rastlanır. Tremor, yürüme ve postür bozukluğu, tik ve belirgin parkinsonizm gelişebilmektedir (4, 7). PAH eksikliği; otozomal resesif geçişli kalıtsal metabolik hastalık klinik tablolarını yaratmaktadır (6).

BH₄ eksikliğinden kaynaklanan HPA'da semptomlar yaşamın ilk haftasında ortaya çıkabilir, çoğunlukla 4. ayda tanınır. Yenidoğan döneminde zayıf emme, spontan hareketlerde azalma, gevşeklik gibi bulgularla dikkat çekebilir. Doğum genellikle sorunsuz gerçekleşir. Prematürelilik ve düşük doğum tartısına özellikle ağır PTPS (6-piruvoyl tetrahidrobiyopterin sentaz) eksikliklerinde sık rastlanır (4). BH₄ metabolizması bozukluklarının çoğunluğu otozomal resesif kalıttır; bu bozukluklar HPA ile birlikte ya da HPA eşlik etmeden olabilir (6). BH₄ eksikliklerinin sıklığı, bütün HPA vakalarının %1-2'sidir (4).

İstanbul ilinde T.C. Sağlık Bakanlığı ile düzenlenen Genişletilmiş Yenidoğan Taraması pilot çalışmasında HPA 1: 1.487, PKU 1: 6.570 ve BH₄ eksikliği 1: 78.850 olarak belirlenmiştir (8). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından yapılan Yenidoğan Tarama'da PKU 1: 5.049 olarak bildirilmiştir (9). Ülkemizde yapılan dört evlilikten biri akraba evliliğidir. Akraba evlilikleri en çok (%70) birinci derece kuzenler arasında yapılmaktadır. Ayrıca, ülkemizdeki doğum oranının yüksekliği (yılda 1,270,000 bebek) de PKU rastlanma oranını artırmaktadır (10, 11). Dünyada PKU görülme sıklığı Tablo 2-1'de belirtilmiştir (12).

Tablo 2-1: Dünyada fenilketonüri görülme sıklığı

	Bölge	Sıklık
Asya-Pasifik	Avusturalya	1: 12.000
	Çin	1: 11.144
	Hindistan	1: 18.300
	Kore	1: 45.349
	Japonya	1: 115.083
Afrika	Mısır	1: 13.000
	Güney Afrika	1: 59.100
Orta Doğu	Lübnan	1: 23.635
Avrupa	Kuzey İrlanda	1: 4.016
	İrlanda	1: 4.500
	Ukrayna	1: 5.578
	Estonya	1: 6.019
	Belarus	1: 6.503
	Polonya	1: 7.763
	Almanya	1: 9.471
	İngiltere	1: 9.800
	Avusturya	1: 10.871
	Norveç	1: 14.525
	Fransa	1: 16.336
	Yunanistan	1: 16.421
	İsviçre	1: 18.880
	İspanya	1: 19.763
	Finlandiya	1: 71.111
	Rusya Merkez	1: 6.869
	Doğu	1: 5.563
A.B.D.		1: 19.079
Güney Amerika	Brezilya	1: 19.862
	Arjantin	1: 20.709
	Şili	1: 19.234
	Meksika	1: 70.082

2.2. Hiperfenilalanineminin Tarihsel Gelişimi ve Yenidoğan Tarama Kavramı

Klasik fenilketonüri (KPKU), 1934 yılında Følling (13) tarafından mental geriliğe sahip iki çocuğun idrarından fenilpirüvik asit (fenilketon) izole edilmesiyle belirlenmiştir. Penrose (14), hastalığı PKU olarak adlandırmıştır. Jervis (15, 16), PKU için karakteristik olan hiperfenilalaninemi (HPA)'nin fenilalanin hidroksilaz (PAH) işlevinde eksiklik sonucu geliştiğini bildirmiş ve karaciğerde PAH eksikliğini göstermiştir. Bickel (17, 18), fenilalanin içeriği azaltılmış protein hidrolizat bileşimi hazırlayarak geç tanı PKU hastasının kısa sürede davranış, duygudurum ve motor gelişimindeki iyileşmeyi göstermiş ve yenidoğan döneminde başladığında beslenme tedavisinin hastalığın beyin dokusunda yapacağı tahribatı önleyebileceğini ileri sürmüştür. Guthrie ve Susi (19), bakteriyel inhibisyon inceleme yöntemini (BIA,

bacterial inhibition assay) tanımlayana kadar, sadece zihinsel engelli geç tanı vakaları demir-3-klorür tayini ile saptanabilmekteydi. Geliştirilen tanı yönteminin kolay uygulanabilmesi, Guthrie (19)'nin yenidoğanlardan özel filtre kağıdına 'kuru kan örneği' alınabileceğini göstermesi ile mümkün olmuştur. Bu gelişmeler sonucunda tarama yöntemi ile birlikte kuru kan örneklerinin muamele, nakliye, incelenme ve saklanma süreçlerinin uygulanabilir bir seviyeye ulaşması ile *yenidoğan tarama kavramı* doğmuş ve tüm dünyada hızlı şekilde yayılmıştır.

Yenidoğanda PKU taramasının başlaması ile birlikte, saptanan vakalara fenilalaninden kısıtlı beslenme tedavisi uygulanması ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

1980-1990 yıllarında HPA ile ilgili çalışmalar, PAH geni üzerine yoğunlaşmış, Lidsky ve ark. (20), insan PAH geninin 12. kromozomda bulunduğunu göstermiştir. Son 20 yıl içinde yapılan çalışmalar ile PAH geninde 850'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (21).

2.3. Laboratuvar İnceleme Yöntemleri

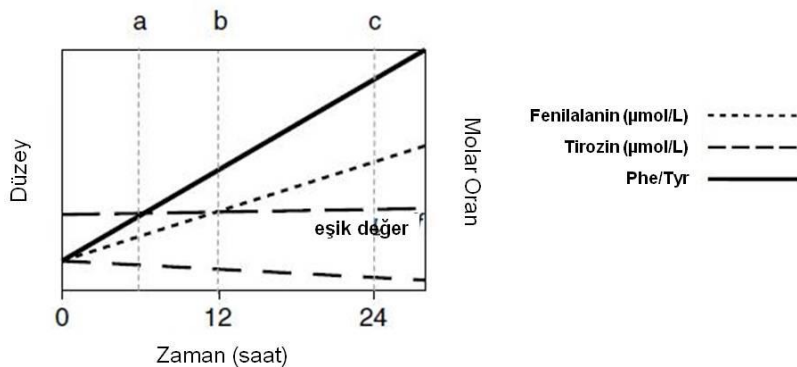
Yenidoğan tarama programlarında yaygın olarak kullanılan *Guthrie Testi* (BIA), yarı kantitatif mikrobiyolojik bir yöntem olup *Bacillus subtilis* bakterilerinin fenilalanin içeren ortamda üremesi esasına dayanır. Fenilalanin düzeyi, kuru kan örneğinden alınan disk şeklindeki parçanın besiyerine yerleştirilmesi ve yaklaşık 16-18 saat inkübatörde bekletildikten sonra disk etrafında oluşan üreme çapının referans örneklerle karşılaştırılması ile belirlenmektedir. Guthrie yönteminin maliyeti düşüktür ancak nispeten uzun sürede sonuç vermesi, yorumunun göz ile bireysel değerlendirilmesi, otomasyona açık olmaması gibi olumsuzlukları bulunmaktadır. Antibiyotik kullanılan, hastaneden 24 saat gibi erken taburcu edilen vakalarda alınan örneklerde yalancı negatif sonuç alınabilmektedir. Ayrıca KPKU vakaları dışında yalancı pozitiflik olasılığı nedeniyle yenidoğan taraması için yeni yöntemler geliştirilmiştir.

McCabe ve Robins (22), yenidoğan tarama programları için *fluorometrik inceleme yöntemi* geliştirmişlerdir. Fluorometrik yöntem, kantitatif ölçüm yapan, otomasyona uygun bir inceleme yöntemidir (23). Guthrie testi yöntemine göre yalancı pozitiflik oranı düşüktür. PKU'dan daha düşük değerlerde fenilalanin ile seyreden Hafif Hiperfenilalaninemi (HHPA) vakalarının tanı oranı bu yöntemle daha fazladır.

Diğer tekniklerle patolojik bulunan örneklerin teyit edilmesi amacıyla kullanılan *yüksek basınçlı likit kromatografisi (HPLC, high pressure liquid chromatography)*; kantitatif fenilalanin, tirozin ve diğer amino asitlerin ölçümünü yapabilen ve fenilalanin/tirozin oranının hesaplanmasına imkan veren bir inceleme yöntemidir. Çoklu tanı özelliği, nispeten düşük maliyeti ve tam otomasyona uygun olması üstün yönleridir (12).

Ardışık kütle spektrometrisi (Tandem-MS) yönteminin metabolik hastalıkların ayırıcı tanısında tarama testi olarak kullanılabileceği gösterilmiş ve bu yöntem yenidoğan taramasında uygulanmıştır (24, 25). Tandem-MS inceleme yöntemi ile çok kısa süre içinde bir damla kuru kan örneğinden amino asitler ve asil karnitinlerin tayini ile amino asit, organik asit ve yağ asiti oksidasyonu bozukluklarının çok sayıda metabolitinin ölçümü eş zamanlı yapılabilmektedir. Yüksek otomasyon özelliği ile bir cihazda günde yaklaşık 400 örneğin çalışılması mümkün olmaktadır (27).

Fenilalanin/Tirozin oranı, Tandem-MS yönteminde fenilalanin ile birlikte tirozin düzeyinin eş zamanlı ölçülebilmesi ile hesaplanmaktadır. Bu oranın kullanılması, yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçları azalttığından yenidoğan taramanın duyarlılığını artırmaktadır (Şekil 2-2) (26, 27). PKU oluşumunda metabolik blok ile birlikte zaman içinde kan fenilalanin düzeyi yükselirken, tirozin düzeyi azalmaktadır. Fenilalanin/Tirozin oranı, fenilalanin düzeyinden çok daha yüksek oranda artış göstermektedir. Bu nedenle, fenilalaninin yalnız kullanımına kıyasla fenilalanin/tirozin oranı ile birlikte kullanımı erken örnek alınmış vakaların belirlenmesine olanak sağlamaktadır (27).



Şekil 2-2: Fenilalanin/Tirozin (Phe/Tyr) oranının tarama testinin duyarlılığını artırması

(0 noktası: Doğum; Eşik değeri: PKU taramasında fenilalanin sınırı (cut-off); a noktası (yaklaşık 6. saat): Phe/Tyr oranının eşik sınıra ulaşması; b noktası (12. saat): fenilalanin eşik değere ulaştığında, Phe/Tyr oranının daha yüksek olması) (27).

Tablo 2-2’de, fenilalanin düzeyinin saptanmasında kullanılan inceleme yöntemleri karşılaştırılmaktadır (23).

Tablo 2-2: Fenilalanin düzeyinin saptanmasında kullanılan inceleme yöntemlerinin karşılaştırılması

Test Yöntemi	Hassasiyet	Özgüllük	Taramanın Kapsama Aralığı	Testin Karmaşıklığı
Guthrie testi	Orta	Orta	Düşük	Düşük
Fluorometrik	Yüksek	Yüksek	Düşük	Orta
HPLC	Yüksek	Yüksek	Orta	Yüksek
Tandem-MS	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek

PKU taraması ile saptanan şüpheli vakaların; fluorometrik, HPLC gibi yöntemlerle tanısı kesinleştirilmelidir.

2.4. Ulusal Yenidoğan Fenilketonüri Tarama Programı

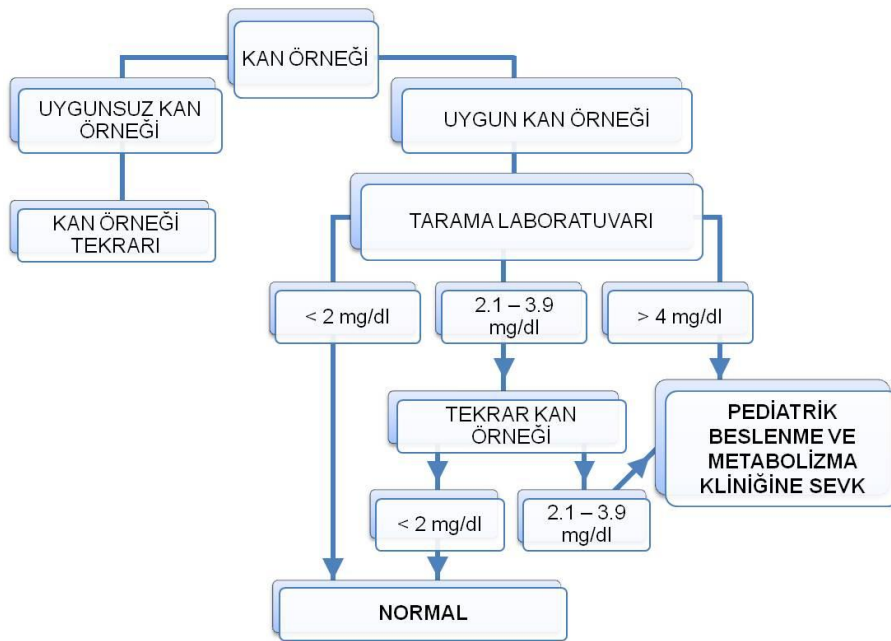
Toplumlarda koruyucu sağlık hizmetlerinin önemli parçasını tarama programları oluşturur. T.C. Sağlık Bakanlığı, üniversitelerin desteğiyle 1986 yılında 22 ilde, 1993 yılında Türkiye genelinde Fenilketonüri Tarama Programını başlatmıştır. 1986-2006 yıllarında; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İstanbul ve Yalova illerini, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İzmir İlini, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Sivas, Malatya, Tokat, Erzincan illerini, Hacettepe Üniversitesi ise bu iller dışında kalan toplam 74 ili taramıştır. Ülkemizde, T.C. Sağlık Bakanlığı Ulusal Yenidoğan Tarama Programı kapsamında yenidoğanlar, T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı’nın Ankara ve İstanbul illerindeki laboratuvarlarında 25 Aralık 2006 yılından itibaren Fenilketonüri ve Konjenital Hipotiroidi, Ekim 2008 yılından itibaren ise Biyotinidaz Eksikliği açısından taranmaya başlanmıştır.

A.B.D. Ulusal Sağlık Enstitüsü PKU Tedavi Kılavuzunda, en iyi kognitif sonuç için tedavinin 7. günde başlanması gerektiği bildirilmiştir (28). Yenidoğan taramada Tandem-MS yönteminde fenilalanin/tirozin oranı kullanılarak yaşamın ilk 24 saatinde alınmış kan örneklerinde erken PKU tanısı konulabilmektedir (Şekil 2-2) (26, 27). Bu nedenle doğumdan sonra yeterli protein alımını takiben erken dönemde örnek alınması

doğumdan tanıya gidiş süresinin 5. günü geçmemesi sağlanmalı ve hızlı tanı ile semptomlar gelişmeden tedavi şansı yaratılmalıdır. Ayrıca prematüre yenidoğanlarda ikinci örnek düzeltilmiş 32 gestasyon haftasında; damar yoluyla beslenen veya kan değişimi yapılan yenidoğanlarda ise işlem öncesi kan örneği alınmalıdır (29).

Yenidoğandan kan örneğinin doğru alınması önemlidir. Kan örneği, topuk kanından ilgili genelgede tarif edildiği şekilde taramaya özgün filtre kağıdına alınmalıdır (11). Alınan kan örneklerinin laboratuvara ulaşma süresi ≤ 48 saati ve laboratuvara ulaştıktan sonra inceleme süresi ≤ 48 saati aşmamalıdır (29). Kan örneğinin tekrarını gerektiren durumlarda; birinci basamak sağlık kuruluşları ‘İlçe Sağlık Grup Başkanlıkları, Toplum Sağlığı Merkezleri, Aile Sağlığı Merkezleri ve Aile Hekimliği Birimleri’ vasıtasıyla yenidoğana en kısa sürede ulaşarak tekrar kan örneğinin alınması sağlanmalıdır.

T.C. Sağlık Bakanlığı Fenilketonüri Taraması Akış Şeması Şekil 2-3’te görülmektedir.



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

2.5. Hiperfenilalaninemi Ayırıcı Tanısı

Yenidoğan taramasında kan fenilalanin düzeyi 120 $\mu\text{mol/L}$ üzerindeki vakalar hiperfenilalaninemi (HPA) ayırıcı tanısı ile ileri değerlendirilmektedir.

Fenilalanin metabolizmasındaki kalıtsal biyokimyasal bozukluklar içinde, yenidoğan taraması ile tanı konularak erken tedavi başlanması amaçlanan en önemli grup PKU vakalarıdır. Kan fenilalanin $\geq 1200 \mu\text{mol/L}$ olan vakalar “Klasik Fenilketonüri (KPKU)”, kan fenilalanin değeri 600(360)-1200 $\mu\text{mol/L}$ arasındaki vakalar ise “Hafif Fenilketonüri (HPKU)” olarak sınıflandırılmaktadır (30).

Bu biyokimyasal yolda kan fenilalanin düzeyi daha düşük olan [120-600(360) $\mu\text{mol/L}$] ve PKU tedavisi gerektirmeyen “Hafif Hiperfenilalaninemi (HHPA)” vakalarının da değerlendirilmesi önemlidir (5, 30). HHPA’lı bebeklerde nadiren altıncı aydan sonra kan düzeylerinde artış gözlenebilmekte, bu bebeklere tedavi başlanması gerekebilmektedir. Bu durum protein alımındaki artış ile açıklanabildiği gibi, enzimin gerçek kalıcı etkinliğinin bu süreç içinde belirginleşmesi ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (31). Bu gruptaki kız çocuklarının üretkenlik dönemleri boyunca izlenmeleri gerekmektedir. Konsepsiyondan itibaren kan fenilalanin düzeyi normalin üzerinde ($>120 \mu\text{mol/L}$) olan vakalarda fenilalanin teratojen etki göstererek spontan düşük, düşük doğum tartısı ($<2500\text{g}$), zihinsel engellilik, mikrosefali, doğumsal kalp hastalığına yol açarak “Maternal HPA/PKU Çocuğu”na neden olmaktadır (5). Lenke ve Levy (32), beslenme tedavisi uygulanmadan kan fenilalanin $\geq 1200 \mu\text{mol/L}$ ile gebelik dönemini geçiren kadınlarda %24 spontan düşük, yenidoğanların %40’ında düşük doğum tartısı, %73’ünde mikrosefali, %12’sinde doğumsal kalp hastalığı ve %92’sinde zihinsel engellilik bildirmişlerdir.

HPA nedenlerinden biri olan “Tetrahidrobiopterin (BH_4) Eksikliği” nde kan fenilalanin düzeyi değişken değerler göstermektedir. Normal fenilalanin düzeyi olan vakalar da bildirilmiştir. BH_4 eksikliği ayırıcı tanısı yapılarak erken tedavi başlanmazsa biyolojik amin eksikliğine bağlı ağır nörolojik tablolar gelişmektedir (33).

Kan fenilalanin $>360 \mu\text{mol/L}$ olan vakalara BH_4 yükleme uygulanarak PAH eksikliğine bağlı HPA’lar içinde BH_4 -yanıtlı PKU/HPA vakaları ile PAH’ın kofaktörü BH_4 ’ün yapımı veya döngüye yeniden kazanılmasını sağlayan enzimlerin eksikliğine bağlı BH_4 Eksikliği vakaları belirlenebilir. 24 saatlik BH_4 yükleme testinde kan fenilalanin düzeylerinde en az %30’luk düşme ayırtedici olmaktadır (6). BH_4 yanıtlı PKU/HPA vakalarının çoğunluğunu hafif mutasyona sahip bileşik heterozigot HHPA ve

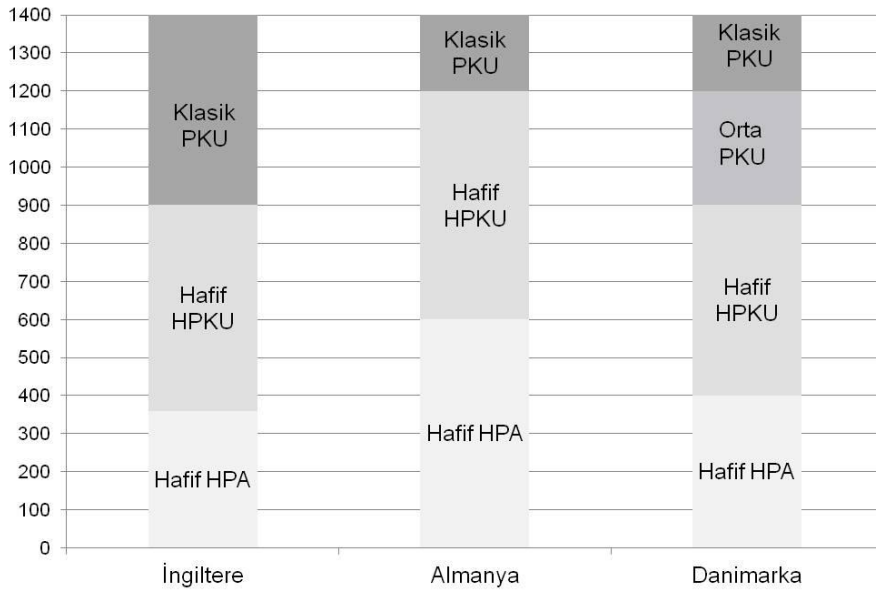
HPKU vakaları oluşturmaktadır (34). Blau ve Erlandsen (35), BH₄ yanıtılılıkla ilişkili 75 PAH mutasyonu bildirmişlerdir. Yanıtılılık ile ilgili mekanizmanın; BH₄'ün PAH'a bağlanma eğiliminin arttığı, PAH geninin ekspresyonunu çoğalttığı ve proteinin katlanma bozukluğunu önleyerek enzimin kararlılığını sağlaması şeklinde olduğu belirtilmiştir (36).

HPA'nın sekonder nedenleri olarak karaciğer ve böbrek hastalıkları, prematürelde yenidoğanın geçici HPA'sı, tirozinemi, galaktozemi, metotreksat ve trimetoprim gibi ilaca bağlı yükseklikler, ağır enflamatuvar yanıt nedenleri sayılabilir.

HPA sınıflandırması Tablo 2-3'te, İngiltere, Almanya ve Danimarka' da uygulanan farklı eşik değerlere göre yapılan HPA sınıflandırması Şekil 2-4'te gösterilmiştir.

Tablo 2-3: Hiperfenilalaninemi (HPA) sınıflandırması (30)

	Hastalık	Kısaltma	Tanımlama	Gen Sembol	OMIM No.
	PAH Eksikliği				
1.	Fenilalanin Hidroksilaz Eksikliği	PAH	Otozomal resesif	PAH	261600
1.1.	Klasik Fenilketonüri	KPKU	Phe >1200 µmol/L	PAH	261600
1.2	Hafif Fenilketonüri	HPKU	600(360) µmol/L ≤ Phe ≤ 1200 µmol/L	HPA	261600
1.3	Hafif Hiperfenilalaninemi	HHPA	80µmol/L ≤ Phe < 600(360) µmol/L	HPA	261600
1.4	Tetrahidrobiopterin (BH ₄) Yanıtlı Fenilketonüri / Hiperfenilalaninemi	BH ₄ -PKU BH ₄ -HPA		HPA	261600
1.5	Maternal Fenilketonüri / Hiperfenilalaninemi	MPKU/MHPA		HPA	261600
	BH₄ Eksikliği				
2.	GTP siklohidraz I Eksikliği	GTPCH	Otozomal resesif	GCH1	233910
3.	6-Piruvoyl Tetrahidrobiopterin Sentaz Eksikliği	PTPS	Otozomal resesif	PTS	261640
3.1	Ağır PTPS Eksikliği			PTS	261640
3.2	Hafif/Periferik PTPS Eksikliği		Normal BOS nörotransmitter düzeyleri	PTS	261640
4.	Dihidropterin Redüktaz Eksikliği	DHPR	Otozomal resesif	QDPR	261630
5.	Pterin-4α-karbinolamin Dehidrataz Eksikliği	PCD	Geçici hiperfenilalaninemi Otozomal resesif	PCD	264070
6.	Dopa-Yanıtlı Distoni	DRD	Hiperfenilalaninemi olmaksızın Otozomal dominant	GCH1	600225
7.	Sepiapterin Redüktaz Eksikliği	SR	Hiperfenilalaninemi olmaksızın	SPR	182185



Şekil 2-4: İngiltere, Almanya ve Danimarka'da uygulanan farklı eşik değerlere göre yapılan hiperfenilalaninemi (HPA) sınıflandırması (37)

2.6. Hiperfenilalaninemi Eşik Değeri

Sağlıklı birey ile fenilalanin metabolizmasında kalıtsal biyokimyasal bozukluğa sahip bireyin ayrımının hangi sınır değere göre kabul edileceği konusunda uluslararası kararlarda uygulama farkları bulunmaktadır.

Yenidoğan fenilketonüri taramasında; tedavi gerektiren vaka grubunun atlanmasını önleyecek (yalancı negatif) ama bununla birlikte yalancı pozitif vakaları çok aza indirecek eşik değerin belirlenmesi önemlidir.

2.6.1. Kan fenilalanin ve tirozin düzeyinin normal değerleri

Kan fenilalanin düzeyinin normal kabul edilen eşik değeri, genç ve yetişkinlerde fark göstermemektedir (38, 39). Ergenlerde cinsiyet farkı belirlenmiştir; erkeklerde fenilalanin değeri daha yüksek bildirilmiştir (38). Yenidoğan ve sütçocuklarında düzeyler, diğer gruplara benzer saptanmıştır (40).

HPA tanımında alt sınır değer 120 $\mu\text{mol/L}$ olarak tarif edilmiştir (41, 42). Eşik değer olarak kan fenilalanin düzeyinin normal sınırı 80 $\mu\text{mol/L}$ 'ye kadar düşük bildirilmiştir (Tablo 2-3) (30).

Kaynaklarda çeşitli yaş grupları için bildirilen kan fenilalanin ve tirozin düzeyleri normal değerleri ($\mu\text{mol/L}$) Tablo 2-4'te görülmektedir.

Tablo 2-4: Yaş grupları için bildirilen kan fenilalanin ve tirozin düzeyi normal değerleri

Yaş	Fenilalanin ($\mu\text{mol/L}$)	Tirozin ($\mu\text{mol/L}$)	Kaynak
Yenidoğan	77 $\pm$ 14	70 $\pm$ 17	43
16 gün-4 ay	55 $\pm$ 10	54 $\pm$ 21	44
9 ay-2 yaş	40(23-69)	45(11-122)	45
3 yaş-10 yaş	42(26-61)	43(31-71)	46
8 yaş-18 yaş	58 $\pm$ 8	67 $\pm$ 11	47
Yetişkin	56 $\pm$ 6	61 $\pm$ 13	47
Çocuk (ort 8 yaş)	62 $\pm$ 18		38
Ergen (ort 16 yaş)	60 $\pm$ 13		
Yetişkin	58 $\pm$ 15		

Prematürelerde kan fenilalanin ve tirozin düzeyinin normal sınırı sırasıyla; <213 $\mu\text{mol/L}$ ve <420 $\mu\text{mol/L}$ olarak bildirilmiştir (48).

Tablo 2-5'da, Avrupa ve A.B.D.'deki çeşitli yenidoğan tarama laboratuvarları fenilalanin düzeyi için farklı eşik değerler kullanmışlardır.

Tablo 2-5: Avrupa ve A.B.D.'deki farklı tarama laboratuvarlarının kullandığı fenilalanin düzeyine ait eşik değerler (60 $\mu\text{mol/L}$ =1 mg/dl) (12)

	Fenilalanin Eşik Değeri ($\mu\text{mol/L}$)	Laboratuvar Sayısı	% değeri
A.B.D.'deki laboratuvarlar	120	13	26
n:50	150	3	6
	180	11	22
	210	1	2
	240	22	44
Avrupa'daki laboratuvarlar	60*	1	1
n:98	90	2	2
	120	30	31
	150	17	17
	180	37	38
	210	1	1
	240	10	10

*Yeniden çağırılma oranı %2-3

2.6.2. Fenilalanin/Tirozin oranı

Taramada kullanılan yöntemlerin (fluorimetre, kolon ve kağıt kromatografisi, Guthrie yöntemi) hassasiyeti ile ilgili olarak McCabe ve ark. (49) fenilalanin eşik değeri 240 $\mu\text{mol/L}$ olarak alındığında; ilk 12 saat içinde alınan örneklerin %34'ü, 12-24 saat

arasında alınan örneklerin %9,7'si, 24-48 saat arasında alınan örneklerin %2,4'ü ve 48-72 saat arasında alınan örneklerin %0,15'inin atlanabileceğini bildirmişlerdir.

Fenilalanin ve tirozin düzeylerinin Tandem-MS yöntemi kullanılarak eş zamanlı ölçülebilmesi; fenilalanin düzeyi ile birlikte fenilalanin/tirozin oranının kullanımını sağlayarak vakaları daha iyi ayırdettirebilmektedir (Şekil 2-2) (25, 26, 27, 50).

Yenidoğan tarama sonuçlarına ait fenilalanin, tirozin düzeyleri ve fenilalanin/tirozin oranı değerleri ile önerilen eşik değerler Tablo 2-6'da gösterilmektedir.

Tablo 2-6: Farklı kaynaklarda bildirilen yenidoğan tarama sonuçlarına ait fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) düzeyleri ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranı ile önerilen eşik değerler

Araştırma	Yapıldığı Yer	Kan Örnekleri İnceleme Yöntemi	Kan Örnekleri Alınma Zamanı	Kan fenilalanin, tirozin düzeyleri ve fenilalanin/tirozin oranı (Ort±SS)	Sonuç
Chace ve ark., 1993 (25)	Kuzey Kaliforniya	Tandem-MS	3. gün	<u>Normal yenidoğan</u> (n:206): Phe: 55±17 µmol/L [12-172] Tyr: 77±30 µmol/L [29-236] Phe/Tyr: 0,78±0,28 [0,21-1,74] <u>PKU'lu yenidoğan</u> (n:8): Phe/Tyr: 7,8±6,5 [2,6-22]	Fluorimetrik yöntem ile yalancı pozitif saptanmış örneklerin çoğu, Tandem-MS ile normal bulunmuş ve Phe/Tyr oranının PKU ile normal vakaların ayırımında önemli bir kriter olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.
Rashed ve ark, 1997 (51)	Suudi Arabistan	Tandem-MS		<u>Tüm vakalar</u> (n:1100): Phe: 71,7±20,9 µmol/L Tyr: 100±46,1 µmol/L <u>PKU</u> (n:19): Phe: 877 [497-1566] <u>Phe için eşik değer</u> 129 µmol/L	
Chace ve ark, 1998 (26)	Kuzey Kaliforniya	Tandem-MS	İlk 24. saat	<u>Normal</u> (n:93): Phe: 68 µmol/L [45-124] Tyr : 97 µmol/L [36-208] Phe/Tyr: 0,73 [0,29-2,4] <u>HHPA</u> (n:7): Phe: 305 µmol/L [197-354] Tyr: 82 µmol/L [48-119] Phe/Tyr: 3,7 [2,7-5,0] <u>PKU</u> (n:12): Phe: 274 µmol/L [201-391] Tyr: 62 µmol/L [39-133] Phe/Tyr: 4,1 [2,8-7,2]	Vakalar (n:208) fluorimetrik değerlendirme (eşik değer Phe≥258 µmol/L) ve tandem-MS (eşik değer Phe≥180 µmol/L ve Phe/Tyr>2,5) ile değerlendirilmiştir. Tandem-MS ile Phe ve Phe/Tyr oranı kullanıldığında; fluorimetrik yöntemle belirlenen 91 yalancı pozitif örneğin 90'ı normal saptanmıştır. Tüm HHPA ve PKU'lar Tandem-MS ile saptanabilmiştir.
Levy ve ark, 1998 (52)		HPLC	4., 8., 24. ve 48. saatler	<u>Normal (0-12 ay arası)</u> : Phe/Tyr: [0,69-1,2] <u>Normal (2-18 yaş arası)</u> : Phe/Tyr: [0,79-1,08] <u>HHPA</u> Phe/Tyr: 4,9±2,1 <u>PKU</u> Phe/Tyr: 6,7±3,7	Kardeşleri PKU tanılı 4 yenidoğan (2'si PKU'lu) ile kontrol grubunda ailede PKU hikayesi olmayan 4 normal yenidoğanın kan fenilalanin ve tirozin düzeyleri değerlendirildiğinde; tek başına Phe değeri (eşik değer 240 µmol/L) ile 24. saatte bir PKU vakası atlanırken; Phe/Tyr oranı ile 4. saatte (eşik değer 1,2) PKU ve normal vakaların ayırımı yapılabilmektedir.

Tablo 2-6 (devamı)

Araştırma	Yapıldığı Yer	Kan Örnekleri İnceleme Yöntemi	Kan Örnekleri Alınma Zamanı	Kan fenilalanin, tirozin düzeyleri ve fenilalanin/tirozin oranı (Ort±SS)	Sonuç
Reilly ve ark, 1998 (53)	New York	HPLC		<i>Normal</i> (n:493) (düşük doğum tartılı olmayan, >1. gün yenidoğan kan örnekleri): Phe: 93 µmol/L [57-151] Phe/Tyr: [0,41-1,14] <i>PKU</i> (n:60): Phe/Tyr alt sınırı 1,93 olmalı <i>HHPA</i> (n:71): Phe/Tyr alt sınır 0,91 olmalı	Guthrie testi ile taranan vakalar, HPLC ile değerlendirildiğinde; yalancı pozitif oranı %80 düşürülmektedir. PKU Phe/Tyr eşik değeri 1,93 alındığında yalancı pozitif oranı %2,8 belirlenmiştir. %100 tanı başarısı için Phe/Tyr oranının <2 olması önerilmiştir.
Schulze ve ark, 1999 (54)	Almanya	Tandem-MS		<i>Tüm vakalar</i> (n: 270.000): Phe için eşik değeri 150 µmol/L Phe/Tyr için eşik değeri 2,7 [0,3-3,3] <i>PKU</i> (n:23): Phe/Tyr [6,8-36] <i>HHPA</i> (n:35): Phe/Tyr [1,1-6,8] <i>BH4 Eksikliği</i> (n:2): Phe/Tyr [4,2-5,4]	Phe eşik değeri >150 µmol/L 23 PKU vakası ve 2 BH4 Eksikliği vakasının eşik değeri 2,7 ile saptanırken; HHPA ve geçici HPA/sekonder HPA vakaları ayırt edilememiştir.
Eastman ve ark, 2000 (55)	Kaliforniya	Fluorometre	<2. gün	<i>Tüm vakalar</i> (n:404.381): Phe: 111 µmol/L [74-171] Tyr: 150 µmol/L [87-301] Phe/Tyr: 0,75 [0,38-1,14] <i>PKU</i> (n:81): (1989-1993) Phe: 365 µmol/L [203-1058] Tyr: 120 µmol/L [79-178] Phe/Tyr: 2,97 [1,7-11,7]	Fenilalanin tek başına değerlendirildiğinde geri çağırılma oranı 10,000 yenidoğanda 15,6 iken, Phe/Tyr oranı ile birlikte değerlendirildiğinde 10,000 yenidoğanda 3,9'a azalmaktadır.
Zytkovicz ve ark, 2001 (56)	İngiltere	Tandem-MS		<i>Tüm vakalar</i> (n:>160.000) (miadında ve düşük doğum tartılı olmayan yenidoğan kan örnekleri) <i>HHPA</i> (n:11): Phe: 215 µmol/L [167-282] Phe/Tyr: 3,2 [1,6-6,8] <i>PKU</i> (n:7): Phe: 477 µmol/L [267-606] Phe/Tyr: 10,4 [5,5-15,6]	Geçici hiperfenilalaninemi vakalarının fenilalanin düzeyi 139-254 µmol/L arasında iken Phe/Tyr oranı hepsinde <1,5 bulunmuştur. Pozitif Tahmini Değer (PPV), tek başına fenilalanin düzeyi için %20 iken Phe/Tyr oranı ile birlikte değerlendirildiğinde %28'e ulaşmıştır.
Schulze ve ark, 2002 (57)	Almanya	Enzimatik kolorimetrik yöntem		<i>Tüm vakalar</i> (n:130.000): Phe: 84±22 µmol/L ve ±3SS değeri 150 µmol/L eşik değeri kabul edilmiş.	Enzimatik kolorimetrik yöntem ile saptanan hafif hiperfenilalaninemi vakaları, Guthrie testi ile saptanan sayıya göre iki kat fazla bulunmuştur.

Tablo 2-6 (devamı)

Araştırma	Yapıldığı Yer	Kan Örnekleri İnceleme Yöntemi	Kan Örnekleri Alınma Zamanı	Kan fenilalanin, tirozin düzeyleri ve fenilalanin/tirozin oranı (Ort±SS)	Sonuç
Schulze ve ark, 2003 (58)	Almanya	Tandem-MS (ESI-MS/MS)		<u>Tüm vakalar</u> (n: 250.000): Phe için eşik değer 150 µmol/L Phe/Tyr için eşik değer 1,7 kabul edilmiş. İzlem süresi ort. : 13,5 ay 24 PKU ve 31 HHPA saptanmış.	Yöntemin hassasiyeti %94,2 bulunmuştur. Enzimatik yöntemle birlikte değerlendirildiğinde belirlenen 4 HHPA vakası, Tandem-MS taramasında saptanamamıştır. PKU taramasında yalancı pozitiflik oranı Tandem-MS için %0,05 iken, enzimatik fenilalanin değerlendirmesinde %0,23 olarak bulunmuştur. PKU taramasında tedavi gerektirmeyen HHPA tiplerinin saptanmasının özellikle maternal HPA çocuklarının önlenmesi için önemli olduğu belirtilmiştir.
Zafanello ve ark, 2003 (59)		Fluorometre		<u>Yalancı pozitif vakalar</u> (n:195): 1. örnek günü: 3,8±1,2 gün Phe: 186±49 µmol/L [126-480] 2. örnek günü: 11,8±2,2 gün Phe: 60±12 µmol/L [6-114] <u>PKU</u> (n:38): 1. örnek günü: 3,7±1,4 gün Phe: 534±336 µmol/L [151-1210] 2. örnek günü: 12,1±2,4 gün Phe: 916±558 µmol/L [311-2402]	Phe ≥120 µmol/L olan her vakanın 9.-16. günler arası kontrolleri yapılmıştır. Yalancı pozitif vakalar ile PKU vakaları doğum haftaları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark (sırasıyla 38,7±2,1 ve 39,5±1,8, p=0.001) bulunmuştur.
McHugh ve ark, 2011 (60)	45 ülkeden 130 merkez	Tandem-MS		Fenilalanin için belirlenen alt ve üst sınır değer 97 – 135 µmol/L ve Phe/Tyr oranı için belirlenen alt ve üst sınır değer 1,6 – 2,5 olarak açıklanmıştır.	

2.6.3. Hafif hiperfenilalaninemi, fenilketonüriye dönüşür mü?

HHPA, ülkelerin ulusal ya da merkezlerin kararlarına bağlı olarak, kan fenilalanin $<600(360)$ $\mu\text{mol/L}$ olan vakaları tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu grup ile ilgili güncelliğini koruyan önemli sorular; HHPA tanımının ne olduğu, PKU vakaları için zararlı kabul edilen fenilalanin düzeylerinin HHPA vakaları için zararlı olup olmadığı ve fenilalanin düzeyi 360-600 $\mu\text{mol/L}$ arasındaki vakaların tedavi gereksinimlerinin olup olmadığı ile ilgilidir (61).

Arnold ve ark. (62) ile Anastasoae ve ark. (63), PAH'ın işlevsel enzim yeteneğinin PKU vakalarında normalin %5'inden az, HHPA vakalarında $>\%5$ 'den daha fazla olması nedeniyle; HHPA vakalarının daha yüksek oranda fenilalanin metabolize edilebildiğini ve bu nedenle kan değeri yükseklikleri arasında daha az dalgalanma ve dolayısıyla vakalarda daha iyi bir nörolojik bilişsel gelişim elde edildiği belirtilmektedir.

HHPA vakalarının kognitif gelişimleri normal olarak belirlenmiştir (64, 65). Weglage ve ark. (65), hiç tedavi uygulanmamış 31 ergen ve yetişkin HHPA vakasına uygulanan kapsamlı psikolojik testler ve beyin MR, MRS görüntülemeleri sonucunda herhangi bir bozukluk saptamamışlardır.

HHPA vakalarının değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda; Costello ve ark. (66) <400 $\mu\text{mol/L}$; Weglage ve ark. (67), Güttler (68) ve Smith ve ark. (69) <600 $\mu\text{mol/L}$; Levy ve ark. (65) <720 $\mu\text{mol/L}$; Berry ve ark. (70), Lang ve ark. (71) <1200 $\mu\text{mol/L}$ vakalarının normal IQ değerlerine sahip olduğunu bildirmişlerdir. Nörofizyolojik değerlendirmelerde; Weglage ve ark. (65, 67, 72) kan düzeyleri 360-600 $\mu\text{mol/L}$ olan HHPA vakalarını normal saptamıştır. Diamond ve ark. (73), 360-600 $\mu\text{mol/L}$ olan HHPA vakalarının bazılarında yürütücü/yönetici işlevlerde normal olmayan sonuçlar elde etmişlerdir. Gassio ve ark. (74) ise kan fenilalanin <360 $\mu\text{mol/L}$ düzeyi olduğunda bile bazı özel yürütücü/yönetici işlevlerde normal olmayan sonuçlar saptandığını belirtmiştir. Vakaların IQ sonuçları normal olsa bile, bu vakaların okul yaşamında sıkıntılar, bazı nörofizyolojik bulgular saptanabildiği ileri sürülmüştür (61).

Yenidoğan taraması ile HHPA olarak saptanan her vakanın en az bir yıl izlenerek fenilalanin düzeylerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi önerilmiştir (1). Nadiren, ilk tanıda HHPA kabul edilerek normal beslenmeye devam edilmiş bazı

vakaların, daha sonra beslenme tedavisi gerektiren PKU değerlerine ulaştığı bilinmektedir (2, 3).

HPLC yöntemi ile kan fenilalanin ve tirozin düzeyleri ile fenilalanin/tirozin oranını değerlendirilerek HHPA için hangi sınır değerlerin kullanabileceğinin araştırıldığı bir çalışmada; yenidoğan taramasında fenilalanin 370 $\mu\text{mol/L}$ ve fenilalanin/tirozin oranı 1,2 ile HHPA tanısı alan ve izleminde birinci ay 442 $\mu\text{mol/L}$, dördüncü ay 545 $\mu\text{mol/L}$ ve altıncı ayda 653 $\mu\text{mol/L}$ saptanarak fenilalaninden kısıtlı beslenme tedavisine başlanan bir vaka örneği bildirilmiş, bu vakaların tespiti için sınır değer olarak fenilalanin/tirozin oranının <2 alınması önerilmiştir (53).

İngiltere Yenidoğan Tarama Programı kapsamında Tandem-MS yöntemi ile çalışılan kuru kan örneklerinde sınır değer olarak fenilalanin 139 $\mu\text{mol/L}$ ve fenilalanin/tirozin oranını 1,5 olarak kabul ettiği çalışmasında sadece 1 PKU vakası fenilalanin/tirozin oranı ile değerlendirilememiş. Başvuru değeri 200 $\mu\text{mol/L}$, fenilalanin/tirozin oranı 1,2 olan ve HHPA olarak tanımlanan vakanın izleminde HPKU'ya dönüştüğü belirlenmiştir (75).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmada, 2007-2011 yılları arasında, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen “Ulusal Yenidoğan Tarama Programı” kapsamında Hiperfenilalaninemi (HPA) açısından şüpheli bulunan ve İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı’na sevk edilen vakalar (n:2264) geriye dönük değerlendirilmiştir.

Bu çalışmaya; Bilim Dalı Polikliniğine ≤ 90 . gün başvuran, anne sütü kullanan, en az altı ay izlenmiş ve en az altı kez kan fenilalanin, tirozin düzeyi saptanan, miadında doğan ve Haziran 2013 tarihine kadar izlenen bebekler (n:257) değerlendirmeye alınmıştır. Vakaların kan fenilalanin ve tirozin düzeyleri geriye dönük incelenerek HPA’nın hangi sınırdan başladığı, fenilalanin/tirozin oranının izlemde ne kadar bilgi verici olduğu ve Hafif hiperfenilalaninemi (HHPA) vakalarının yaşamın ilk iki yılında fenilketonüri (PKU)’ye dönüşme özellikleri incelenerek yeni bir kılavuz geliştirilmesine çalışılmıştır.

Kan fenilalanin düzeyi ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ üzerindeki değerlere sahip PKU vakaları, BH_4 Eksikliği vakaları, diğer metabolik hastalıklara sahip ve sekonder yükseklik saptanan vakalar da araştırma kapsamında yer almamaktadır.

Bu çalışma, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 15.06.2012 tarihli 11 sayılı toplantısında 2012/979–1108 dosya numaralı çalışma olarak onaylanmıştır.

3.1. Araştırma Verilerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.1.1. Kuru kan örnekleri inceleme yöntemleri

Metabolizma Polikliniği’ne başvuran vakaların sevk evrağı üzerinde yenidoğana ait topuk damla kan örneklerinin alınma tarihleri ve bu kanların sonuçları bulunmaktadır.

T.C. Sağlık Bakanlığı Neonatal Tarama laboratuvarlarına ulaşan yenidoğan tarama kuru kan örnekleri, Ocak 2007- Haziran 2009 tarihleri arasında Guthrie bakteriyel inhibisyon yöntemi ile Haziran 2009 tarihinden itibaren ise flourimetrik yöntem ile çalışılmıştır. Yeni yöntemle geçilmesi ile yönlendirilen vakaların kuru kan örneklerine ait sayısal veriler elde edilmeye başlanmıştır.

Guthrie yöntemine göre fenilalanin ≥ 4 mg/dl (240 μ mol/L), flourimetrik yöntemine göre ise ≥ 2 mg/dl (120 μ mol/L) olan vakalar Beslenme ve Metabolizma Polikliniklerine sevk edilmiştir.

Kan fenilalanin düzeyi yüksekliği şüphesi ile Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'na başvuran vakalardan Schleicher&Schuell No.903 filtre kağıdına (Guthrie kağıdına) kuru kan örnekleri alınarak ilk değerlendirmeleri yapılmıştır.

Bilim Dalı'na ait laboratuvarında kuru kan fenilalanin ve tirozin düzeylerinin ölçümünde iki farklı inceleme yöntemi kullanılmıştır. 2007–2011 yılları arasında kan örneklerinin tümü ardışık kütle spektrometresi (Waters Micromass Quattro Micro) ("Tandem-MS fenilalanin") ile Mart 2009–2011 yılları arasında ise bu yöntemine ek olarak yüksek basınçlı likit kromatografisi (HPLC, Model Thermo Finnigan) ("kantitatif fenilalanin") olarak çift yöntem çalışılmıştır.

Vakaların başvuru tanıları, her iki inceleme yönteminin sonuçlarına göre belirlenmiş, izlemlerinde yalnız "kantitatif fenilalanin" sonucu esas alınmıştır.

3.1.2. Vakaların değerlendirilme süreci

Bu çalışmada, normal ile HPA vakalarının ayırıcı sınır değeri, kan fenilalanin düzeyi ≥ 100 μ mol/L'ye düşürülerek ve fenilalanin/tirozin oranı $\geq 1,2$ katılarak yeni bir sınıflama yapılmıştır (Tablo 3-1). Kan fenilalanin düzeyi 100-600 μ mol/L arasında olan, tedavi verilmeksizin izlemleri sürdürülen HHPA vakaları üç alt grupta incelenmiştir (Tablo 3-2).

Tablo 3-1: Hiperfenilalaninemi (HPA) sınıflandırmasında kullanılan tanı grupları

Tanımlama		Adlandırma	BH ₄ Eksikliği Ayırıcı Tanısı	İzlem / Tedavi
1	Phe<100 µmol/L ve Phe/Tyr<1,2	NORMAL		
2	Phe≥100 µmol/L ve/veya Phe/Tyr≥1,2*	SINIRDA		Yalnız İzlem
2.1	100≤Phe<145 µmol/L ve Phe/Tyr≥1,7**	P/T Yüksekliği (Oran)		Yalnız İzlem
3	Phe≥145 µmol/L	HPA		Yalnız İzlem
3.1	Phe≥180 µmol/L ve Phe/Tyr≥1,7***	HHPA<360	BH ₄ Spot Test	Yalnız İzlem
3.2	Phe≥360 µmol/L	HHPA>360	BH ₄ Yükleme Testi	Yalnız İzlem
3.3	Başvuru Phe<600 µmol/L İzlem Phe>600 µmol/L	HPA>PKU	BH ₄ Spot /Yükleme Test	Tedavi + İzlem
4	Phe≥600 µmol/L	PKU (Fenilketonüri)	BH ₄ Yükleme Testi	Tedavi + İzlem
4.1	Phe≥600-1200 µmol/L	HPKU (Hafif Fenilketonüri)	BH ₄ Yükleme Testi	Tedavi + İzlem
4.2	Phe≥1200 µmol/L	KPKU (Klasik Fenilketonüri)	BH ₄ Yükleme Testi	Tedavi + İzlem

*Blau, 2010 **Schulze, 2003 ***Chace, 1998. Phe:fenilalanin, Tyr:Tirozin

Tablo 3-2: Vakaların başvuru kan fenilalanin (Phe) düzeylerine ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranlarına göre yapılan hafif hiperfenilalaninemi (HHPA) sınıflandırması

Başvuru Tanı Grupları	N	%
HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr≥1,2	160	62,26
HHPA180-359	84	32,68
HHPA360-599	13	5,06
Toplam	257	100

HHPA vakalarının izlemi, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı HPA izlem şeması (Tablo 3-3) doğrultusunda sürdürülmüştür. Vakaların izleminde ailelerden aylık kan fenilalanin düzeylerinin ölçümünün düzenli olarak yapılması istenmiştir. Ek olarak, metabolizmayı stres altına sokan ve katabolizmayı tetikleyen aşı sonrası (24 saat sonra),

hastalık (enfeksiyon, ateş, ishal vb.), dış çıkarma vb. dönemlerde yeni kan örnekleri değerlendirilmiştir.

Vakalar ilk 6 ay tek başına anne sütü kullanmışlar, 6. ayda tamamlayıcı beslenme eğitimleri yapılmıştır. Yeni besin alımını takiben yüksek protein içeriğine sahip hayvansal gıdalar ile tanışma sürecinde beslenmeden 24 - 48 saat sonra kan örnekleri alınmıştır. Muayeneleri altı aylık aralarla yapılmış ve genel beslenme bilgileri not edilmiştir.

Vakaların izlemleri sonunda son tanılarına ait karar, gönderilen kan örneklerinden kan fenilalanin düzeyinin en yüksek saptandığı iki değer üzerinden verilmiştir. İzleminde PKU tanısına dönüşen vakalar, beslenme tedavisi başlanarak HHPA izlemleri sonlandırılmıştır.

Tablo 3-3: Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı hiperfenilalaninemi (HPA) izlem şeması

PAH EKSİKLİĞİ				
	Yaş Aralığı	Fenilalanin Üst Sınır (µmol/L)	Kan Takip Sıklığı	Klinik İzlem Sıklığı
Hafif hiperfenilalaninemi (µmol/L)				
Phe ≥ 100 ve/veya Phe/Tyr ≥ 1,2		< 600	Ayda 1 kan	Yılda 2 kere
Phe > 180 – 360		< 600	Ayda 1 kan	Yılda 2 kere
Phe > 360 – 600		< 600	Ayda 2 kan	Yılda 2 kere
Fenilketonüri (µmol/L)	(fenilalaninden kısıtlı tirozince zenginleştirilmiş diyet tedavisi)			
Phe > 600 (Hafif PKU)	0-6 ay	< 360	Haftada 1 kan	2 ayda 1 kere
	6-12 ay	< 360	Haftada 1 kan	2 ayda 1 kere
	1-3 yaş	< 360	Haftada 1 kan	3 ayda 1 kere
Phe > 1200 (Klasik PKU)	4-6 yaş	< 360	Ayda 2 kan	3-6 ayda 1 kere
	7-10 yaş	< 360	Ayda 2 kan	6 ayda 1 kere
	11-15 yaş	< 600	Ayda 1 kan	6 ayda 1 kere
	> 15 yaş	< 900	2 ayda 1 kan	Yılda 1 kere
Maternal PKU (µmol/L)		< 360	Haftada 1 kan	2 ayda 1 kere
BH₄ EKSİKLİĞİ	(fenilalaninden kısıtlı tirozince zenginleştirilmiş diyet tedavisi / BH ₄ tedavisi + biyojenik amin replasman tedavisi)			
	1ay-3 yaş	< 120(240)	Haftada 1 kan	2 ayda 1 kere
	4-10 yaş		Ayda 2 kan	3 ayda 1 kere
	11-16 yaş		Ayda 1 kan	Yılda 2 kere
	> 16 yaş		Her 2-3 ayda 1 kan	Yılda 2 kere
BOS (Neopterin, Biopterin, 5-HIAA, HVA, Fولاتes)	< 1 ay 1 ay- 1 yaş > 1 yaş	Normal değerlere yakın	Ayda 1 kere Her 4-8 haftada 3-6 ayda 1	

PAH: Fenilalanin hidroksilaz enzimi, Phe: Fenilalanin, Tyr:Tirozin, BOS:Beyin Omurilik Sıvısı, 5-HIAA: 5-Hidroksi indol asetik asit, HVA:Homovanilik asit.

3.2. Araştırma sınırlılıkları

Başvuru sürecinde, Bilim Dalı Polikliniği'ne ilk başvurusunda annesütü kullanan ancak daha sonra ek olarak mama kullanmaya başlayan ya da anne sütüne ek olarak mama başlanan vakalar; Sağlık Bakanlığı yönlendirme belgesi ile başka bir dış merkeze başvuru yaparak tedavi almaya başlamış fakat çeşitli sebeplerle yönlendirme belgesi ile yeniden İTF Beslenme ve Metabolizma Polikliniğine başvuran vakalar ve izlem sürecinde, muayenesi olmayan ve takibi kesen vakalar, çalışmaya alınmamıştır.

3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmanın tanımlayıcı istatistiksel değerlendirmesi olan sayı değeri (n), yüzde değeri (%), aritmetik ortalama (Ort), standart sapma (SS), ortanca, alt sınır ve üst sınır değerleri ile istatistik incelemelerinin tümü “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS 15.0 for Windows) bilgisayar programı kullanılarak yapılmıştır.

İstatistiksel değerlendirmede bağımsız grupların karşılaştırmaları için normal dağılıma uymayan ve/veya vaka sayısı <30 olan gruplar arasında Kruskal-Wallis, iki grup arasında Mann-Whitney U testleri uygulanmıştır. Bağımlı grupların karşılaştırmaları için normal dağılıma uymayan ve/veya vaka sayısı <30 olan gruplar arasında işaretli sıra sayıları testi (Wilcoxon), iki grup arasında eşleştirilmiş t-testi testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin bağıntısını belirlemede Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ (üçlü grup karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmesi uygulanarak $p < 0,0167$) olarak kabul edilmiştir.

Vakaların izleminde kan fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçip geçmemesi kriteri kullanılarak aynı vakaların başvuru kantitatif fenilalanin ve başvuru fenilalanin/tirozin oranı değerleri içinde, sağlam/hasta olma sınır değeri ROC (İşlem Karakteristik Eğrisi) değerlendirmesi ile incelenmiştir. Saptanan sınır değerler ayrı ayrı ve birlikte kullanılarak farklı kategoriler oluşturulmuş ve lojistik regresyon uygulanarak bu grupların izlemde kan fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçme riski ile ilgili katsayılar araştırılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. “Ulusal Yenidoğan Fenilketonüri Tarama Programı”nda Şüpheli Bulunarak Sevk Edilen Vakaların (n:2264) Genel Değerlendirilmesi

T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü’nün 25.12.2006 tarihli genelgesi “Ulusal Yenidoğan Fenilketonüri Tarama Programı” kapsamında, 2007-2011 yılları arasında hiperfenilalaninemi (HPA) ayırıcı tanısı için İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’na 2264 vaka sevk edilmiştir. *Cinsiyete* göre değerlendirildiğinde vakaların (n:2247) %51,5’i erkek (n:1157) ve %48,5’i kızdır (n:1090). *Yaşadıkları illere* (n:49) göre yıllar içindeki dağılımları değerlendirildiğinde; en sık başvuru (%85,4) Marmara Bölgesi’nde yer alan 5 ilden, sırasıyla İstanbul, Kocaeli, Bursa, Sakarya ve Tekirdağ’dan gerçekleşmiştir. Vakaların %36,5’i İstanbul dışındaki illerden başvurmuştur (Ek Tablo-1). *Yaşadıkları coğrafi bölgelere* (n:2191) göre yıllar içindeki dağılımları (Tablo 4-1) değerlendirildiğinde; %91,2’si Marmara Bölgesi’nde yaşamaktadır. Başvuruların %5,1’i Karadeniz Bölgesi’nden Ordu, Giresun ve Trabzon illeri başta olmak üzere yapılmıştır. Doğu ve Güneydoğu illerinden başvuru oranı %2,8 olmuştur.

Tablo 4-1: Yaşadıkları coğrafi bölgelere (n:2191) göre yıllar içindeki dağılımları

Türkiye Coğrafi Bölgeleri	2007	2008	2009	2010	2011	TOPLAM n (%)
Marmara Bölgesi	285	295	487	522	409	1998 (%91,2)
Karadeniz Bölgesi		21	25	45	21	112 (%5,1)
Doğu Anadolu Bölgesi	3	3	9	12	12	39 (%1,8)
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	1	1	9	8	3	22 (%1,0)
Akdeniz Bölgesi	2	3	2	5	3	15 (%0,7)
Ege Bölgesi			1	1	1	3 (%0,1)
İç Anadolu Bölgesi		2				2 (%0,1)

İlk başvuru ortalanca 25 gün (Tablo 4-2), *İstanbul ilinde yaşayan vakalarda* ortalanca 24 gün (Tablo 4-3) ve *fenilketonüri (PKU) tanısı alan vakalarda* ortalanca 19 gün (Tablo 4-4) saptanmıştır.

Tablo 4-2: İlk başvuru günü ortalama değerlerinin yıllara göre dağılımları

		Başvuru Günü				
	n	Ort	SS	Alt Sınır	Üst Sınır	Ortanca
2007	336	70	55,4	3	411	57
2008	345	37	54,6	6	760	25
2009	533	35	42,6	5	515	24
2010	594	35	46,7	4	599	24
2011	446	45	57,7	3	409	24
Toplam	2254	42	52,1	3	760	26

Tablo 4-3: İstanbul ilinde yaşayan vakaların (n:1433) ilk başvuru günü değerlerinin yıllara göre dağılımları

		Başvuru Günü				
	n	Ort	SS	Alt Sınır	Üst Sınır	Ortanca
2007	219	72	56,7	6	411	57
2008	227	38	63,2	6	760	23
2009	314	33	43,4	5	515	22
2010	381	33	45,4	4	599	22
2011	292	42	52,6	3	314	23
Toplam	1433	41	53,1	3	760	25

Tablo 4-4: Fenilketonüri tanısı alan vakaların (n:178) ilk başvuru günü değerlerinin yıllara göre dağılımları

		Başvuru Günü				
	n	Ort	SS	Alt sınır	Üst sınır	Ortanca
2007	34	66	48,4	10	241	58
2008	35	27	16,1	7	70	21
2009	38	31	75,7	5	481	15
2010	42	19	11,0	7	59	17
2011	29	21	12,4	3	72	18
Toplam	178	33	45,0	3	481	20

4.1.1. Sevk edilen vakaların başvuru fenilalanin değerine göre aldıkları ilk tanı, kuru kan fenilalanin ve tirozin düzeyleri ve tayin yöntemlerinin karşılaştırılması

Başvuru fenilalanin düzeyine göre vakaların aldıkları ilk tanı Tablo 4-5’de gösterilmiştir.

Tablo 4-5: Vakaların başvuru fenilalanin (Phe) düzeyine göre aldıkları ilk tanıları

Başvuru Phe Değeri (μmol/L)	Başvuru Tanı	2007 n	2008 n	2009 n	2010 n	2011 n	Toplam n (%)
Phe<120	Normal	212	198	345	354	276	1385 (61,2)
120≤Phe<360	HHPA<360	77	97	126	174	132	606 (26,8)
360≤Phe<600	HHPA360-600	8	9	13	10	6	46 (2,03)
600≤Phe<1200	HPKU	16	13	14	20	12	75 (3,3)
Phe≥1200	KPKU	18	22	24	22	17	103 (4,5)
	BH ₄ Eksikliği (DHPR)	3	2	1	1	1	8 (0,3)
	BH ₄ Eksikliği (PTPS)	2	2	3	1	0	8 (0,3)
	Diğer Metabolik Hastalıklar	0	0	2	3	3	8 (0,4)
	Sekonder / Kaybedilen	0	2/2	2/4	11/2	1/1	25 (1,1)
	TOPLAM	336	347	534	598	449	2264

HHPA:Hafif Hiperfenilalaninemi, HPKU:Hafif Fenilketonüri, KPKU:Klasik Fenilketonüri, BH₄: Tetrahidrobiopterin

BH₄ Eksikliği; DHPR: Dihidropterin Redüktaz Eksikliği, PTPS: 6-Piruvoyl Tetrahidrobiopterin Sentaz Eksikliği

Galaktozemi (n:3), akçaağaç şurubu idrari hastalığı (MSUD) (n:2), tirozinemi (n:2) ve orta zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluğu (n:1)

Başvuru kuru kan fenilalanin ve tirozin düzeyleri, 2007–Mart 2009 yıllarında yalnız ardışık kütle spektrometresi (tandem-MS fenilalanin) ile değerlendirilmiş, Mart 2009–2011 yıllarında ise buna ek olarak HPLC (kantitatif fenilalanin) ile birlikte çift yöntem çalışılmıştır. Çift yöntem kullanıldığında; ilk başvuru tanısı kantitatif fenilalanin değerine göre kabul edilmiştir.

Başvuru kuru kan fenilalanin ve tirozin sonuçları, normal (Tablo 4-6a), izleme alınan HHPA (Tablo 4-7a), HPKU (Tablo 4-8a) ve KPKU (Tablo 4-9a) vakalarına göre belirlenmiştir.

Tablo 4-6a: Normal vakaların (n:1385) kantitatif (n:916) ve tandem-MS (n:1376) yöntemlerine göre kuru kan fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) değerleri

		Vaka sayısı (n)	Kantitatif Phe (μmol/L)	Kantitatif Tyr (μmol/L)	Phe/Tyr	Vaka sayısı (n)	Tandem Phe (μmol/L)	Tandem Tyr (μmol/L)	Phe/Tyr
2007-2011	Ort	916	66	93	0,8	1376	64	82	0,9
	SS		26	38	0,6		29	32	0,5
	Ortanca		63	86	0,7		54	79	0,7
	Alt Sınır		17	13	0,1		12	17	0,1
	Üst Sınır		119	391	6,7		203	388	5,0

Başvuru günü toplam (n:1379) Ort±SS 46±51 gün [3-515]; ortanca 28 gün,

Başvuru günü kantitatif (n:912) Ort±SS 44±52 gün [5-515]; ortanca 27 gün

Tablo 4-7a: Hafif hiperfenilalaninemi (HHPA) vakalarının (n:652) kantitatif (n:441) ve tandem-MS (n:646) yöntemlerine göre kuru kan fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) değerleri

		Vaka sayısı (n)	Kantitatif Phe (μmol/L)	Kantitatif Tyr (μmol/L)	Phe/Tyr	Vaka sayısı (n)	Tandem Phe (μmol/L)	Tandem Tyr (μmol/L)	Phe/Tyr
2007-2011	Ort	441	197	97	2,4	646	199	79	2,9
	SS		80	39	1,7		88	30	1,9
	Ortanca		168	92	1,9		174	75	2,4
	Alt Sınır		120	25	0,4		45	21	0,5
	Üst Sınır		545	347	17,4		548	256	15,0

Başvuru günü toplam (n:652) Ort±SS 37±52 gün [6-760]; ortanca 24 gün

Başvuru günü kantitatif (n:441) Ort±SS 30±38 gün [6-514]; ortanca 22 gün

Tablo 4-8a: Hafif fenilketonüri (HPKU) vakalarının (n:75) kantitatif (n:43) ve tandem-MS (n:73) yöntemlerine göre kuru kan fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) değerleri

		Vaka sayısı (n)	Kantitatif Phe (μmol/L)	Kantitatif Tyr (μmol/L)	Phe/Tyr	Vaka sayısı (n)	Tandem Phe (μmol/L)	Tandem Tyr (μmol/L)	Phe/Tyr
2007-2011	Ort	43	840	75	13,6	73	868	64	16,1
	SS		218	29	8,3		246	25	8,0
	Ortanca		914	70	13,3		856	57	15,0
	Alt Sınır		411	21	3,1		424	24	3,9
	Üst Sınır		1178	157	50,0		1400	160	39,0

Başvuru günü toplam (n:75) Ort±SS 43±65 gün [3-481]; ortanca 24 gün

Başvuru günü kantitatif (n:43) Ort±SS 31±72 gün [3-481]; ortanca 16 gün

Tablo 4-9a: Klasik fenilketonüri (KPKU) vakalarının (n:103) kantitatif (n:61) ve tandem-MS (n:101) yöntemlerine göre kuru kan fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) değerleri

		Vaka sayısı (n)	Kantitatif Phe (μmol/L)	Kantitatif Tyr (μmol/L)	Phe/Tyr	Vaka sayısı (n)	Tandem Phe (μmol/L)	Tandem Tyr (μmol/L)	Phe/Tyr
2007-2011	Ort	61	1699	69	27,1	101	1668	61	29,6
	SS		373	24	9,3		410	21	8,7
	Ortanca		1606	64	26,0		1600	58	30,0
	Alt Sınır		1202	35	10,4		806	25	12,0
	Üst Sınır		3031	136	58,0		3180	133	53,0

Başvuru günü toplam (n:103) Ort±SS 25±17 gün [7-127]; ortanca 19 gün

Başvuru günü kantitatif (n:61) Ort±SS 18±8 gün [7-49]; ortanca 17 gün

Her iki tayin yöntemi ile değerlendirilen vakaların istatistiksel karşılaştırılması; “Normal” vakalar Tablo 4-6b’de, izleme alınan “HHPA” vakaları

Tablo 4-7b’de, “HPKU” vakaları Tablo 4-8b’de ve “KPKU” vakaları Tablo 4-9b’de gösterilmiştir.

Normal vakaların kuru kanında her iki inceleme yöntemiyle tayin edilen fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranı sonuçları karşılaştırıldığında, bu değerleri normal dağılım göstermemesi nedeniyle ortanca değerleri arasındaki fark araştırılmıştır. Anlamlılık sınırı $p < 0,05$ kabul edilmiştir. İşaretli sıra sayıları testi (Wilcoxon) sonucuna göre tüm değerler arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$; Tablo 4-6b).

Tablo 4-6b: Normal vakaların kuru kanında her iki inceleme yöntemiyle tayin edilen (n:907) fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) değerleri

		Vaka sayısı (n)	Kantitatif Phe ($\mu\text{mol/L}$)	Kantitatif Tyr ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr	Vaka sayısı (n)	Tandem Phe ($\mu\text{mol/L}$)	Tandem Tyr ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr
2007-2011	Ort	907	67	93	0,8	907	70	82	1,0
	SS		26	38	0,6		31	32	0,6
	Ortanca		63	86	0,7		64	79	0,8
	Alt Sınır		17	13	0,1		15	18	0,2
	Üst Sınır		119	391	6,7		203	388	5,0

Hafif hiperfenilalaninemi vakalarının kuru kanında her iki inceleme yöntemiyle tayin edilen fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranı sonuçları karşılaştırıldığında, bu değerleri normal dağılım göstermemesi nedeniyle ortanca değerleri arasındaki fark araştırılmıştır. Anlamlılık sınırı $p < 0,05$ kabul edilmiştir. İşaretli sıra sayıları testi (Wilcoxon) sonucuna göre tüm değerler arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$; Tablo 4-7b).

Tablo 4-7b: Hafif hiperfenilalaninemi (HHPA) vakalarının kuru kanında her iki inceleme yöntemiyle tayin edilen (n:435) fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) değerleri

		Vaka sayısı (n)	Kantitatif Phe ($\mu\text{mol/L}$)	Kantitatif Tyr ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr	Vaka sayısı (n)	Tandem Phe ($\mu\text{mol/L}$)	Tandem Tyr ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr
2007-2011	Ort	435	196	98	2,4	435	184	81	2,6
	SS		80	39	1,7		79	32	1,5
	Ortanca		167	92	1,9		162	77	2,2
	Alt Sınır		120	25	0,4		45	21	0,5
	Üst Sınır		545	347	17,4		519	256	13,9

Hafif fenilketonüri vakalarının kuru kanında her iki inceleme yöntemiyle tayin edilen fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranı sonuçları karşılaştırıldığında, fenilalanin değerlerinin normal dağılım gösterdiği; tirozin ve fenilalanin/tirozin oranının normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Anlamlılık sınırı $p<0,05$ kabul edilmiştir. Eşlendirilmiş-t testi sonucuna göre tandem-MS ve kantitatif fenilalanin inceleme yöntemiyle tayin edilen fenilalanin düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,186$; Tablo 4-8b). İşaretli sıra sayıları testi (Wilcoxon) sonucuna göre tirozin düzeyi ortanca değerleri arasında anlamlı fark bulunmamış fenilalanin/tirozin oranı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla, $p=0,243$, $p=0,035$; Tablo 4-8b).

Tablo 4-8b: Hafif fenilketonüri (HPKU) vakalarının kuru kanında her iki inceleme yöntemiyle tayin edilen (n:41) fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) değerleri

		Vaka sayısı (n)	Kantitatif Phe ($\mu\text{mol/L}$)	Kantitatif Tyr ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr	Vaka sayısı (n)	Tandem Phe ($\mu\text{mol/L}$)	Tandem Tyr ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr
2007-2011	Ort	41	830	75	13,5	41	863	67	15,0
	SS		219	30	8,5		282	25	7,5
	Ortanca		864	70	13,3		825	58	14,4
	Alt Sınır		411	21	3,1		424	27	3,9
	Üst Sınır		1178	157	50,0		1400	160	35,2

Klasik fenilketonüri vakalarının kuru kanında her iki inceleme yöntemiyle tayin edilen fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranı sonuçları karşılaştırıldığında, fenilalanin/tirozin oranı değerlerinin normal dağılım gösterdiği; fenilalanin ve tirozin değerlerinin normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Anlamlılık sınırı $p<0,05$ kabul edilmiştir. İşaretli sıra sayıları testi (Wilcoxon) sonucuna göre tandem-MS ve kantitatif fenilalanin inceleme yöntemiyle tayin edilen fenilalanin düzeyi ortanca değerleri ve tirozin düzeyi ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0,049$ ve $p<0,005$; Tablo 4-8b). Eşlendirilmiş-t testi sonucuna göre fenilalanin/tirozin oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,091$; Tablo 4-8b).

Tablo 4-9b: Klasik fenilketonüri (KPKU) vakalarının kuu kanında her iki inceleme yöntemiyle tayin edilen fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) değerleri

		Vaka sayısı (n)	Kantitatif Phe (μmol/L)	Kantitatif Tyr (μmol/L)	Phe/Tyr	Vaka sayısı (n)	Tandem Phe (μmol/L)	Tandem Tyr (μmol/L)	Phe/Tyr
2007-2011	Ort	59	1709	69	27,2	59	1633	61	28,9
	SS		373	24	9,4		424	21	8,5
	Ortanca		1637	64	26,0		1580	56	27,5
	Alt Sınır		1202	35	10,4		806	30	12,0
	Üst Sınır		3031	136	58,0		3180	133	46,4

Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin bağıntı incelemesinde kullanılan Spearman korelasyon incelemesi sonucunda, kantitatif ve tandem yöntemi ile eş sayıda ölçüm yapılmış tüm vakaların (n:1442) her iki yöntemle fenilalanin düzeyi, tirozin düzeyi ve fenilalanin/tirozin oranı korelasyonları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır [sırasıyla, (r(1442)=+.93, p<0,001); (r(1442)=+.63, p<0,001); (r(1442)=+.93, p<0,001)].

4.1.2. Vakaların T.C. Sağlık Bakanlığı yönlendirme belgesinde ‘Yenidoğan Taraması’ için belirtilen kan alınma günleri ve fenilalanin değerleri

Normal (n:1385), izleme alınan HHPA (n:652), HPKU (n:75) ve KPKU (n:103) vakalarının T.C. Sağlık Bakanlığı yönlendirme belgelerinde bildirilen Yenidoğan Taraması için belirtilen kan alınma günü ve kuru kan fenilalanin değerleri sırasıyla Tablo 4-10 – 13’da verilmiştir.

Yenidoğan Taraması şüpheli bulunarak ortanca 27.gün başvuran, kantitatif kan fenilalanin düzeyi Ort±SS 67±26 μmol/L (ortanca 63) saptanarak “Normal” tanı alan vakaların (n:916) (Tablo 4-6a); yönlendirme belgelerinde bildirilen ortanca ikinci gün (n:735) fluorimetrik yöntemle belirlenen fenilalanin düzeyi (n:725) Ort±SS 164±173 μmol/L (ortanca 133) gibi daha yüksek değerdedir (Tablo 4-10). Normal vakaların yönlendirme belgelerinde belirtilen birinci (ortanca ikinci gün), ikinci (ortanca 13. gün) ve üçüncü (ortanca 25. gün) kan alınma günü fluorimetrik ile başvuru kantitatif fenilalanin sonuçlarına göre yüksektir (Tablo 4-10).

Yenidoğan Tarama ilk kan örneği, 9 yenidoğanda üç aydan sonra alınmıştır. Başvuru tanısı “Normal” olduğu halde Yenidoğan Tarama birinci kan fenilalanin düzeyi >600 μmol/L olan 11 yenidoğan da belirlenmiştir.

Tablo 4-10: Normal vakaların (n:1385) yönlendirme belgelerinde bildirilen kan alınma günü ve kuru kan fenilalanin (Phe) düzeyi

2009-2011		1. Kan Alınma Günü	1. Kan Phe Düzeyi (μmol/L)	2. Kan Alınma Günü	2. Kan Phe Düzeyi (μmol/L)	3. Kan Alınma Günü	3. Kan Phe Düzeyi (μmol/L)
	n	735	725	637	628	140	139
	Ort	8	164	22	159	40	165
	SS	29	173	38	94	46	133
	Ortanca	2	133	13	139	25	139
	Alt Sınır	1	12	3	30	7	30
	Üst Sınır	477	3274	492	1473	267	1533

Yenidoğan Taraması şüpheli bulunarak ortanca 22.gün başvuran, kantitatif kan fenilalanin düzeyi Ort±SS 197±80 μmol/L (ortanca 168) saptanarak izleme alınan “HHPA” tanı alan vakaların (n:441) (Tablo 4-7a); yönlendirme belgelerinde bildirilen ortanca ikinci gün (n:370) fluorimetrik yöntemle belirlenen fenilalanin düzeyi (n:363) Ort±SS 220±92 μmol/L (ortanca 194) gibi daha yüksek değerdedir (Tablo 4-11). HHPA vakaların yönlendirme belgelerinde belirtilen birinci (ortanca ikinci gün), ikinci (ortanca 11. gün) ve üçüncü (ortanca 22. gün) kan alınma günü fluorimetrik ile başvuru kantitatif fenilalanin sonuçlarına göre yüksektir (Tablo 4-11).

Tablo 4-11: İzleme alınan Hafif Hiperfenilalaninemi vakalarının (n:652) yönlendirme belgelerinde bildirilen kan alınma günü ve kuru kan fenilalanin (Phe) düzeyi

2009-2011		1. Kan Alınma Günü	1. Kan Phe Düzeyi (μmol/L)	2. Kan Alınma Günü	2. Kan Phe Düzeyi (μmol/L)	3. Kan Alınma Günü	3. Kan Phe Düzeyi (μmol/L)
	n	370	363	262	257	26	28
	Ort	4	220	13	223	28	226
	SS	4	92	13	102	22	127
	Ortanca	2	194	11	200	22	194
	Alt Sınır	1	55	2	48	12	127
	Üst Sınır	41	721	186	1018	92	776

PKU vakaları, ‘Yenidoğan Tarama Programı’ kapsamında erken saptanması hedeflenen esas gruplar olduğundan bu vakalara ait değişimlerin gösterilebilmesi için 2009, 2010 ve 2011 yılları ayrı tablo olarak verilmiştir. 2009 yılı HPKU vakalarına ait Sağlık Ocağı yönlendirme evraklarında sonuç bulunmamıştır.

Yenidoğan Taraması şüpheli bulunarak ortalca 16.gün başvuran, kantitatif kan fenilalanin düzeyi Ort±SS 840±218 µmol/L (ortalca 914) saptanarak “HPKU” tanı alan vakaların (n:43) (Tablo 4-8a); yönlendirme belgelerinde bildirilen ortalca 11. gün (n:11) fluorimetrik yöntemle belirlenen fenilalanin düzeyi (n:11) Ort±SS 804±572 µmol/L (ortalca 745)’dir (Tablo 4-12).

Tablo 4-12: Hafif fenilketonüri vakalarının (n:75) yönlendirme belgelerinde bildirilen kan alınma günü ve kuru kan fenilalanin (Phe) düzeyi

	2010				2011				Toplam			
	1. Kan Alınma Günü	1. Kan Phe Düzeyi (µmol/L)	2. Kan Alınma Günü	2. Kan Phe Düzeyi (µmol/L)	1. Kan Alınma Günü	1. Kan Phe Düzeyi (µmol/L)	2. Kan Alınma Günü	2. Kan Phe Düzeyi (µmol/L)	1. Kan Alınma Günü	1. Kan Phe Düzeyi (µmol/L)	2. Kan Alınma Günü	2. Kan Phe Düzeyi (µmol/L)
n	18	16	8	8	10	10	3	3	28	26	11	11
Ort	4	516	15	777	3	470	8	877	4	498	13	804
SS	6	503	10	671	3	286	1	220	5	427	9	572
Ortanca	2	364	13	736	2	388	8	976	2	382	11	745
Alt Sınır	1	170	5	127	1	224	8	624	1	170	5	127
Üst Sınır	21	1951	37	2163	11	1176	9	1030	21	1951	37	2163

HPKU vakalarının yönlendirme belgelerinde bildirilen 2010 ve 2011 yılına ait birinci kan alınma Ort±SS 4±6 günden 3±3 güne, ikinci kan alınma Ort±SS 15±10 günden Ort±SS 8±1 güne düşmüştür. 2010 yılı HPKU vakalarından ikinci kanı 24. günde alınan bir vakanın kan fenilalanin düzeyi fluorimetrik yöntemle 127 µmol/L kadar düşük saptanmıştır.

Yenidoğan Taraması şüpheli bulunarak ortalca 17.gün başvuran, kantitatif kan fenilalanin düzeyi Ort±SS 1699±373 µmol/L (ortalca 1606) saptanarak “KPKU” tanı alan vakaların (n:61) (Tablo 4-9a); yönlendirme belgelerinde bildirilen ortalca 10. gün (n:18) fluorimetrik yöntemle belirlenen fenilalanin düzeyi (n:17) Ort±SS 1546±526 µmol/L (ortalca 1527)’dir (Tablo 4-13).

Tablo 4-13: Klasik fenilketonüri vakalarının (n:103) yönlendirme belgelerinde bildirilen kan alınma günü ve kuru kan fenilalanin (Phe) düzeyi

	2009				2010				2011				Toplam			
	1. Kan Alınma Günü	1. Kan Phe Düzeyi (μmol/L)	2. Kan Alınma Günü	2. Kan Phe Düzeyi (μmol/L)	1. Kan Alınma Günü	1. Kan Phe Düzeyi (μmol/L)	2. Kan Alınma Günü	2. Kan Phe Düzeyi (μmol/L)	1. Kan Alınma Günü	1. Kan Phe Düzeyi (μmol/L)	2. Kan Alınma Günü	2. Kan Phe Düzeyi (μmol/L)	1. Kan Alınma Günü	1. Kan Phe Düzeyi (μmol/L)	2. Kan Alınma Günü	2. Kan Phe Düzeyi (μmol/L)
n	13	13	4	4	19	20	5	4	16	14	9	9	48	47	18	17
Ort	7	839	11	1865	4	768	9	1650	3	506	9	1359	4	709	9	1546
SS	10	874	1	887	3	636	4	494	2	417	3	265	6	659	3	526
Ortanca	3	485	11	2003	3	491	10	1603	2	385	7	1333	3	467	10	1527
Alt Sınır	1	121	10	824	1	182	5	1097	1	127	6	927	1	121	5	824
Üst Sınır	36	2891	13	2630	11	2339	13	2297	8	1545	16	1660	36	2891	16	2630

KPKU vakalarının yönlendirme belgelerinde bildirilen 2009, 2010 ve 2011 yılına ait birinci kan alınma günü sırasıyla, Ort±SS 7±10, 4±3 ve 3±2 güne, ikinci kan alınma günü sırasıyla Ort±SS 11±1, 9±4 ve 9±3 güne düşmüştür.

4.1.3. BH₄ yükleme testi yapılan vakaların değerlendirilmesi

Toplam 419 adet BH₄ spot test ve 235 adet BH₄ yükleme testi yapılmıştır. Fenilalanin hidroksilaz (PAH) eksikliğine bağlı HPA vakaları “HHPA, HPKU ve KPKU” ve PAH’ın kofaktörü olan BH₄’ün yapımı veya döngüde yeniden kazanılmasını sağlayan enzimlerin eksikliğine bağlı “BH₄ eksikliği” vakalarının BH₄ yükleme testi sonuçları Tablo 4-14a’da, PAH ve BH₄ eksikliği grubundaki BH₄ yanıtı vakaların (fenilalanin≥%30 azalma) BH₄ yükleme testinde fenilalanin düzeyindeki % azalma Tablo 4-14b’de ve tüm vakaların BH₄ yanıtlılık değerlendirmesi Tablo 4-14c’de verilmiştir.

BH₄ yükleme testi 24. saat sonunda fenilalanin düzeyinde azalma, PAH eksikliğine bağlı HHPA vakalarında (n:58) %61±18, HPKU vakalarında (n:68) %25±30 ve KPKU vakalarında (n:97) %4±24; BH₄ eksikliği DHPK vakalarında (n:5) %87±10, PTPS vakalarında (n:6) %96±2’dir (Tablo 4-14a)

PAH eksikliğinde BH₄ yanıtı (≥%30 fenilalanin düşüşü) HHPA ve PKU vakaları ile BH₄ eksikliği vakaları karşılaştırıldığında; PTPS vakaları en yanıtı grup olarak saptanmıştır. PAH grubunda yanıtlılık oranı en fazla HHPA grubundadır.

Tablo 4-14a: BH₄ yükleme testi yapılan vakaların (n:235) değerlendirilmesi

PAH eksikliği HPA vakaları			n	Phe (μmol/L)	Tyr (μmol/L)
				Ort±SS	Ort±SS
HHPA (360≤ Phe <600)	BH ₄ Test Günü	108±177			
	0.saat		59	382±161	71±24
	4.saat		59	269±124	84±36
	8.saat		59	183±115	83±35
	15.saat		33	166±114	90±37
	24.saat		58	144±81	76±27
	24.saat Phe azalma (%)	% 61±18			
HPKU (600≤ Phe <1200)	BH ₄ Test Günü	48±89			
	0.saat		68	892±293	61±27
	4.saat		67	841±320	71±30
	8.saat		68	740±366	82±41
	15.saat		46	688±490	83±37
	24.saat		68	703±407	71±39
	24.saat Phe azalma (%)	% 25±30,4			
KPKU (Phe ≥1200)	BH ₄ Test Günü	27±19			
	0.saat		97	1735±429	64±26
	4.saat		97	1682±452	62±26
	8.saat		97	1620±479	60±30
	15.saat		64	1691±437	69±30
	24.saat		97	1646±498	63±21
	24.saat Phe azalma (%)	% 4±24			
BH ₄ Eksikliği vakaları			n	Phe (μmol/L)	Tyr (μmol/L)
				Ort±SS	Ort±SS
Dihidropterin Redüktaz Eksikliği (DHPR)	BH ₄ Test Günü	30±14			
	0.saat		5	609±302	97±31,1
	4.saat		5	251±187	187±110,6
	8.saat		5	123±153	166±133,0
	15.saat		3	135±171	166±127,2
	24.saat		5	99±132	107±72,7
	24.saat Phe azalma (%)	% 87±10,0			
6-Piruvoyil Tetrahidrobiopterin Sentaz Eksikliği (PTPS)	BH ₄ Test Günü	40±30			
	0.saat		6	1135±392	75±25
	4.saat		6	74±19	334±183
	8.saat		6	33±15	111±51
	15.saat		3	43±5	85±7
	24.saat		6	35±7	80±26
	24.saat Phe azalma (%)	% 96±2			

Phe:fenilalanin, Tyr: tirozin

Tablo 4-14b: Fenilalanin düzeyinde $\geq\%30$ azalma ile belirlenen BH₄ yanıtın farklı tanı gruplarında karşılaştırılması

PAH eksikliği HPA vakaları			
HPA (360 $\leq$ Phe <600)		n	Phe düzeyinde azalma
	4.saat	55	% 30 $\pm$ 20
	8.saat	55	% 54 $\pm$ 21
	15.saat	30	% 66 $\pm$ 16
	24.saat	54	% 64 $\pm$ 14
HPKU (600 $\leq$ Phe <1200)		n	
	4.saat	31	% 14 $\pm$ 17
	8.saat	32	% 38 $\pm$ 18
	15.saat	24	% 56 $\pm$ 22
	24.saat	32	% 52 $\pm$ 16
KPKU (Phe $\geq$ 1200)		n	
	4.saat	11	% 8 $\pm$ 20
	8.saat	11	% 27 $\pm$ 20
	15.saat	4	% 31 $\pm$ 22
	24.saat	11	% 45 $\pm$ 9
BH ₄ eksikliği vakaları			
Dihidropterin Redüktaz Eksikliği (DHPR)		n	Phe düzeyinde azalma
	4.saat	5	% 61 $\pm$ 15
	8.saat	5	% 83 $\pm$ 12
	15.saat	3	% 86 $\pm$ 14
	24.saat	5	% 87 $\pm$ 10
6-Piruvil Tetrahidropterin Sentaz Eksikliği (PTPS)		n	
	4.saat	6	% 93 $\pm$ 3
	8.saat	6	% 96 $\pm$ 3
	15.saat	3	% 96 $\pm$ 2
	24.saat	6	%96 $\pm$ 2

Phe:fenilalanin, Tyr: tirozin

Tablo 4-14c: Fenilalanin hidroksilaz (PAH) eksikliği gösteren vakaların BH₄ yanıtılık oranı

BH ₄ yanıtılık	HPA vaka sayısı	%	HPKU vaka sayısı	%	KPKU vaka sayısı	%	Tüm PKU vakaları	%	Tüm Vakalar	%
YANITLI ¹	55	93,2	32	47,1	11	11,3	43	26,1	98	43,8
KİSMİ YANITLI ²	2	3,4	6	8,8	8	8,2	14	8,5	16	7,1
YANITSIZ ³	2	3,4	30	44,1	78	80,4	108	65,5	110	49,1
Toplam	59		68		97		165		224	

¹ ($\geq\%30$ Phe düşüşü) ² (%20-30 Phe düşüşü) ³ (<%20 Phe düşüşü)

PAH eksikliğine bağlı HPA vakalarına toplam 224 yükleme testi yapılmıştır. HHPA vakalarının %93,2 BH₄ yanıtı, PKU vakalarının tümü içinde %26,1 BH₄ yanıtı ve tüm test yapılan HPA vakaları değerlendirildiğinde %43,8 BH₄ yanıtı vaka saptanmıştır (Tablo 4-14c)

4.1.4. BH₄ Eksikliği vakalarına ait genel değerlendirmeler

BH₄ eksikliği ayırıcı tanısı ile 8 DHPR ve 8 PTPS vakası tespit edilmiştir (Tablo 4-15a). Vakaların BH₄ yükleme testi sonuçları Tablo 4-15b’de verilmiştir.

Tablo 4-15a: BH₄ Eksikliği tanısı alan vakaların cinsiyet, ilk tanı, kesin tanı, doğum özelliği, ilk başvuru günü ve başvuru fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) verileri

	Yıl	Vaka Kod	Cins	Tanı	İlk Tanı	Doğum Özellik	İlk Başvuru Günü	Başvuru phe (μmol/L)	Başvuru tyr (μmol/L)	Başvuru Phe/Tyr
1	2007	GK	K	DHPR (GT)	HHPA	NORMAL	90	146	41	3,3
2	2007	KA	E	DHPR	KPKU	SGA	43	1.530	57	23,8
3	2007	AAV	E	DHPR	HHPA	NORMAL	43	481	72	6,7
4	2008	HC	E	DHPR	KPKU	NORMAL	21	1.270	59	22,2
5	2008	EK	E	DHPR	HHPA	NORMAL	32	354	80	4,4
6	2009	MK	K	DHPR	HPKU	NORMAL	18	582	77	7,6
7	2010	AB	K	DHPR	HPKU	NORMAL	16	768	64	12,0
8	2011	JLK	E	DHPR	HPKU	PREMATURE+SGA	18	672	238	2,8

Ortalama	35	725	86	10,4
SS	24,8	463,3	62,7	8,3

1	2007	SK	K	PTPS	KPKU	SGA	93	1.630	60	24,2
2	2007	YEV	E	PTPS	KPKU	SGA	27	1.440	55	26,5
3	2008	BS	E	PTPS (GT)	NORMAL	NORMAL	98	45	36	1,3
4	2008	ZYŞ	K	PTPS	HPKU	NORMAL	18	577	75	7,7
5	2009	YS	E	PTPS	HHPA	NORMAL	21	209	79	2,6
6	2009	EYU	K	PTPS	HPKU	NORMAL	28	813	39	20,8
7	2009	ÖK	K	PTPS	KPKU	PREMATURE+SGA	30	1.630	63	25,7
8	2010	HNA	K	PTPS	KPKU	SGA	15	1.489	130	11,5

Ortalama	41	979	67	15,0
SS	33,9	651,9	29,6	10,5

DHPR:Dihidropteridin Redüktaz, PTPS:Piruvoyl-Tetrahidrobiyopterin Sentaz, GT:Geç tanı

Tanısı BH₄ Eksikliği olan vakaların %34’ü KPKU (n:6), %31’i HPKU (n:5) ve %25’i HHPA (n:4) ise izlem yapılan hiperfenilalaninemi vakalarından tespit edilmiştir.

Tablo 4-15b: BH₄ Eksikliği tanısı alan vakaların BH₄ yükleme sonuçları

	Vaka Kod	Tanı	BH ₄ test tipi	BH ₄ test günü	BH ₄ Yükleme Testi (μmol/L)							
					0.saat Phe	4.saat Phe	8.saat Phe	24.saat Phe	0.saat Tyr	4.saat Tyr	8.saat Tyr	24.saat Tyr
1	GK	DHPR	S									
2	KA	DHPR	S									
3	AAY	DHPR	Y	52	400	218	85	42	88	116	121	77
4	HC	DHPR	S									
5	EK	DHPR	Y	32	354	68	36	41	80	126	89	77
6	MK	DHPR	Y	29	700	227	39	40	60	160	80	61
7	AB	DHPR	Y	18	1.094	565	395	334	118	149	140	83
8	JLK	DHPR	Y	19	499	175	59	36	138	382	400	236

1	SK	PTPS	Y	98	1.315	82	47	33	95	172	86	73
2	YEY	PTPS	Y	27	1.442	103	12	36	55	596	33	77
3	BS	PTPS	S									
4	ZYŞ	PTPS	Y	23	662	47	30	32	112	234	115	124
5	YS	PTPS	S									
6	EYU	PTPS	Y	39	678	82	54	39	77	176	97	80
7	ÖK	PTPS	Y	37	1.592	67	24	23	56	523	174	42
8	HNA	PTPS	Y	15	1.123	65	32	45	53	305	159	81

S: BH₄ spot test, Y: BH₄ yükleme testi, Phe:fenilalanin, Tyr:tirozin.

4.1.5. Ailede kardeş veya akraba olma durumu

HPA ayırıcı tanısı yapılan vakaların aile değerlendirmesinde (n:64) 29 ailede 29 PKU kardeşi, 22 ailede 22 HPA kardeşi saptanmıştır (Tablo 4-16).

Tablo 4-16: Ailede kardeş veya akraba olma durumuna göre vaka sayıları

Aile hikayesi	(n)
PKU'lu kardeş	29
PKU akrabası olma	10
BH ₄ Eksikliği kardeş	3
HHPA'lı kardeş	22

4.2. Yenidoğan Tarama ile Saptanan ve Araştırma Grubuna Alınan Hafif Hiperfenilalaninemi Vakalarının Değerlendirilmesi

Yenidoğan tarama ile saptanan vakalarının izleminde, bazı HHPA vakalarının kan fenilalanin düzeyinin tedavi gerektiren sınıra yükselerek PKU tanısı ile tedavi başlanması nedeniyle; Ulusal Yenidoğan Tarama Programı'nda 2009-2011 yılları arasında PKU şüphesi ile gönderilen vakalar bu çalışmada geriye dönük değerlendirilmiştir.

Başvuruda HPA sınırında olan vakalar (fenilalanin ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ ve/veya fenilalanin/tirozin oranı $\geq 1,2$) ile başlangıç kan fenilalanin düzeyi < 600 $\mu\text{mol/L}$ olanlar (n:257) sınıflandırılmış (Tablo 3-2), kan fenilalanin düzeylerindeki değişim ortalama 20 ay (ort $\pm$ SS 20 $\pm$ 8 ay) izlenmiştir. Fenilalanin düzeyi ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ olan PKU tanısı ile beslenme tedavisi başlanan vakalar çalışmaya alınmamıştır.

Cinsiyete göre değerlendirildiğinde vakaların %53 (n:137)'ü erkek, %47 (n:120)'si kız'dır.

Başvuru günü ortalama 20 gün (Ort $\pm$ SS 22 $\pm$ 11; alt ve üst sınır [3-79])'dür. Vakaların cinsiyete göre başvuru günü ortalama değerlerinde anlamlı fark bulunmamaktadır (kız 23 $\pm$ 13 gün, erkek 21 $\pm$ 8 gün; p=0,656).

İzlem süresi ortalama 20 ay (Ort $\pm$ SS 20 $\pm$ 8; alt ve üst sınır [1,2-47])'dır. Cinsiyete göre izlem süreleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (kız 21 $\pm$ 9 ay, erkek 20 $\pm$ 8 ay; p=0,959). Başvuru günü ortalama 11 gün (Ort $\pm$ SS 20 $\pm$ 18; alt ve üst sınır [8-41]) olan üç vakanın kan fenilalanin düzeyi ort $\pm$ SS 2 $\pm$ 1 ay içinde ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyine yükselerek tedavi başlanmıştır.

Gönderilen kuru kan sayısı ortalama 16 (Ort $\pm$ SS 20 $\pm$ 14; alt ve üst sınır [6-122])'dir. Cinsiyete göre gönderilen kan örneği arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (kız 21 $\pm$ 15 adet, erkek 19 $\pm$ 13 adet; p=0,497).

Başvuru kan fenilalanin düzeyi ve/veya fenilalanin/tirozin oranına göre vakalar üç tanı grubuna (Tablo 3-2) ayrılmış, kantitatif ve tandem-MS yöntemlerine göre başvuru fenilalanin, tirozin düzeyleri ile fenilalanin/tirozin oranları Tablo 4-17a'da, bu verilerin istatistiksel karşılaştırılması Tablo 4-17b ve c'de verilmiştir.

Tablo 4-17a: Başvuru tanı gruplarının kantitatif ve tandem-MS yöntemi ile belirlenen kuru kan fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranı ortalama (Ort), standart sapma (SS), ortanca, alt ve üst sınır değerleri

Başvuru Tanı Grupları		Başvuru dönemi					
		Kantitatif Phe (μmol/L)	Kantitatif Tyr (μmol/L)	Kantitatif Phe/Tyr	Tandem-MS Phe (μmol/L)	Tandem-MS Tyr (μmol/L)	Tandem-MS Phe/Tyr
HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr≥1,2 n:160 (%62,3)	Ort	129	96	1,5	130	78	1,8
	SS	27	41	0,6	34	26	0,7
	Ortanca	130	89	1,5	126	75	1,7
	Alt Sınır	57	28	0,4	51	21	0,6
	Üst Sınır	177	347	4,3	225	204	5,0
HHPA180-359 n:84 (%32,7)	Ort	243	106	2,7	224	85	3,1
	SS	52	41	1,6	63	38	1,4
	Ortanca	220	104	2,2	218	82	2,7
	Alt Sınır	180	29	0,8	111	36	1,1
	Üst Sınır	359	231	11,6	453	256	7,8
HHPA360-599 n:13 (%5)	Ort	422	95	4,8	345	73	5,0
	SS	50	27	1,4	80	19	1,6
	Ortanca	422	88	4,5	344	77	5,3
	Alt Sınır	365	64	2,6	175	45	2,0
	Üst Sınır	536	148	6,6	483	114	7,3
Toplam HHPA n:257	Ort	181	99	2,1	171	80	2,4
	SS	85	41	1,4	76	30	1,3
	Ortanca	157	91	1,7	156	77	2,0
	Alt Sınır	57	28	0,4	51	21	0,6
	Üst Sınır	536	347	11,6	483	256	7,8

Tablo 4-17b: Başvuru tanı grupları arasında; kantitatif ve tandem-MS yöntemlerine göre değerlendirilen kuru kan fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) ortanca değerleri açısından istatistiksel karşılaştırması

Başvuru Tanı Grupları		Başvuru dönemi					
		Kantitatif Phe	Kantitatif Tyr	Kantitatif Phe/Tyr	Tandem-MS Phe	Tandem-MS Tyr	Tandem-MS Phe/Tyr
		p değeri					
Kruskal-Wallis Üçlü kıyaslama	HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr≥1,2	<0,001	0,129	<0,001	<0,001	0,521	<0,001
	HHPA180-359						
	HHPA360-599						
Post-hoc İkili kıyaslama	HHPA100179 - HHPA180359	<0,001		<0,001	<0,001		<0,001
	HHPA100179 - HHPA360600	<0,001		<0,001	<0,001		<0,001
	HHPA180359 - HHPA360600	<0,001		<0,001	<0,001		<0,001

Anlamlılık sınırı Bonferroni düzeltmesi uygulanarak p<0,0167 kabul edilmiştir. Phe:fenilalanin, Tyr: tirozin

Başvuru tanı gruplarının kantitatif ve tandem-MS yöntemine göre belirlenen kuru kan fenilalanin, tirozin düzeyleri ile fenilalanin/tirozin oranı değerlerinin (Tablo 4-17a) *istatistiksel değerlendirilmesi*; üç başvuru grubu normal dağılım göstermeyen bağımsız gruplar olduğundan ortalanca değerler arasındaki fark incelenmiştir (Tablo 4-17b). *Kruskal Wallis* yöntemi uygulanarak ve bu değerlendirmede anlamlı fark bulunan veriler *post hoc ikili kıyaslama* ile anlamlı farkın hangi gruplar arasında olduğu araştırılmıştır. Başvuru dönemi kantitatif ve tandem-MS fenilalanin düzeyi ve kantitatif fenilalanin/tirozin oranı ortalanca değerleri başvuru tanı grupları arasında istatistiksel olarak ileri derece anlamlı fark ($p<0,001$) göstermiş, *post hoc ikili kıyaslamada* bu farkın tüm gruplar arasında ($p<0,001$) olduğu saptanmıştır.

Tablo 4-17c: Başvuru tanı gruplarının; kantitatif ve tandem-MS yöntemleri ile belirlenen kuru kan fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) başvuru sonuçlarının istatistiksel karşılaştırması

		Başvuru tanı grupları			
		HHPA100-179 ve/veya P/T $\geq$ 1,2	HHPA180-359	HHPA360-599	Toplam vaka
İşaretili sıra sayıları (Wilcoxon) testi	Başvuru kantitatif ve tandem-MS yöntemi verileri karşılaştırması	<i>p</i> değeri			
	Phe	0,793	<0,001	0,009	0,001
	Tyr	<0,001	<0,001	0,016	<0,001
	Phe/Tyr	<0,001	<0,001	0,61	<0,001

Phe:fenilalanin, Tyr: tirozin

Başvuru tanı gruplarının kantitatif ve tandem-MS yöntemleriyle belirlenen kuru kan fenilalanin, tirozin düzeyleri ile fenilalanin/tirozin oranı başvuru sonuçlarının *istatistiksel karşılaştırılmasında*; normal dağılım göstermeyen bağımlı (eşleştirilmiş) gruplar olduklarından ortalanca değerler arasındaki farkı incelemek için kullanılan *işaretili sıra sayıları (Wilcoxon) testi* uygulanmıştır (Tablo 4-17c). Fenilalanin düzeyleri arasında HHPA180-359 tanı grubunda, HHPA360-599 tanı grubunda ve toplam vakalar arasında ileri derece anlamlı fark (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,009$ ve $p<0,001$) ve tirozin düzeyleri arasında grupların tümünde anlamlı fark (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,016$ ve $p<0,001$) bulunmuştur. Fenilalanin/tirozin oranı değerleri karşılaştırmasında HHPA360-599 grubu dışındakilerde ileri derecede anlamlı fark ($p<0,001$) saptanmıştır.

Sonuç olarak, bir yöntemin yüksekliğinden bahsedilememektedir. Çalışmada kantitatif yöntemle belirlenen veriler değerlendirilmeye alınmıştır.

Çalışmada üç başvuru tanı grubundaki vakaların izlemlerinde (ortanca 20 ay); fenilalanin düzeyinin ilk (1A) ve ikinci (1B) yükseldiği dönem ile izlemdeki en yüksek (2A) ve ikinci derecede yüksek (2B) fenilalanin düzeyinin görüldüğü dönemdeki veriler Tablo 4-18a'da ve istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 4-18b ve c'de gösterilmiştir.

Vakaların (n:257) fenilalanin, tirozin, fenilalanin/tirozin oranı başvuru dönemi ortanca 20. günde, sırasıyla 157 $\mu\text{mol/L}$, 91 $\mu\text{mol/L}$ ve 1,7 saptanırken; izlemde fenilalanin düzeyinin ilk yükseldiği dönem ortanca 7 ayda, 256 $\mu\text{mol/L}$, 84 $\mu\text{mol/L}$ ve 3,2'dir; ikinci en yüksek dönem olan ortanca 13 ayda ise, sırasıyla, 259 $\mu\text{mol/L}$, 66 $\mu\text{mol/L}$ ve 3,8 bulunmuştur. İzlemde en yüksek fenilalanin düzeyinin saptandığı dönem ise ortanca 10. ayda sırasıyla 286 $\mu\text{mol/L}$ (%82,2 artış), 73 $\mu\text{mol/L}$ (%19,8 düşüş) ve 3,8 (%123,5 artış)'e değişmiştir (Tablo 4-18a).

Vakaların izleminde saptanan en yüksek fenilalanin düzeylerinin üst sınırları incelendiğinde, başvuru tanı gruplarının tümü $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ düzeyini geçmiştir (Tablo 4-18a).

Tablo 4-18a: Vakaların başvuru ve izlemde (ortanca 20 ay) kantitatif fenilalanin (Phe) düzeyinin yükseldiği ve en yüksek düzeye eriştiği dönemlere ilişkin veriler

		Başvuru dönemi				İzlemde Phe düzeyinin ilk (1A) ve ikinci (1B) yükseldiği dönem								İzlemde en yüksek (2A) ve ikinci derece yüksek (2B) Phe düzeyinin görüldüğü dönem							
Başvuru Tanı Grupları n (%)		Gün	Phe (μmol/L)	Tyr (μmol/L)	Phe/Tyr	Ay _{1A}	Phe _{1A} (μmol/L)	Tyr _{1A} (μmol/L)	Phe/Tyr _{1A}	Ay _{1B}	Phe _{1B} (μmol/L)	Tyr _{1B} (μmol/L)	Phe/Tyr _{1B}	Ay _{2A}	Phe _{2A} (μmol/L)	Tyr _{2A} (μmol/L)	Phe/Tyr _{2A}	Ay _{2B}	Phe _{2B} (μmol/L)	Tyr _{2B} (μmol/L)	Phe/Tyr _{2B}
HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr≥1,2 n:160 (%62,3)	Ort	24	129	96	1,5	8	239	87	3,5	14	235	71	3,9	11	263	81	4,2	11	212	77	3,2
	SS	12	27	41	0,6	7	115	42	2,7	8	105	31	2,8	8	125	43	3,3	8	86	32	1,9
	Ortanca	22	130	89	1,5	7	217	80	2,7	13	213	65	3,4	10	228	70	3,4	10	199	73	2,8
	Alt Sınır	3	57	28	0,4	0,3	76	22	0,8	1,1	75	21	0,8	0,3	102	21	0,8	0,3	75	25	0,8
	Üst Sınır	79	177	347	4,3	34	844	266	16,5	40	894	206	23,9	40	894	266	23,9	40	697	217	10,9
HHPA180-359 n:84 (%32,7)	Ort	19	243	106	2,7	7	380	91	5,5	14	383	79	5,9	10	416	87	6,2	11	348	83	5,2
	SS	9	52	41	1,6	7	179	41	4,6	8	178	37	4,2	8	193	44	4,7	9	155	34	4,1
	Ortanca	18	220	104	2,2	7	328	89	3,7	14	330	66	4,9	11	366	75	4,6	10	305	82	3,9
	Alt Sınır	7	180	29	0,8	0,2	180	30	0,8	0,5	161	27	1,3	0,2	180	31	0,8	0,4	161	27	1,2
	Üst Sınır	49	359	231	11,6	30	1272	248	21,9	34	1256	188	24,2	29	1272	248	21,9	34	1256	164	24,2
HHPA360-599 n:13 (%5)	Ort	21	422	95	4,8	10	640	99	8,7	14	518	88	7,7	12	665	91	10,3	12	493	96	6,0
	SS	9	50	27	1,4	10	224	40	8,7	12	142	40	5,3	10	215	45	8,9	11	127	36	3,8
	Ortanca	21	422	88	4,5	12	617	94	6,0	13	568	86	5,5	12	621	82	7,2	12	454	98	5,3
	Alt Sınır	9	365	64	2,6	0,5	386	30	1,9	0,6	286	33	2,1	0,5	386	30	2,6	0,6	286	33	1,9
	Üst Sınır	37	536	148	6,6	27	1027	181	34,8	32	738	161	20,7	28	1027	181	34,8	32	653	161	13,8
Toplam HHPA (n:257)	Ort	22	181	99	2,1	8	306	89	4,4	14	298	75	4,8	11	333	83	5,2	11	271	80	4,0
	SS	11	85	41	1,4	7	177	41	4,1	8	159	34	3,6	8	187	43	4,4	8	141	33	3,0
	Ortanca	20	157	91	1,7	7	256	84	3,2	13	259	66	3,8	10	286	73	3,8	10	238	76	3,2
	Alt Sınır	3	57	28	0,4	0,2	76	22	0,8	0,5	75	21	0,8	0,2	102	21	0,8	0,3	75	25	0,8
	Üst Sınır	79	536	347	11,6	34	1272	266	34,8	40	1256	206	24,2	40	1272	266	34,8	40	1256	217	24,2

Tablo 4-18b: Vakaların başvuru tanı grupları arasında; başvuru ve izlemde kantitatif fenilalanin (Phe) düzeylerinin yükseldiği ve en yüksek düzeye eriştiği dönemlere ilişkin verilerin istatistiksel karşılaştırılması

Başvuru Tanı Grupları		Başvuru dönemi				İzlemde Phe düzeyinin ilk (1A) ve ikinci (1B) yükseldiği dönem								İzlemde en yüksek (2A) ve ikinci derece yüksek (2B) Phe düzeyinin görüldüğü dönem							
		Gün	Phe (μmol/L)	Tyr (μmol/L)	Phe/Tyr	Ay _{1A}	Phe _{1A} (μmol/L)	Tyr _{1A} (μmol/L)	Phe/Tyr _{1A}	Ay _{1B}	Phe _{1B} (μmol/L)	Tyr _{1B} (μmol/L)	Phe/Tyr _{1B}	Ay _{2A}	Phe _{2A} (μmol/L)	Tyr _{2A} (μmol/L)	Phe/Tyr _{2A}	Ay _{2B}	Phe _{2B} (μmol/L)	Tyr _{2B} (μmol/L)	Phe/Tyr _{2B}
		<i>p</i> değeri																			
Kruskal-Wallis Üçlü kıyaslama	HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr≥1,2																				
	HHPA180-359	0,004	<0,001	0,129	<0,001	0,283	<0,001	0,324	<0,001	0,886	<0,001	0,199	<0,001	0,595	<0,001	0,375	<0,001	0,708	<0,001	0,067	<0,001
	HHPA360-599																				
Post-hoc ikili kıyaslama	HHPA100179 - HHPA180359	0,001	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001
	HHPA100179 - HHPA360599	0,418	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		0,001		<0,001		<0,001		<0,001		0,001
	HHPA180359 - HHPA360599	0,427	<0,001		<0,001		<0,001	0,074		0,003		0,174		<0,001		0,036		<0,001			0,29

Anlamlılık sınırı Bonferroni düzeltmesi uygulanarak p<0,0167 kabul edilmiştir.

Vakaların başvuru ve izlemde kantitatif fenilalanin düzeyinin yükseldiği ve en yüksek düzeye eriştiği dönemdeki verilerin *istatistiksel karşılaştırması*, normal dağılım göstermeyen bağımsız grupların ortanca değerleri arasındaki farkı incelemek için kullanılan *Kruskal Wallis* incelemesi ile yapılmış, anlamlı fark bulunanlarda *post hoc ikili kıyaslamalara* geçilerek farklılığın hangi gruplar arasında olduğu araştırılmıştır. Anlamlılık sınırı Bonferroni düzeltmesi uygulanarak $p<0,0167$ kabul edilmiştir (Tablo 4-18b).

Başvuru tanı gruplarının üçlü kıyaslanmasında; *izlemde* fenilalanin düzeyinin ilk ve ikinci yükseldiği dönem ile en yüksek ve ikinci derece yüksek fenilalanin düzeyinin görüldüğü dönemlerde kantitatif fenilalanin düzeyi ile fenilalanin/tirozin oranı ortanca değerleri, istatistiksel olarak ileri derece anlamlı fark ($p<0,001$) göstermiş ve yapılan *post hoc ikili kıyaslamalarda* bu farkın "HHPA180-359 - HHPA360-599" fenilalanin/tirozin oranları ikili kıyaslamalarının dışında tüm gruplar arasında (izlemde fenilalanin düzeyinin ikinci yükseldiği dönem HHPA180-359 - HHPA360-599 fenilalanin $p=0,003$; diğer tüm kıyaslamalar arasında $p<0,001$) olduğu saptanmıştır (Tablo 4-18a ve b).

Vakaların başvuru ve izlem dönemlerinin tümünde, üç başvuru tanı grubu arasında tirozin düzeyleri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4-18a ve b).

İzlemde kan fenilalanin düzeyinin ilk ve ikinci kez yükseldiği aylar değerlendirildiğinde üç başvuru tanı grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır [ilk yükseliş ortanca 7 ay (ort $\pm$ SS 8 $\pm$ 7) ($p=0,283$); ikinci yükseliş ortanca 13 ay (ort $\pm$ SS 14 $\pm$ 8) ($p=0,896$)] (Tablo 4-18a ve b).

İzlemde en yüksek ve ikinci derece yüksek fenilalanin düzeyinin görüldüğü aylar değerlendirildiğinde üç başvuru tanı grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır [en yüksek fenilalanin düzeyi ayı ortanca 10 ay (ort $\pm$ SS 11 $\pm$ 8) ($p=0,595$); ikinci derece yüksek fenilalanin düzeyi ayı ortanca 10 ay (ort $\pm$ SS 11 $\pm$ 8)] ($p=0,708$) (Tablo 4-18a ve b).

Tablo 4-18c: Vakalarının başvuru tanı grupları içinde; başvuru izlemde fenilalanin (Phe) düzeylerinin yükseldiği ve en yüksek düzeye eriştiği dönemlere ilişkin verilerin istatistiksel karşılaştırılması

	Başvuru Tanı Grupları			Toplam HHPA
	HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr≥1,2	HHPA180-359	HHPA360-599	
İşaretili sıra sayıları (Wilcoxon) testi	p değeri			
Başvuru Phe - İlk yükseliş Phe	<0,001	<0,001	0,005	<0,001
Başvuru Phe - İkinci yükseliş Phe	<0,001	<0,001	0,046	<0,001
Başvuru Phe - En yüksek Phe	<0,001	<0,001	0,005	<0,001
Başvuru Phe - En yüksek ikinci Phe	<0,001	<0,001	0,064	<0,001
Başvuru Tyr - İlk yükseliş Phe'nin Tyr'si	0,004	0,004	0,959	<0,001
Başvuru Tyr - İkinci yükseliş Phe'nin Tyr'si	<0,001	<0,001	0,463	<0,001
Başvuru Tyr - En yüksek Phe'nin Tyr'si	<0,001	0,002	0,575	<0,001
Başvuru Tyr - En yüksek ikinci Phe'nin Tyr'si	<0,001	<0,001	0,861	<0,001
Başvuru Phe/Tyr - İlk yükseliş Phe'nin Phe/Tyr'si	<0,001	<0,001	0,086	<0,001
Başvuru Phe/Tyr - İkinci yükseliş Phe'nin Phe/Tyr'si	<0,001	<0,001	0,100	<0,001
Başvuru Phe/Tyr - En yüksek Phe'nin Phe/Tyr'si	<0,001	<0,001	0,021	<0,001
Başvuru Phe/Tyr - En yüksek ikinci Phe'nin Phe/Tyr'si	<0,001	<0,001	0,442	<0,001
İlk yükseliş ayı - İkinci yükseliş ayı	<0,001	<0,001	0,001	<0,001
İlk yükseliş Phe - İkinci yükseliş Phe	0,511	0,728	0,016	0,607
İlk yükseliş Phe'nin Tyr'si - İkinci yükseliş Phe'nin Tyr'si	<0,001	0,016	0,507	<0,001
İlk yükseliş Phe'nin Phe/Tyr'si - İkinci yükseliş Phe'nin Phe/Tyr'si	0,006	0,099	0,600	0,003
En yüksek düzey ayı - En yüksek ikinci değer ayı	0,385	0,823	0,099	0,626
En yüksek Phe - En yüksek ikinci Phe	<0,001	<0,001	0,001	<0,001
En yüksek Phe'nin Tyr'si - En yüksek ikinci Phe'nin Tyr'si	0,463	0,871	0,422	0,633
En yüksek Phe'nin Phe/Tyr'si - En yüksek İkinci Phe'nin Phe/Tyr'si	<0,001	0,007	0,064	<0,001

Phe:fenilalanin, Tyr: tirozin

Vakaların başvuru ve izlemde kantitatif fenilalanin düzeyinin yükseldiği ve en yüksek düzeye eriştiği dönemdeki verilerin *istatistiksel karşılaştırması*, normal dağılım göstermeyen bağımlı (eşleştirilmiş) grupların ortanca değerleri arasındaki farkı incelemek için kullanılan *işaretli sıra sayıları (Wilcoxon)* testi uygulanmıştır. Anlamlılık sınırı $p<0,05$ kabul edilmiştir (Tablo 4-18c).

Başvuru tanı gruplarının başvuru ve izlem dönemlerine ait fenilalanin düzeyleri ve fenilalanin/tirozin oranı sonuçlarının karşılaştırmasında ‘HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq 1,2$ ’ tanı grubunda, HHPA180-359 tanı grubunda ve toplam vakalar değerlendirmesinde ileri derece anlamlı fark (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$) bulunmuştur. Başvuru ve izlem dönemlerine ait tirozin düzeyleri sonuçlarının karşılaştırmasında ‘HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq 1,2$ ’ tanı grubunda (başvuru tirozin - ilk yükselme ayı tirozin, $p=0,004$; başvuru tirozin – ikinci yükselme ayı tirozin, $p<0,001$; başvuru tirozin – en yüksek fenilalanin ayı tirozin, $p<0,001$ ve başvuru tirozin – ikinci derece yüksek fenilalanin ayı tirozin, $p<0,001$), HHPA180-359 tanı grubunda (başvuru tirozin - ilk yükselme ayı tirozin, $p=0,004$, başvuru tirozin – ikinci yükselme ayı tirozin, $p<0,001$; başvuru tirozin – en yüksek fenilalanin ayı tirozin, $p=0,002$ ve başvuru tirozin – ikinci derece yüksek fenilalanin ayı tirozin, $p<0,001$) ve vakaların toplam değerlendirmesinde ileri derece anlamlı fark (tümünde $p<0,001$) bulunmuştur. HHPA360-599 tanı grubunun başvuru ve izlem dönemlerindeki kan düzeylerinin değişimi fenilalanin düzeyi (başvuru fenilalanin – ilk yükselme ayı fenilalanin, $p=0,005$; başvuru fenilalanin – ikinci yükselme ayı fenilalanin, $p=0,046$; başvuru fenilalanin – en yüksek fenilalanin, $p=0,005$) ve fenilalanin/tirozin oranı (başvuru fenilalanin/tirozin – en yüksek fenilalanin ayı fenilalanin/tirozin, $p=0,021$) için anlamlı saptanırken tirozin düzeyi değişimleri için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

4.2.1. Vakaların izlemlerinde kan fenilalanin düzeylerinin fenilketonüri tedavi sınırını (Phe ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$) geçme durumu

Fenilalanin düzeyi ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ olan vakalar PKU kabul edilerek beslenme tedavisi başlanmaktadır. Vakaların izleminde kan fenilalanin düzeylerinin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ ’i bir kez ya da iki kez geçme durumu değerlendirildiğinde (Tablo 4-19), HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq 1,2$ tanı grubundan %2,5 (n:4), HHPA180-359 tanı

grubundan %14,3 (n:12), HHPA360-599 tanı grubundan %61,5 (n:8) toplam %9,3 (n:24)'ünün en az bir kez yükseldiği gösterilmiştir.

Tablo 4-19: Vakaların (n:257) fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L geçme durumu

Başvuru tanı grupları		Phe $\geq$ 600 μ mol/L'i geçme durumu			
		Hiç geçmeyen	Bir kez geçen	İki kez geçen	Toplam geçen
HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2 n:160	Vaka sayısı	156	3	1	4
	Başvuru tanı grubunun %si	%97,5	%1,9	%0,6	%2,5
	Phe $\geq$ 600 geçme durumu %si	%67	%21,4	%10	
	Toplam (n:257)'in %si	%60,7	%1,2	%0,4	
HHPA180-359 n:84	Vaka sayısı	72	7	5	12
	Başvuru tanı grubunun %si	%85,7	%8,3	%6	%14,3
	Phe $\geq$ 600 geçme durumu %si	%30,9	%50	%50	
	Toplam (n:257)'in %si	%28	%2,7	%1,9	
HHPA360-599 n:13	Vaka sayısı	5	4	4	8
	Başvuru tanı grubunun %si	%38,5	%30,8	%30,8	%61,6
	Phe $\geq$ 600 geçme durumu %si	%2,1	%28,6	%40	
	Toplam (n:257)'in %si	%1,9	%1,6	%1,6	
Toplam n:257	Vaka sayısı	233	14	10	24
	Başvuru tanı grubunun %si	%90,7	%5,4	%3,9	%9,3
	Phe $\geq$ 600 geçme durumu %si	%100	%100	%100	
	Toplam (n:257)'in %si	%90,7	%5,4	%3,9	

Fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L geçme grubu vakalarının başvuru ve izlemde kantitatif fenilalanin düzeyinin yükseldiği ve en yüksek düzeye eriştiği dönemdeki fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranları Tablo 4-20a'da, istatistik değerlendirmesi Tablo 4-20b ve c'de; vakaların altı aylık kan fenilalanin düzeyleri ve fenilalanin/tirozin oranları Tablo 4-21a'da ve istatistik değerlendirmesi Tablo 4-21b'de gösterilmiştir.

Fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L'yi geçen vakaların fenilalanin ve fenilalanin/tirozin oranı alt sınırları incelendiğinde tedavi sınırına yükselen vakaların 102 μ mol/L ve 0,9 (aynı vaka) gibi düşük düzeylerle izlemine başlandığı gözlenmiştir. İzleminde fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L'yi hiç geçmeyen vakaların başvuru fenilalanin düzeyi ve fenilalanin/tirozin oranı üst sınırı incelendiğinde 536 μ mol/L ve 6,1 (aynı vaka) gibi yüksek düzeylerle izlemine başlanan vakaların ise izlemde kan fenilalanin düzeylerinin yükselmeyeceği sonucuna ulaşılmıştır (Tablo 4-20a).

İzlemde saptanan en yüksek kan fenilalanin düzeyi, fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'yi bir kez geçen grupta ortalanca 705 $\mu\text{mol/L}$ (ort $\pm$ SS 741 $\pm$ 112; alt ve üst sınır [617-960]) ve fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'yi iki kez geçen grupta ortalanca 824 $\mu\text{mol/L}$ (ort $\pm$ SS 858 $\pm$ 192; alt ve üst sınır [660-1272]) düzeylerine yükselebilecekleri gösterilmiştir. Fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'yi hiç geçmeyen grupta ortalanca 261 $\mu\text{mol/L}$ (ort $\pm$ SS 286 $\pm$ 110; alt ve üst sınır [102-596])) bile fenilalanin düzeyi %75,2 artış saptanmıştır (Tablo 4-20a).

Fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumu gruplarından fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'yi hiç geçmeyen vakaların (n:233) başvuru dönemi fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranı ortalanca 21. günde sırasıyla ortalanca 149 $\mu\text{mol/L}$, 92 $\mu\text{mol/L}$ ve 1,7 saptanırken en yüksek kan fenilalanin düzeyinin saptandığı ay olan ortalanca 10. ayda sırasıyla, ortalanca 261 $\mu\text{mol/L}$ (%75,2 artış), 75 $\mu\text{mol/L}$ (%18,5 düşüş) ve 3,6 (%111,8 artış)'ya yükselmiş olduğu görülmektedir. Bu grup içinde en fazla tirozin düşüşü 13. ayda 67 $\mu\text{mol/L}$ (%27,2 düşüş) ile saptanmıştır (Tablo 4-20a).

Fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'yi bir kez geçen vakaların (n:14), başvuru dönemi fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranı ortalanca 17. günde sırasıyla, ortalanca 211 $\mu\text{mol/L}$, 75 $\mu\text{mol/L}$ ve 3,1 saptanırken en yüksek kan fenilalanin düzeyinin saptandığı ay olan ortalanca 10. ayda sırasıyla, ortalanca 705 $\mu\text{mol/L}$ (%192,9 artış), 48 $\mu\text{mol/L}$ (%36 düşüş) ve 15,4 (%283,9 artış)'e yükselmiş olduğu görülmektedir (Tablo 4-20a).

Fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'yi iki kez geçen vakaların (n:14) ise, başvuru dönemi başvuru dönemi fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranı ortalanca 19. günde sırasıyla, ortalanca 341 $\mu\text{mol/L}$, 86 $\mu\text{mol/L}$ ve 4,7 saptanırken en yüksek kan fenilalanin düzeyinin saptandığı ay olan ortalanca 10. ayda sırasıyla, ortalanca 824 $\mu\text{mol/L}$ (%141,6 artış), 65 $\mu\text{mol/L}$ (%24,4 düşüş) ve 14,1 (%200 artış)'e yükselmiş olduğu görülmektedir (Tablo 4-20a).

Başvuru fenilalanin < 100 $\mu\text{mol/L}$ olan ve fenilalanin/tirozin oranı ($\geq 1,2$) ile araştırma grubuna dahil edilen vakalar (n:18), izlem sonunda fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'yi geçmeyen grupta bulunmaktadır. En yüksek kan fenilalanin düzeyine göre 10 vaka izlemde HHPA180-359 grubunda yer almıştır. İzlemde elde edilen en yüksek kan fenilalanin düzeyleri (n:18) ortalanca 190 $\mu\text{mol/L}$ (ort $\pm$ SS 188 $\pm$ 43,9; alt ve üst sınır [109-259])'dir.

Tablo 4-20a: İzlemede fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumu gruplarına göre ayrılmış vakaların başvuru ve izlemede (ortanca 20 ay) kantitatif fenilalanin (Phe) düzeyinin yükseldiği ve en yüksek düzeye eriştiği dönemlere ilişkin veriler

Phe ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'yi geçme durumu		Başvuru dönemi				İzlemede Phe düzeyinin ilk (1A) ve ikinci (1B) yükseldiği dönem								İzlemede en yüksek (2A) ve ikinci derece yüksek (2B) Phe düzeyinin görüldüğü dönem							
		Gün	Phe ($\mu\text{mol/L}$)	Tyr ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr	Ay _{1A}	Phe _{1A} ($\mu\text{mol/L}$)	Tyr _{1A} ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr _{1A}	Ay _{1B}	Phe _{1B} ($\mu\text{mol/L}$)	Tyr _{1B} ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr _{1B}	Ay _{2A}	Phe _{2A} ($\mu\text{mol/L}$)	Tyr _{2A} ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr _{2A}	Ay _{2B}	Phe _{2B} ($\mu\text{mol/L}$)	Tyr _{2B} ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr _{2B}
Hiç geçmeyen <i>n:233</i>	Ort	23	170	101	1,9	8	265	91	3,6	14	261	76	4,0	11	286	85	4,2	11	240	82	3,4
	SS	11	73	40	1,0	7	110	41	2,4	8	99	34	2,2	8	110	43	2,6	8	93	33	1,8
	Ortanca	21	149	92	1,7	6	241	86	3,0	13	243	67	3,5	10	261	75	3,6	10	223	78	3,0
	Alt Sınır	3	57	28	0,4	0,2	76	22	0,8	0,5	75	21	0,8	0,2	102	21	0,8	0,3	75	25	0,8
	Üst Sınır	79	536	347	6,1	34	596	266	15,7	40	576	206	13,3	40	596	266	15,7	40	576	217	12,7
Bir kez geçen <i>n:14</i>	Ort	20	262	79	3,6	9	600	74	9,8	13	610	62	12,2	12	741	71	14,0	10	468	66	8,0
	SS	10	104	25	1,8	5	176	42	5,3	7	171	36	6,2	6	112	47	6,3	7	86	31	3,1
	Ortanca	17	211	75	3,1	9	583	55	9,5	12	618	49	11,9	11	705	48	15,4	9	480	57	8,4
	Alt Sınır	10	109	44	1,1	0,6	295	41	1,9	1,2	323	33	4,2	1,1	617	36	3,4	0,6	295	33	1,9
	Üst Sınır	41	422	119	6,8	17	960	181	20,3	24	906	137	23,9	24	960	181	23,9	24	592	137	12,8
İki kez geçen <i>n:10</i>	Ort	18	339	96	4,8	14	834	63	16,0	17	725	67	12,4	15	858	62	15,7	17	701	68	12,7
	SS	9	120	56	3,1	7	211	29	8,4	8	195	26	5,6	7	192	22	7,8	8	197	32	6,5
	Ortanca	19	341	86	4,7	13	797	62	14,9	16	653	66	11,3	13	824	65	14,1	16	644	65	11,3
	Alt Sınır	7	102	29	0,9	1,3	602	30	5,5	1,3	610	27	5,5	1,3	660	30	8,2	1,3	602	27	5,5
	Üst Sınır	38	488	225	11,6	23	1.272	109	34,8	32	1.256	119	24,2	24	1.272	103	34,8	32	1.256	119	24,2
Toplam HHPA <i>n:257</i>	Ort	22	181	99	2,1	8	306	89	4,4	14	298	75	4,8	11	333	83	5,2	11	271	80	4,0
	SS	11	85	41	1,4	7	177	41	4,1	8	159	34	3,6	8	187	43	4,5	8	141	33	3,0
	Ortanca	20	157	91	1,7	7	256	84	3,2	13	259	66	3,8	10	286	73	3,8	10	238	76	3,2
	Alt Sınır	3	57	28	0,4	0,2	76	22	0,8	0,5	75	21	0,8	0,2	102	21	0,8	0,3	75	25	0,8
	Üst Sınır	79	536	347	11,6	34	1.272	266	34,8	40	1.256	206	24,2	40	1.272	266	34,8	40	1.256	217	24,2

Tablo 4-20b: İzlemde fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumu grupları arasında; vakaların başvuru ve izlemde en yüksek fenilalanin (Phe) düzeylerinin saptandığı dönemlerdeki verilerin istatistiksel karşılaştırılması

Phe ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'yi geçme durumu		Başvuru dönemi				İzlemde Phe düzeyinin ilk (1A) ve ikinci (1B) yükseldiği dönem								İzlemde en yüksek (2A) ve ikinci derece yüksek (2B) Phe düzeyinin görüldüğü dönem							
		Gün	Phe ($\mu\text{mol/L}$)	Tyr ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr	Ay _{1A}	Phe _{1A} ($\mu\text{mol/L}$)	Tyr _{1A} ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr _{1A}	Ay _{1B}	Phe _{1B} ($\mu\text{mol/L}$)	Tyr _{1B} ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr _{1B}	Ay _{2A}	Phe _{2A} ($\mu\text{mol/L}$)	Tyr _{2A} ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr _{2A}	Ay _{2B}	Phe _{2B} ($\mu\text{mol/L}$)	Tyr _{2B} ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr _{2B}
		<i>p</i> değeri																			
Kruskal-Wallis Üçlü kıyaslama	Hiç geçmeyen																				
	Bir kez geçen	0,217	<0,001	0,103	<0,001	0,007	<0,001	0,021	<0,001	0,327	<0,001	0,079	<0,001	0,178	<0,001	0,065	<0,001	0,045	<0,001	0,078	<0,001
	İki kez geçen																				
Post-hoc İkili kıyaslama	Hiç geçmeyen		<0,001		<0,001	0,199	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001
	Bir kez geçen		<0,001		<0,001	0,004	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001
	İki kez geçen		0,089		0,395	0,04	0,01		0,061		0,241		0,861		0,114		1		<0,001		0,089

Anlamlılık sınırı Bonferroni düzeltmesi uygulanarak $p < 0,0167$ kabul edilmiştir.

İzlemde fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumu grupları arasında, normal dağılım göstermeyen bağımsız grupların ortanca değerleri arasındaki farkı incelemek için kullanılan *Kruskal Wallis* incelemesi ile yapılmış; anlamlı fark bulunanlarda *post hoc ikili kıyaslamalara* geçilerek farklılığın hangi gruplar arasında olduğu araştırılmıştır. Anlamlılık sınırı Bonferroni düzeltmesi uygulanarak $p < 0,0167$ kabul edilmiştir (Tablo 4-20b).

Grupların l kıyaslanmasında; *başvuru ve izlemde* fenilalanin düzeyinin ilk ve ikinci yükseldiği dönem ile en yüksek ve ikinci derece yüksek fenilalanin düzeyinin grldği dönemlerde kantitatif fenilalanin düzeyi ile fenilalanin/tirozin oranı ortanca değerleri, istatistiksel olarak ileri derece anlamlı fark ($p < 0,001$) göstermiş ve yapılan *post hoc ikili kıyaslamalarda* bu farkın fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'yi "hiç geçmeyen - bir kez geçen" ve "hiç geçmeyen - iki kez geçen" grupları arasında ($p < 0,001$) olduğu saptanmıştır (Tablo 4-20a ve b).

Vakaların başvuru ve izlem dönemlerinin tümünde, gruplar arasında tirozin düzeyleri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4-20a ve b).

İzlemde kan fenilalanin düzeyinin ilk yükseldiği ay değerlendirildiğinde fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumu grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ($p = 0,007$) ve yapılan *post hoc ikili kıyaslamalarda* bu farkın fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'yi hiç geçmeyen ve iki kez geçen gruplar arasında ($p = 0,004$) olduğu saptanmıştır [fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'yi hiç geçmeyen vakalar ilk yükselme ayı ortanca 6 ay (ort $\pm$ SS 8 ± 7); iki kez geçen vakalar ilk yükselme ayı ortanca 13 ay (ort $\pm$ SS 14 ± 7)] (Tablo 4-20a ve b).

Fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumu vakalarının başvuru ve izlemde kantitatif fenilalanin düzeyinin yükseldiği ve en yüksek düzeye eriştiği dönemdeki verilerin *istatistiksel karşılaştırması*, normal dağılım göstermeyen bağımlı (eşleştirilmiş) grupların ortanca değerleri arasındaki farkı incelemek için kullanılan *işaretili sıra sayıları (Wilcoxon)* testi uygulanmıştır. Anlamlılık sınırı $p < 0,05$ kabul edilmiştir (Tablo 4-20c).

Tablo 4-20c: İzlemde fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumu grupları içinde; vakaların başvuru değerleri ile en yüksek fenilalanin (Phe) düzeylerinin saptandığı dönemdeki veriler arasında değişiminin istatistiksel karşılaştırılması

	Phe ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'yi geçme durumu			
	Hiç geçmeyen	Bir kez geçen	İki kez geçen	Toplam HHPA
İşaretili sıra sayıları (Wilcoxon) testi	p değeri			
Başvuru Phe - İlk yükseliş Phe	<0,001	0,001	0,005	<0,001
Başvuru Phe - İkinci yükseliş Phe	<0,001	0,001	0,005	<0,001
Başvuru Phe - En yüksek Phe	<0,001	0,001	0,005	<0,001
Başvuru Phe - En yüksek ikinci Phe	<0,001	0,001	0,005	<0,001
Başvuru Tyr - İlk yükseliş Phe'nin Tyr'si	<0,001	0,551	0,059	<0,001
Başvuru Tyr - İkinci yükseliş Phe'nin Tyr'si	<0,001	0,245	0,114	<0,001
Başvuru Tyr - En yüksek Phe'nin Tyr'si	<0,001	0,433	0,083	<0,001
Başvuru Tyr - En yüksek ikinci Phe'nin Tyr'si	<0,001	0,272	0,074	<0,001
Başvuru Phe/Tyr - İlk yükseliş Phe'nin Phe/Tyr'si	<0,001	0,009	0,007	<0,001
Başvuru Phe/Tyr - İkinci yükseliş Phe'nin Phe/Tyr'si	<0,001	0,004	0,012	<0,001
Başvuru Phe/Tyr - En yüksek Phe'nin Phe/Tyr'si	<0,001	0,004	0,007	<0,001
Başvuru Phe/Tyr - En yüksek ikinci Phe'nin Phe/Tyr'si	<0,001	0,009	0,017	<0,001
İlk yükseliş ayı - İkinci yükseliş ayı	<0,001	0,001	0,012	<0,001
İlk yükseliş Phe - İkinci yükseliş Phe	0,902	0,975	0,092	0,607
İlk yükseliş Phe'nin Tyr'si - İkinci yükseliş Phe'nin Tyr'si	<0,001	0,200	0,721	<0,001
İlk yükseliş Phe'nin Phe/Tyr'si - İkinci yükseliş Phe'nin Phe/Tyr'si	0,001	0,331	0,285	0,003
En yüksek Phe düzeyi ayı - En yüksek ikinci Phe düzeyi ayı	0,553	0,330	0,169	0,626
En yüksek Phe - En yüksek ikinci Phe	<0,001	0,001	0,005	<0,001
En yüksek Phe'nin Tyr'si - En yüksek ikinci Phe'nin Tyr'si	0,561	0,638	0,508	0,633
En yüksek Phe'nin Phe/Tyr'si - En yüksek ikinci Phe'nin Phe/Tyr'si	<0,001	0,009	0,445	<0,001

Başvuru ve izlem dönemlerine ait fenilalanin, tirozin düzeyleri ve fenilalanin/tirozin oranı sonuçlarının karşılaştırmasında fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L'yi hiç geçmeyen grubunda (n:233) ileri derece anlamlı fark ($p>0,001$) bulunmuştur. Fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L düzeyini bir kez (n:14) ve iki kez (n:10) geçen grupta ise yalnız fenilalanin düzeylerinin (bir kez geçen, değişimlerin tümü $p=0,001$; iki kez geçen, değişimlerin tümü, $p=0,005$) ve fenilalanin/tirozin oranlarının [(bir kez geçen, başvuru – ilk yükselme ayı fenilalanin/tirozin oranı, $p=0,009$; başvuru – ikinci yükselme ayı fenilalanin tirozin oranı, $p=0,004$; başvuru– en yüksek fenilalanin tirozin oranı, $p=0,004$ ve başvuru – ikinci en yüksek fenilalanin/tirozin oranı, $p=0,009$); (iki kez geçen, başvuru – ilk yükselme ayı fenilalanin/tirozin oranı, $p=0,007$; başvuru – ikinci yükselme ayı fenilalanin tirozin oranı, $p=0,012$; başvuru– en yüksek fenilalanin tirozin oranı, $p=0,007$ ve başvuru – ikinci en yüksek fenilalanin/tirozin oranı, $p=0,017$)] değişimi açısından anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 4-20c).

İzlemde fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L geçme durumu grupları altı aylık izlem aralıkları fenilalanin düzeyi ve fenilalanin/tirozin oranı ortanca değerleri arasındaki farkı incelemek için uygulanan *Kruskal Wallis* incelemesi ile istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0,001$) bulunmuş ve yapılan *post hoc* ikili kıyaslamalarda bu farkın fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L'yi “hiç geçmeyen - bir kez geçen” ve “hiç geçmeyen - iki kez geçen” gruplar arasında ($p<0,001$) olduğu saptanmıştır (Tablo 4-21a ve b).

Vakaların izleminde fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L düzeyini bir kez ve iki kez geçen vakaların başvuru dönemi ile izlemde fenilalanin düzeylerinin yükseldiği dönemdeki fenilalanin, tirozin düzeyleri ve fenilalanin/tirozin oranları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaması nedeniyle gruplar birleştirilmiş ve vakalar izlemde görülen en yüksek fenilalanin düzeyine göre yeniden sınıflandırılarak başvuru tanı gruplarındaki değişim verilmiştir (Tablo 4-22).

Vakaların izlemde fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L'yi bir kez veya iki kez geçme grupları arasında fark bulunmaması nedeniyle bir vakanın izlemde fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L'yi bir kez geçmiş olması PKU tedavisi için yeterli bulunmuştur.

Tablo 4-21a: İzlemede kan fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumuna göre ayrılmış vakaların altı aylık izlem aralıklarında fenilalanin düzeyleri (Phe) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranları verileri

		Fenilalanin düzeyinde değişim ($\mu\text{mol/L}$)					Fenilalanin/tirozin düzeyinde değişim				
Phe ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'yi geçme durumu		0-5,9 Ay	6-8,9 Ay	9-11,9 Ay	12-17,9 Ay	18-23,9 Ay	0-5,9 Ay	6-8,9 Ay	9-11,9 Ay	12-17,9 Ay	18-23,9 Ay
Hiç geçmeyen	Vaka sayısı (n)	233	223	197	192	140	233	223	197	192	140
	Ort	159	156	169	178	179	2,3	2,7	2,9	3,0	3,2
	SS	54	61	69	68	73	0,9	1,1	1,3	1,3	1,4
	Ortanca	147	142	154	169	166	2,1	2,4	2,7	2,8	2,8
	Alt Sınır	63	45	48	55	55	0,7	0,9	0,8	0,7	1,4
	Üst Sınır	349	376	390	431	444	6,8	6,9	9,9	8,5	10,3
Bir kez geçen	Vaka sayısı (n)	14	12	11	7	3	14	12	11	7	3
	Ort	256	250	339	347	283	3,8	5,2	6,4	7,0	7,1
	SS	118	99	110	75	48	1,4	2,6	1,8	2,1	1,6
	Ortanca	241	264	285	361	260	3,5	4,1	6,0	7,6	7,7
	Alt Sınır	117	140	199	257	251	1,9	2,8	4,3	4,4	5,3
	Üst Sınır	499	471	515	455	339	5,8	11,0	10,1	10,2	8,3
İki kez geçen	Vaka sayısı (n)	10	9	8	9	4	10	9	8	9	4
	Ort	328	267	370	438	428	5,3	5,3	6,5	9,2	8,7
	SS	162	88	93	134	71	2,3	1,8	1,7	5,3	2,7
	Ortanca	314	257	366	406	454	5,5	5,5	6,7	7,0	9,5
	Alt Sınır	159	101	249	229	324	2,1	2,9	4,6	5,2	4,7
	Üst Sınır	746	392	542	673	482	9,9	8,0	9,3	21,1	11,0
Toplam HHPA	Vaka sayısı (n)	257	244	216	208	147	257	244	216	208	147
	Ort	171	165	185	195	188	2,5	2,9	3,2	3,4	3,4
	SS	76	70	89	94	84	1,2	1,4	1,7	2,2	1,7
	Ortanca	152	145	170	173	172	2,2	2,6	2,9	2,9	2,9
	Alt Sınır	63	45	48	55	55	0,7	0,9	0,8	0,7	1,4
	Üst Sınır	746	471	542	673	482	9,9	11,0	10,1	21,1	11,0

Tablo 4-21b: İzlemede kan fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumu grupları arasında altı aylık izlem aralıklarında fenilalanin (Phe) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranları verilerinin istatistiksel karşılaştırılması

		Fenilalanin düzeyinde değişim ($\mu\text{mol/L}$)					Fenilalanin/tirozin düzeyinde değişim				
Phe ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'yi geçme durumu		0-5,9 Ay	6-8,9 Ay	9-11,9 Ay	12-17,9 Ay	18-23,9 Ay	0-5,9 Ay	6-8,9 Ay	9-11,9 Ay	12-17,9 Ay	18-23,9 Ay
Kruskal-Wallis Üçlü kıyaslama	Hiç geçmeyen										
	Bir kez geçen	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	n<5*	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	n<5*
	İki kez geçen										
Post-hoc İkili kıyaslama	Hiç geçmeyen Bir kez geçen	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
	Hiç geçmeyen İki kez geçen	<0,001	0,01	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
	Bir kez geçen İki kez geçen	0,114	0,619	0,563	0,153		0,089	0,669	0,836	0,56	

*Vaka sayısı azlığı nedeniyle değerlendirme yapılmamıştır.

Anlamlılık sınırı Bonferroni düzeltmesi uygulanarak $p < 0,0167$ kabul edilmiştir.

Tablo 4-22: İzlem sonunda başvuru tanı gruplarının aldıkları son tanıları

		İzlemindeki en yüksek kan fenilalanin düzeyine göre yapılan son tanı grupları				
İlk tanı grupları		HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2	HHPA180-359	HHPA360-599	HHPA $\geq$ 600	Toplam HHPA
HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2	Vaka sayısı	40	97	19	4	160
	İlk tanı grubundaki %si	%25	%60,6	%11,9	%2,5	%100
	Son tanı grubundaki %si	%100	%70,3	%34,5	%16,7	%62,3
	Toplamın %si	%15,6	%37,7	%7,4	%1,6	%62,3
HHPA180-359	Vaka sayısı	0	41	31	12	84
	İlk tanı grubundaki %si	%0,0	%48,8	%36,9	%14,3	%100
	Son tanı grubundaki %si	%0,0	%29,7	%56,4	%50	%32,7
	Toplamın %si	%0,0	%16	%12,1	%4,7	%32,7
HHPA360-599	Vaka sayısı	0	0	5	8	13
	İlk tanı grubundaki %si	%0,0	%0,0	%38,5	%61,5	%100
	Son tanı grubundaki %si	%0,0	%0,0	%9,1	%33,3	%5,1
	Toplamın %si	%0,0	%0,0	%1,9	%3,1	%5,1
Toplam HHPA	Vaka sayısı	40	138	55	24	257
	İlk tanı grubundaki %si	%15,6	%53,7	%21,4	%9,3	%100
	Son tanı grubundaki %si	%100	%100	%100	%100	%100
	Toplamın %si	%15,6	%53,7	%21,4	%9,3	%100

Phe:fenilalanin, Tyr:tirozin

Vakalar, izlemindeki en yüksek fenilalanin değerine göre değerlendirildiğinde vakaların fenilalanin değeri tedavi noktasına yükselmediği halde, başvuru tanı grubunda değişim yaratacak yükselişler görülmüştür. HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2 grubundaki 160 vakanın %72,5’u (n:116), HHPA180-359 grubundaki 84 vakanın %36,9’u (n:31) olmak üzere toplam 257 vakanın %57,2’si (n:147) en az bir üst tanı grubuna geçtiği görülmektedir. Vakaların %33,5’i (n:86) ise, ilk başvurularındaki kan fenilalanin düzeyine göre yapılan başvuru tanı gruplarında kalmıştır (Tablo 4-22).

Son tanısında, başvuru grubunda kalan vakalardan 21 vakanın en yüksek fenilalanin değeri, başvuru kantitatif fenilalanin değeridir, izlemde fenilalanin değerleri düşmüştür. Bu vakaların %33,3’ü (n:7) HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2 başvuru tanı grubundan, %52,4’ü (n:11) HHPA180-359 grubundan ve %14,3’ü (n:3) HHPA360-599 tanı grubunda yer almaktadır.

Vakaların başvuru tanı gruplarından en yüksek kan fenilalanin düzeyine göre yapılan son tanı gruplarına değişimine ek olarak aynı tablo içinde, aynı vakaların izlemindeki bütün kan fenilalanin ortalamalarına göre yapılan yerleşimleri gösterilmiştir (Tablo 4-23).

Tablo 4-23: İzlem sonunda başvuru tanı gruplarının aldıkları son tanılarına ek olarak aynı vakaların izlemindeki bütün kan fenilalanin (Phe) düzeylerinin ortalamasına göre yapılan yerleşimi

			Bütün kan fenilalanin değerleri ortalamasına göre yapılan son tanı grupları				
			HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2	HHPA180-359	HHPA360-599	HHPA>600	Toplam
Başvuru Tanı Grubu : HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2	Son Tanı Grup	HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2	Vaka sayısı (n)	40			40
			İlk tanı grubundaki %si	%100			%100
			Son tanı grubundaki %si	%30			%25
		HHPA180-359	Vaka sayısı (n)	87	10		97
			İlk tanı grubundaki %si	%90	%10		%100
			Son tanı grubundaki %si	%64	%40		%61
		HHPA360-599	Vaka sayısı (n)	7	12		19
			İlk tanı grubundaki %si	%37	%63		%100
			Son tanı grubundaki %si	%5	%48		%12
		HHPA>600	Vaka sayısı (n)	1	3		4
			İlk tanı grubundaki %si	%25	%75		%100
			Son tanı grubundaki %si	%1	%12		%3
		Toplam	Vaka sayısı (n)	135	25		160
			İlk tanı grubundaki %si	%84	%16		%100
			Son tanı grubundaki %si	%100	%100		%100
Başvuru Tanı Grubu : HHPA180-359	Son Tanı Grup	HHPA180-359	Vaka sayısı (n)	16	25		41
			İlk tanı grubundaki %si	%39	%61		%100
			Son tanı grubundaki %si	%84	%40		%49
		HHPA360-599	Vaka sayısı (n)	3	28		31
			İlk tanı grubundaki %si	%10	%90		%100
			Son tanı grubundaki %si	%16	%44		%37
		HHPA>600	Vaka sayısı (n)		10	1	12
			İlk tanı grubundaki %si		%83	%8	%100
			Son tanı grubundaki %si		%16	%100	%14
		Toplam	Vaka sayısı (n)	19	63	1	84
			İlk tanı grubundaki %si	%23	%75	%1	%100
			Son tanı grubundaki %si	%100	%100	%100	%100
Başvuru Tanı Grubu : HHPA360-599	Son Tanı Grup	HHPA360-599	Vaka sayısı (n)	1	4		5
			İlk tanı grubundaki %si	%20	%80		%100
			Son tanı grubundaki %si	%100	%50		%39
		HHPA>600	Vaka sayısı (n)		4	4	8
			İlk tanı grubundaki %si		%50	%50	%100
			Son tanı grubundaki %si		%50	%100	%62
		Toplam	Vaka sayısı (n)	1	8	4	13
			İlk tanı grubundaki %si	%8	%62	%31	%100
			Son tanı grubundaki %si	%100	%100	%100	%100

İzleminde ölçülen tüm fenilalanin değerlerinin ortalamasına göre vakalar (n:257) değerlendirildiğinde, %60,3'ünün (n:155) bütün kanlarının fenilalanin ortalaması HHPA100-179 grubunun içinde, %37,4'ünün (n:96) bütün kanlarının fenilalanin

ortalaması HHPA180-359 grubunun içinde, %1,9'unun (n:4) bütün kanlarının fenilalanin ortalaması HHPA360-599 grubunun içinde ve %0,4'ünün (n:1) bütün kanlarının fenilalanin ortalaması HHPA $\geq$ 600 grubunun içinde yer almaktadır. Tedavi sınırını geçen 24 vakanın bütün kanlarının fenilalanin ortalaması açısından %70,8'i (n:17) HPA180359 son tanı grubundadır (Tablo 4-23).

4.2.2. Fenilketonüri tedavi karar değeri fenilalanin $\geq$ 360 μ mol/L düşürüldüğündeki geçme durumu

PKU tedavi sınırının fenilalanin $\geq$ 360 μ mol/L'ye düşürüldüğünde, fenilalanin düzeyinin yükselme durumu değerlendirilmiştir (Tablo 4-24). Vakaların başvuru tanı gruplarının, izlemleri sonucunda en yüksek iki kan fenilalanin düzeyinin $\geq$ 360 μ mol/L değerine bir kez veya iki kez geçme durumuna göre yapılan değişim gösterilmiştir.

Tablo 4-24: Vakalarının (n:257) fenilalanin $\geq$ 360 μ mol/L geçme durumu

İlk tanı grupları		Phe $\geq$ 360 μ mol/L'yi geçme durumu			
		Hiç geçmeyen	Bir kez geçen	İki kez geçen	Toplam geçen
HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2 n:160	Vaka sayısı	137	12	11	23
	%si	%85,6	%7,5	%6,9	%14,4
	Phe $\geq$ 360 geçme durumu %si	%77	%44,4	%21,2	
	Toplam (n:257)'in %si	%53,3	%4,7	%4,3	
HHPA180-359 n:84	Vaka sayısı	41	13	30	43
	%si	%48,8	%15,5	%35,7	%51,2
	Phe $\geq$ 360 geçme durumu %si	%23	%48,1	%57,7	
	Toplam (n:257)'in %si	%16	%5,1	%11,7	
HHPA360-599 n:13	Vaka sayısı	0	2	11	13
	%si	%0	%15,4	%84,6	%100
	Phe $\geq$ 360 geçme durumu %si	%0	%7,4	%21,2	
	Toplam (n:257)'in %si	%0	%0,8	%4,3	
Toplam HHPA	Vaka sayısı	178	27	52	79
	%si	%69,3	%10,5	%20,2	%30,7
	Phe $\geq$ 360 geçme durumu %si	%100	%100	%100	
	Toplam (n:257)'in %si	%69,3	%10,5	%20,2	

Vakaların izleminde kan fenilalanin düzeylerinin $\geq$ 360 μ mol/L'i bir kez ya da iki kez geçme durumu değerlendirildiğinde, HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2 başvuru tanı grubundan %14,4 (n:23), HHPA180-359 tanı grubundan %51,2 (n:43), HHPA360-599 tanı grubundan %100 (n:13) toplam %30,7 (n:79) vaka izleminde

fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini en az bir kez geçerek beslenme tedavisi düzeyine ulaşmış olacaktır (Tablo 4-24).

Fenilalanin düzeyi ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ geçme grubu vakalarının başvuru ve izlemde kantitatif fenilalanin düzeyinin yükseldiği ve en yüksek düzeye eriştiği dönemdeki fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranları Tablo 4-25a'da, istatistik değerlendirmesi Tablo 4-25b'de; vakaların altı aylık kan fenilalanin düzeyleri ve fenilalanin/tirozin oranları Tablo 4-26a'da ve istatistik değerlendirmesi Tablo 4-26b'de gösterilmiştir.

Fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ 'yi geçen vakaların fenilalanin ve fenilalanin/tirozin oranı alt sınırları incelendiğinde tedavi sınırına yükselen vakaların 101 $\mu\text{mol/L}$ ve 0,9 gibi düşük düzeylerle izlemine başlandığı gözlenmiştir. İzleminde fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ 'yi hiç geçmeyen vakaların başvuru fenilalanin düzeyi ve fenilalanin/tirozin oranı üst sınırı incelendiğinde 343 $\mu\text{mol/L}$ ve 3,8 gibi yüksek düzeylerle izlemine başlanan vakaların ise izlemde kan fenilalanin düzeylerinin yükselmeyebileceği sonucuna ulaşılmıştır (Tablo 4-25a).

İzlemde saptanan en yüksek kan fenilalanin düzeyi, fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ 'yi bir kez geçen grupta ortalama 397 $\mu\text{mol/L}$ (ort $\pm$ SS 428 $\pm$ 58,9; alt ve üst sınır [365-551]) ve fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ 'yi iki kez geçen grupta ortalama 539 $\mu\text{mol/L}$ (ort $\pm$ SS 591 $\pm$ 194,1; alt ve üst sınır [369-1272]) düzeylerine yükselebilecekleri gösterilmiştir. Fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ 'yi hiç geçmeyen grupta ortalama 228 $\mu\text{mol/L}$ (ort $\pm$ SS 236 $\pm$ 63,5; alt ve üst sınır [102-359])) bile fenilalanin düzeyi %64 artış saptanmıştır (Tablo 4-25a).

Tablo 4-25a: İzlemede fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumu gruplarına göre ayrılmış vakaların başvuru ve izlemde (ortanca 20 ay) kantitatif fenilalanin (Phe) düzeyinin yükseldiği ve en yüksek düzeye eriştiği dönemlere ilişkin veriler *

Phe ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ 'yi geçme durumu		Başvuru dönemi				İzlemde Phe düzeyinin ilk (1A) ve ikinci (1B) yükseldiği dönem								İzlemde en yüksek (2A) ve ikinci derece yüksek (2B) Phe düzeyinin görüldüğü dönem							
		Gün	Phe ($\mu\text{mol/L}$)	Tyr ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr	Ay _{1A}	Phe _{1A} ($\mu\text{mol/L}$)	Tyr _{1A} ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr _{1A}	Ay _{1B}	Phe _{1B} ($\mu\text{mol/L}$)	Tyr _{1B} ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr _{1B}	Ay _{2A}	Phe _{2A} ($\mu\text{mol/L}$)	Tyr _{2A} ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr _{2A}	Ay _{2B}	Phe _{2B} ($\mu\text{mol/L}$)	Tyr _{2B} ($\mu\text{mol/L}$)	Phe/Tyr _{2B}
Hiç geçmeyen n:178	Ort	23	151	103	1,6	7	219	89	3,1	14	222	72	3,6	11	236	82	3,7	10	205	80	3,0
	SS	11	52	42	0,6	7	64	41	2,0	7	63	32	1,9	8	64	42	2,3	8	60	32	1,5
	Ortanca	21	139	94	1,6	6	217	84	2,5	13	214	65	3,3	9	228	70	3,2	9	200	77	2,8
	Alt Sınır	3	57	45	0,4	0,2	76	22	0,8	0,5	75	21	0,8	0,2	102	21	0,8	0,3	75	25	0,8
	Üst Sınır	74	343	347	3,8	34	359	248	13,1	35	356	206	13,3	34	359	248	13,3	35	341	217	10,9
Bir kez geçen n:25	Ort	22	198	93	2,5	9	379	108	4,5	16	330	86	4,4	12	428	106	5,3	12	281	88	3,6
	SS	14	70	37	1,3	8	98	56	3,0	10	76	37	2,2	10	59	59	3,2	9	43	34	1,5
	Ortanca	20	188	88	2,1	7	380	98	3,6	15	313	81	3,8	9	397	90	4,2	12	294	85	3,2
	Alt Sınır	9	112	28	1,0	1	200	29	1,3	0,5	183	36	1,9	0,5	365	29	1,9	0,5	183	38	1,3
	Üst Sınır	79	348	213	5,8	30	551	266	15,7	40	507	188	11,1	40	551	266	15,7	32	354	160	7,7
İki kez geçen n:41	Ort	18	224	89	3,0	10	533	73	8,8	15	538	74	9,1	13	591	74	9,9	12	480	73	8,0
	SS	9	77	38	2,0	6	185	29	5,2	8	184	37	5,4	7	194	33	5,7	9	156	33	4,6
	Ortanca	16	212	85	2,4	9	484	72	7,4	14	476	60	7,6	12	539	62	8,0	12	453	66	6,9
	Alt Sınır	6	101	29	0,9	0,4	295	30	3,0	0,6	323	27	2,6	0,4	369	36	3,1	0,6	295	27	2,6
	Üst Sınır	41	359	225	11,6	24	1.272	130	21,9	40	1.256	156	24,2	29	1.272	147	23,9	40	1.256	156	24,2
Toplam HHPA n:244	Ort	22	168	99	1,9	8	288	88	4,2	14	286	74	4,6	11	315	83	4,9	11	259	79	3,9
	SS	11	66	41	1,2	7	155	42	3,6	8	152	33	3,4	8	168	43	3,9	8	131	33	3,0
	Ortanca	20	153	92	1,7	7	247	83	3,1	13	250	66	3,7	10	269	73	3,7	10	232	75	3,1
	Alt Sınır	3	57	28	0,4	0,2	76	22	0,8	0,5	75	21	0,8	0,2	102	21	0,8	0,3	75	25	0,8
	Üst Sınır	79	359	347	11,6	34	1.272	266	21,9	40	1.256	206	24,2	40	1.272	266	23,9	40	1.256	217	24,2

* Başvuru kan fenilalanin düzeyi HHPA360-599 grubunda yer alan vakalar (n:13) tabloda yer almamaktadır.

Fenilalanin $\geq$ 360 μ mol/L geçme durumu gruplarından fenilalanin $\geq$ 360 μ mol/L'yi hiç geçmeyen vakaların (n:178) başvuru dönemi fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranı ortanca 21. günde sırasıyla, ortanca 139 μ mol/L, 94 μ mol/L ve 1,6 saptanırken en yüksek kan fenilalanin düzeyinin saptandığı ay olan ortanca 10. ayda sırasıyla, ortanca 228 μ mol/L (%64 artış), 70 μ mol/L (%25,5 düşüş) ve 3,2 (%100 artış)'ye yükselmiş olduğu görölmektedir. Bu grup içinde en fazla tirozin düşüşü 13. ayda 65 μ mol/L (%30,9 düşüş) ve en fazla fenilalanin/tirozin artışı 13. ayda 3,3 (%106,3 artış) ile saptanmıştır (Tablo 4-25a).

Fenilalanin $\geq$ 360 μ mol/L'yi bir kez geçen vakaların (n:14), başvuru dönemi fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranı ortanca 20. günde sırasıyla, ortanca 188 μ mol/L, 88 μ mol/L ve 2,1 saptanırken en yüksek kan fenilalanin düzeyinin saptandığı ay olan ortanca 10. ayda sırasıyla, ortanca 397 μ mol/L (%111,2 artış), 90 μ mol/L (%2,3 artış) ve 4,2 (%100 artış)'e yükselmiş olduğu görölmektedir. Bu grup içinde en fazla tirozin düşüşü 13. ayda 81 μ mol/L (%8,0 düşüş) ile saptanmıştır (Tablo 4-25a).

Fenilalanin $\geq$ 360 μ mol/L'yi iki kez geçen vakaların (n:14) ise, başvuru dönemi fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranı ortanca 16. günde sırasıyla, ortanca 212 μ mol/L, 85 μ mol/L ve 2,4 saptanırken en yüksek kan fenilalanin düzeyinin saptandığı ay olan ortanca 10. ayda ortanca 539 μ mol/L (%154,2 artış), 62 μ mol/L (%27,1 düşüş) ve 8,0 (%233,3 artış)'e yükselmiş olduğu görölmektedir. Bu grup içinde en fazla tirozin düşüşü 13. ayda 60 μ mol/L (%29,4 düşüş) ile saptanmıştır (Tablo 4-25a).

Tablo 4-25b: İzlemede fenilalanin $\geq$ 360 μ mol/L geçme durumu grupları arasında; vakaların başvuru ve izlemede en yüksek fenilalanin (Phe) düzeylerinin saptandığı dönemlerdeki verilerin istatistiksel karşılaştırılması

Phe $\geq$ 360 μ mol/L'yi geçme durumu		Başvuru dönemi				İzlemede Phe düzeyinin ilk (1A) ve ikinci (1B) yükseldiği dönem								İzlemede en yüksek (2A) ve ikinci derece yüksek (2B) Phe düzeyinin grldği dönem							
		Gün	Phe (μ mol/L)	Tyr (μ mol/L)	Phe/Tyr	Ay _{1A}	Phe _{1A} (μ mol/L)	Tyr _{1A} (μ mol/L)	Phe/Tyr _{1A}	Ay _{1B}	Phe _{1B} (μ mol/L)	Tyr _{1B} (μ mol/L)	Phe/Tyr _{1B}	Ay _{2A}	Phe _{2A} (μ mol/L)	Tyr _{2A} (μ mol/L)	Phe/Tyr _{2A}	Ay _{2B}	Phe _{2B} (μ mol/L)	Tyr _{2B} (μ mol/L)	Phe/Tyr _{2B}
		<i>p</i> değeri																			
Kruskal-Wallis l kıyaslama	Hiç geçmeyen																				
	Bir kez geçen	0,004	<0,001	0,088	<0,001	0,033	<0,001	0,018	<0,001	0,369	<0,001	0,106	<0,001	0,194	<0,001	0,063	<0,001	0,313	<0,001	0,118	<0,001
	İki kez geçen																				
Post-hoc İkili kıyaslama	Hiç geçmeyen	0,299	0,001		0,001		<0,001		0,002		<0,001		0,044		<0,001		0,002		<0,001		0,022
	Bir kez geçen	0,001	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001
	İki kez geçen	0,074	0,15		0,305		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001

Anlamlılık sınırı Bonferroni düzeltmesi uygulanarak $p < 0,0167$ kabul edilmiştir. Tyr:tirozin

İzlemde fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumu grupları arasında, normal dağılım göstermeyen bağımsız grupların ortanca değerleri arasındaki farkı incelemek için kullanılan *Kruskal Wallis* incelemesi ile yapılmış; anlamlı fark bulunanlarda *post hoc ikili kıyaslamalara* geçilerek farklılığın hangi gruplar arasında olduğu araştırılmıştır. Anlamlılık sınırı Bonferroni düzeltmesi uygulanarak $p < 0,0167$ kabul edilmiştir (Tablo 4-25b).

Grupların l kıyaslanmasında; *başvuru ve izlemde* fenilalanin düzeyinin ilk ve ikinci yükseldiği dönem ile en yüksek ve ikinci derece yüksek fenilalanin düzeyinin grldği dönemlerde kantitatif fenilalanin düzeyi ile fenilalanin/tirozin oranı ortanca değerleri, istatistiksel olarak ileri derece anlamlı fark ($p < 0,001$) göstermiş ve yapılan *post hoc ikili kıyaslamalarda* bu farkın başvuru döneminde, fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ 'yi "hiç geçmeyen - bir kez geçen" ve "hiç geçmeyen - iki kez geçen" grupları arasında (sırasıyla $p = 0,001$ ve $p < 0,001$); izlem döneminde ise ikinci yükselme dönemi ve ikinci en yüksek değer döneminde fenilalanin/tirozin oranı dışında l grupların tümünün arasında ($p < 0,001$) olduğu saptanmıştır (Tablo 4-25a ve b).

Vakaların başvuru ve izlem dönemlerinin tümünde, gruplar arasında tirozin düzeyleri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4-25a ve b).

Fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumu vakalarının ($n:244$) fenilalanin düzeyinin ilk ve ikinci yükseldiği ay ile en yüksek ve ikinci derece yüksek fenilalanin düzeyinin grldği aylara ait ortanca değerler, fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumu grupları ortanca değeri ile aynı dönemde saptanmıştır (Tablo 4-25a ve b).

İzlemde fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumu grupları altı aylık izlem aralıkları fenilalanin düzeyi ve fenilalanin/tirozin oranı ortanca değerleri arasındaki farkı incelemek için uygulanan *Kruskal Wallis* incelemesi ile istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0,001$) bulunmuş ve yapılan *post hoc ikili kıyaslamalarda* bu farkın fenilalanin düzeyleri için tüm gruplar arasında; fenilalanin/tirozin oranı için ise ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ 'yi "hiç geçmeyen - bir kez geçen" grubunda 9-11,9 ve 12-17,9 aylar dışında tüm gruplar arasında olduğu saptanmıştır (Tablo 4-26a ve b).

Tablo 4-26a: İzlemede kan fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumuna göre ayrılmış vakaların altı aylık izlem aralıklarında fenilalanin düzeyleri (Phe) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranları verileri

Phe ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ 'yi geçme durumu		Fenilalanin düzeyinde değişim ($\mu\text{mol/L}$)					Fenilalanin/tirozin düzeyinde değişim				
		0-5,9 Ay	6-8,9 Ay	9-11,9 Ay	12-17,9 Ay	18-23,9 Ay	0-5,9 Ay	6-8,9 Ay	9-11,9 Ay	12-17,9 Ay	18-23,9 Ay
Hiç geçmeyen	Vaka sayısı (n)	178	169	146	145	97	178	169	146	145	97
	Ort	142	139	149	156	152	2,0	2,5	2,6	2,8	2,8
	SS	39	46	52	48	49	0,6	1,0	1,1	1,1	0,9
	Ortanca	137	131	139	155	150	1,9	2,3	2,4	2,6	2,5
	Alt Sınır	63	45	48	55	55	0,7	0,9	0,8	0,7	1,4
	Üst Sınır	238	254	287	269	287	4,8	6,4	6,6	6,6	5,2
Bir kez geçen	Vaka sayısı (n)	25	24	22	18	21	25	24	22	18	21
	Ort	189	185	194	195	211	2,7	2,9	2,8	3,1	3,6
	SS	54	71	70	45	54	1,0	0,9	0,9	0,9	1,3
	Ortanca	192	183	190	183	212	2,4	2,8	2,9	3,0	3,1
	Alt Sınır	99	80	74	133	115	1,6	1,9	0,9	1,3	1,9
	Üst Sınır	318	376	310	293	304	5,4	5,2	4,4	5,5	6,3
İki kez geçen	Vaka sayısı (n)	41	39	36	33	23	41	39	36	33	23
	Ort	244	242	291	320	289	3,6	4,2	4,9	5,9	5,2
	SS	110	74	77	104	95	1,6	1,9	2,2	3,6	2,2
	Ortanca	235	248	289	312	294	3,1	3,7	4,3	4,9	4,7
	Alt Sınır	117	101	184	149	97	1,8	1,8	2,1	2,5	1,9
	Üst Sınır	746	471	491	673	460	9,9	11,0	10,1	21,1	10,3
Toplam HHPA	Vaka sayısı (n)	244	232	204	196	141	244	232	204	196	141
	Ort	164	161	179	188	183	2,4	2,8	3,1	3,3	3,3
	SS	70	67	80	86	78	1,1	1,3	1,6	2,1	1,5
	Ortanca	150	143	162	171	168	2,1	2,5	2,7	2,9	2,8
	Alt Sınır	63	45	48	55	55	0,7	0,9	0,8	0,7	1,4
	Üst Sınır	746	471	491	673	460	9,9	11,0	10,1	21,1	10,3

Tablo 4-26b: İzlemede kan fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ geçme durumu grupları arasında altı aylık izlem aralıklarında fenilalanin (Phe) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranları verilerinin istatistiksel karşılaştırılması

		Fenilalanin düzeyinde değişim ($\mu\text{mol/L}$)					Fenilalanin/tirozin düzeyinde değişim				
Phe ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ 'yi geçme durumu		0-5,9 Ay	6-8,9 Ay	9-11,9 Ay	12-17,9 Ay	18-23,9 Ay	0-5,9 Ay	6-8,9 Ay	9-11,9 Ay	12-17,9 Ay	18-23,9 Ay
Kruskal-Wallis Üçlü kıyaslama	Hiç geçmeyen										
	Bir kez geçen	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	İki kez geçen										
Post-hoc İkili kıyaslama	Hiç geçmeyen	<0,001	0,001	0,004	0,003	<0,001	<0,001	0,015	0,236	0,167	0,006
	Bir kez geçen	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	İki kez geçen	0,013	0,003	<0,001	<0,001	0,003	0,01	0,001	<0,001	<0,001	0,013

Anlamlılık sınırı Bonferroni düzeltmesi uygulanarak $p < 0,0167$ kabul edilmiştir.

HHPA vakalarının son tanı değerlendirmelerinde, izleminde fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini bir kez ve iki kez geçen vakaların başvuru ve izleminde fenilalanin düzeyinin ilk ve ikinci yükseldiği dönem ile en yüksek ve ikinci derece yüksek fenilalanin düzeyinin görüldüğü dönemlerdeki fenilalanin, tirozin düzeyleri ve fenilalanin/tirozin oranları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunması nedeniyle tüm gruplar ayrı grup olarak kabul edilmişlerdir.

4.2.3. Son tanı kriterine göre, hafif hiperfenilalaninemi (HHPA) başvuru tanı grubundan fenilketonüri (PKU) son tanı grubuna değişim gösteren vakaların değerlendirilmesi

İzlemleri sonunda 257 vakanın %9,3'ü (n:24), fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçerek tedavi düzeyine ulaşmıştır. Başvuru tanı gruplarının tümünden tedavi düzeyine ulaşan vakalar saptanmıştır. HHPA100-179 ve/veya phe/tyr $\geq 1,2$ tanı grubundan %2,5 (n:4) vaka, HHPA180-359 tanı grubundan %14,3 (n:12) vaka, HHPA360-599 tanı grubundan %61,5 (n:8) vaka izleminde fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçmiştir (Tablo 4-19).

HHPA'dan PKU'ya değişen vakalar *cinsiyete* göre değerlendirildiğinde %66,7'si (n:16) kız ve %33,3'ü (n:8) erkektir.

Başvuru günü ortanca 17 gün (ort $\pm$ SS 19 $\pm$ 9; alt ve üst sınır [7-41])'dür. Vakaların *cinsiyete* göre başvuru günü ort $\pm$ SS değerlerinde anlamlı fark bulunmamaktadır (Kız 20 $\pm$ 10 gün , erkek 19 $\pm$ 9 gün; p=0,806).

BH₄ yanıtılık testi yanıtılık özellikleri (n:13) ort $\pm$ SS %67 $\pm$ 13 yanıtılı (ortanca %66; alt ve üst sınır [46-84]) olduğu saptanmıştır. Vakaların BH₄ yanıtılılıkları açısından başvuru tanı grupları (p=0,739), cinsiyet grupları (kız %66 $\pm$ 14 yanıtılı, erkek %70 $\pm$ 13 yanıtılı; p=0,604) ve bir kez/iki kez fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçen gruplar arasında anlamlı fark (p=0,943) bulunmamaktadır.

İzleminde fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçmeyen (n:233) vakaların yanıtılık özellikleri (n:7) ort $\pm$ SS %65 $\pm$ 16 yanıtılı (ortanca %64; alt ve üst sınır [34-84])'dır. Vakaların BH₄ yanıtılılıkları açısından fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçen ve geçmeyen gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,817).

İzlem süresi ortalanca 14 ay (ort $\pm$ SS 15 $\pm$ 7; alt ve üst sınır [1,2–32])’dır. Cinsiyete göre izlem süreleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (Kız 15 $\pm$ 8 ay, erkek 16 $\pm$ 6 ay; p=0,976). Başvuru günü ortalanca 11 gün (Ort $\pm$ SS 20 $\pm$ 18; alt ve üst sınır [8–41]) olan üç vakanın kan fenilalanin düzeyi ort $\pm$ SS 2 $\pm$ 1 ay içinde $\geq$ 600 μ mol/L düzeyine yükselerek tedavi başlanmıştır. Bu vakalar dahil edilmeden (n:21) ortalanca 15 ay (ort $\pm$ SS 17 $\pm$ 6; alt ve üst sınır [11–32]) olmaktadır.

Çalışma sürecinde *gönderilen kuru kan sayısı* ortalanca 27 adet (ort $\pm$ SS 31 $\pm$ 26; alt ve üst sınır [6-122]) bulunmuştur. Cinsiyete göre gönderilen kan örneği arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (Kız 29 $\pm$ 20 adet , erkek 35 $\pm$ 36 adet; p=0,902).

24 vaka izlemleri boyunca ilk 6 ayda sadece anne sütü kullanmış ve anne sütü kesilme ayı ortalanca 14 ay (ort $\pm$ SS 16 $\pm$ 8; alt ve üst sınır [4–36]) olarak saptanmıştır. Vakaların anne sütü kullanım süreleri açısından cinsiyet grupları (Kız 17 $\pm$ 9 ay, erkek 15 $\pm$ 8 ay; p=1) ve bir kez/iki kez fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L düzeyini geçen gruplar arasında (p=0,464) arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.

PKU tedavi sınırını (fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L) geçen vakaların (n:24) (Ek Tablo-2) başvuru ve izlemde kantitatif fenilalanin düzeyinin yükseldiği ve en yüksek düzeye eriştiği dönemdeki fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranları Tablo 4-27a’da, gruplara göre dönemler arası değişim yüzdeleri Tablo 4-27b’de ve vakaların altı aylık kan fenilalanin düzeyleri ve fenilalanin/tirozin oranları Tablo 4-27c’de gösterilmiştir.

Tablo 4-27a: Fenilketonüri tedavi sınırını (Phe≥600 µmol/L) geçen vakaların (n:24) başvuru ve izlem verileri; BH4 yanıtılık durumu ve anne sütü kullanma süresi *

İlk tanı grupları		Başvuru dönemi					Anne sütü kullanma ayı	İzlemde Phe düzeyinin ilk (1A) ve ikinci (1B) yükseldiği dönem								İzlemde en yüksek (2A) Phe düzeyinin görüldüğü dönem			
		Gün	Phe (µmol/L)	Tyr (µmol/L)	Phe/Tyr	BH ₄ Yanıtılık (%)		Ay _{1A}	Phe _{1A} (µmol/L)	Tyr _{1A} (µmol/L)	Phe/Tyr _{1A}	Ay _{1B}	Phe _{1B} (µmol/L)	Tyr _{1B} (µmol/L)	Phe/Tyr _{1B}	Ay _{2A}	Phe _{2A} (µmol/L)	Tyr _{2A} (µmol/L)	Phe/Tyr _{2A}
HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr≥1,2 n:4	Ort	16	140	82	2,0	67	6	13	648	64	11,0	14	652	51	13,8	14	787	58	15,9
	SS	2	40	28	1,2	20	2	5	161	27	3,8	5	238	13	7,6	5	98	31	6,5
	Ortanca	16	141	79	2,0	67	6	13	618	55	9,6	14	696	49	12,5	14	780	45	15,7
	Alt Sınır	14	102	56	0,9	53	4	9	511	43	8,2	9	323	37	6,4	9	694	37	8,2
	Üst Sınır	17	175	112	3,2	82	8	20	844	103	16,5	20	894	69	23,9	20	894	103	23,9
HHPA180-359 n:12	Ort	19	261	89	4,1	69	18	10	675	55	13,6	13	694	58	13,4	11	787	58	15,1
	SS	11	68	54	3,0	17	7	6	252	22	5,9	7	220	27	5,3	6	180	27	4,6
	Ortanca	19	235	87	3,0	77	15	9	645	46	14,8	13	655	54	13,2	11	713	49	15,9
	Alt Sınır	7	181	29	1,5	46	12	1	295	30	4,7	1	420	27	5,0	1	644	36	5,0
	Üst Sınır	41	359	225	11,6	84	36	23	1.272	109	21,9	24	1.256	134	24,2	24	1.272	134	21,9
HHPA360-599 n:8	Ort	21	421	84	5,2	65	19	12	756	94	11,2	18	607	80	9,8	15	795	86	13,6
	SS	10	41	19	1,2	7	9	8	210	48	10,4	9	91	41	5,7	7	163	52	10,1
	Ortanca	20	425	78	5,3	64	18	13	721	90	8,7	20	615	80	8,1	15	743	75	11,3
	Alt Sınır	9	365	64	3,8	56	8	1	423	30	1,9	1	422	33	4,2	1	617	30	3,4
	Üst Sınır	37	488	121	6,6	74	31	21	1.027	181	34,8	32	738	137	20,7	24	1.027	181	34,8
Toplam HHPA (n:24)	Ort	19	294	86	4,1	67	16	11	697	70	12,4	15	658	64	12,3	13	790	67	14,7
	SS	9	115	41	2,5	13	8	7	221	37	7,3	8	186	32	5,8	7	158	38	6,9
	Ortanca	17	317	78	3,9	66	14	11	674	55	10,8	13	648	54	11,8	12	738	50	14,5
	Alt Sınır	7	102	29	0,9	46	4	1	295	30	1,9	1	323	27	4,2	1	617	30	3,4
	Üst Sınır	41	488	225	11,6	84	36	23	1.272	181	34,8	32	1.256	137	24,2	24	1.272	181	34,8

*İlk tanı grupları vaka sayısı (n=4) azlığı nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır.

Başvuru tanı gruplarına ayrılmış PKU tedavi sınırını (fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L) geçen vakalar (n:24), ilk başvuru günü ortanca 17 gün (ort $\pm$ SS 19 $\pm$ 9; alt ve üst sınır [7-41])’dür. Vakaların başvuru dönemi fenilalanin düzeyi ortanca 317 μ mol/L (ort $\pm$ SS 294 $\pm$ 115; alt ve üst sınır [102-488]), başvuru dönemi tirozin düzeyleri ortanca 78 μ mol/L (ort $\pm$ SS 86 $\pm$ 41; alt ve üst sınır [29-225]) ve başvuru fenilalanin/tirozin oranı ortanca 3,9 (ort $\pm$ SS 4,1 $\pm$ 2,5; alt ve üst sınır [0,9-11,6]) olarak saptanmıştır (Tablo 4-27a).

Başvuru dönemi kan fenilalanin düzeyi ve fenilalanin/tirozin oranı alt sınırları incelendiğinde izleminde PKU tanısı alan vakaların başvuru değerleri, kabul edilen sınırlardan (fenilalanin $\geq$ 120 μ mol/L) daha düşük bulunmuştur.

Vakaların izleminde ilk yükselmenin saptandığı ay ortanca 11 ay (ort $\pm$ SS 11 $\pm$ 7; alt ve üst sınır [1-23]), ikinci yükselmenin saptandığı ay ortanca 13 ay (ort $\pm$ SS 15 $\pm$ 8; alt ve üst sınır [1-32]) ve en yüksek fenilalanin düzeyinin saptandığı ay ortanca 12 ay (ort $\pm$ SS 13 $\pm$ 7; alt ve üst sınır [1-24]) olarak bulunmuştur (Tablo 4-27a).

İzlemde saptanan en yüksek fenilalanin düzeyi, ‘HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2’ başvuru tanı grubunda (n:4) ortanca 780 μ mol/L (ort $\pm$ SS 787 $\pm$ 98; alt ve üst sınır [694-894]), HHPA180-359 başvuru tanı grubunda (n:12) ortanca 713 μ mol/L (ort $\pm$ SS 787 $\pm$ 181; alt ve üst sınır [644-1272]) ve HHPA360-599 başvuru tanı grubunda (n:8) ortanca 743 μ mol/L (ort $\pm$ SS 795 $\pm$ 163; alt ve üst sınır [617-1027]) olarak saptanmıştır (Tablo 4-27a).

İzlemde saptanan en yüksek fenilalanin düzeyine ait tirozin düzeyi, ‘HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2’ başvuru tanı grubunda (n:4) ortanca 45 μ mol/L (ort $\pm$ SS 58 $\pm$ 31; alt ve üst sınır [37-103]), HHPA180-359 başvuru tanı grubunda (n:12) ortanca 49 μ mol/L (ort $\pm$ SS 58 $\pm$ 27; alt ve üst sınır [36-134]) ve HHPA360-599 başvuru tanı grubunda (n:8) ortanca 75 μ mol/L (ort $\pm$ SS 86 $\pm$ 52; alt ve üst sınır [30-181]) olarak saptanmıştır (Tablo 4-27a).

İzlemde saptanan en yüksek fenilalanin düzeyine ait fenilalanin/tirozin oranı değeri, ‘HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2’ başvuru tanı grubunda (n:4) ortanca 15,7 (ort $\pm$ SS 15,9 $\pm$ 6,5; alt ve üst sınır [8,2-23,9]), HHPA180-359 başvuru tanı grubunda (n:12) ortanca 15,9 (ort $\pm$ SS 15,1 $\pm$ 4,6; alt ve üst sınır [5,0-21,9]) ve HHPA360-599 başvuru tanı grubunda (n:8) ortanca 11,3 (ort $\pm$ SS 13,6 $\pm$ 10,1; alt ve üst sınır [3,4-34,8]) olarak saptanmıştır (Tablo 4-27a).

Tablo 4-27b: Fenilketonüri tedavi sınırını (Phe $\geq$ 600 μ mol/L) geçen vakaların (n:24) başvuru ve izlemde fenilalanin (Phe) düzeylerinin yükseldiği dönemdeki Phe, tirozin (Tyr) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranlarına ait değişim yüzdeleri

		Başvuru günü ortanca	İlk yükselme ay ortanca	En yüksek Phe ay ortanca	İkinci yükselme ay ortanca
		16. gün	10,8. ay	12. ay	13,2. ay
Başvuru tanı grupları		Başvuru Phe (μ mol/L)	İlk yükselme Phe (μ mol/L)	En yüksek Phe (μ mol/L)	İkinci yükselme Phe (μ mol/L)
HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2 n:4	Ort	140	648	787	652
	SS	40	161	98	238
	Ortanca	141	618	780	696
HHPA180-359 n:12	Ort	261	675	787	694
	SS	68	252	180	220
	Ortanca	235	645	713	655
HHPA360-599 n:8	Ort	421	756	795	607
	SS	41	210	163	91
	Ortanca	425	721	743	615
Toplam HHPA (n:24)	Ort	294	697	790	658
	SS	115	221	158	186
	Ortanca	317	674	738	648

Başvuru - İlk yükselme Phe % değişim	İlk yükselme - En yüksek Phe % değişim	En yüksek Phe - İkinci yükselme % değişim	Maksimum % değişim
338	26	-11	453
174	11	-8	204
70	3	-17	75
113	10	-12	133

		16. gün	10,8. ay	12. ay	13,2. ay
Başvuru tanı grupları		Başvuru Tyr (μ mol/L)	İlk yükselme Phe'nin Tyr (μ mol/L)	En yüksek Phe'nin Tyr (μ mol/L)	İkinci yükselme Phe'nin Tyr (μ mol/L)
HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2 n:4	Ort	82	64	58	51
	SS	28	27	31	13
	Ortanca	79	55	45	49
HHPA180-359 n:12	Ort	89	55	58	58
	SS	54	22	27	27
	Ortanca	87	46	49	54
HHPA360-599 n:8	Ort	84	94	86	80
	SS	19	48	52	41
	Ortanca	78	90	75	80
Toplam HHPA (n:24)	Ort	86	70	67	64
	SS	41	37	38	32
	Ortanca	78	55	50	54

Başvuru - İlk yükselme Tyr % değişim	İlk yükselme - En yüksek Tyr % değişim	En yüksek Tyr - İkinci yükselme % değişim	Maksimum % değişim
-30	-18	8	-43
-47	8	9	-43
15	-16	6	-3
-29	-9	7	-36

		16. gün	10,8. ay	12. ay	13,2. ay
Başvuru tanı grupları		Başvuru Phe/Tyr	İlk yükselme Phe'nin Phe/Tyr	En yüksek Phe'nin Phe/Tyr	En yüksek ikinci Phe'nin Phe/Tyr
HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2 n:4	Ort	2,0	11,0	15,9	13,8
	SS	1,2	3,8	6,5	7,6
	Ortanca	2,0	9,6	15,7	12,5
HHPA180-359 n:12	Ort	4,1	13,6	15,1	13,4
	SS	3,0	5,9	4,6	5,3
	Ortanca	3,0	14,8	15,9	13,2
HHPA360-599 n:8	Ort	5,2	11,2	13,6	9,8
	SS	1,2	10,4	10,1	5,7
	Ortanca	5,3	8,7	11,3	8,1
Toplam HHPA (n:24)	Ort	4,1	12,4	14,7	12,3
	SS	2,5	7,3	6,9	5,8
	Ortanca	3,9	10,8	14,5	11,8

Başvuru - İlk yükselme Phe/Tyr % değişim	İlk yükselme - En yüksek Phe/Tyr % değişim	En yüksek Phe/Tyr - İkinci yükselme % değişim	Maksimum % değişim
378	64	-20	683
402	7	-17	437
65	31	-28	115
176	35	-19	272

Başvuru tanı gruplarına ayrılmış PKU tedavi sınırını (fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L) geçen vakaların (n:24), başvuru dönemi ve izleminde en yüksek kan fenilalanin düzeyinin saptandığı ay olan 12. aydaki fenilalanin düzeyi artışı, ‘HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2’ başvuru tanı grubunda (n:4) %453, HHPA180-359 grubunda (n:12) %204, HHPA360-599 grubunda (n:8) %75 ve 24 vaka için %133 olarak saptanmıştır (Tablo 27b).

Başvuru tanı gruplarına ayrılmış PKU tedavi sınırını (fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L) geçen vakaların (n:24), başvuru dönemi ve izleminde en yüksek kan fenilalanin düzeyinin saptandığı ay olan 12. aydaki tirozin düzeyi düşüşü, ‘HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2’ başvuru tanı grubunda (n:4) %43, HHPA180-359 grubunda (n:12) %43, HHPA360-599 grubunda (n:8) %3,5 ve 24 vaka için %36 olarak saptanmıştır. HHPA180-359 başvuru tanı grubu (n:12) içinde en fazla tirozin düşüşü 10,8. ayda %47,4 olarak bulunmuştur (Tablo 27b).

Başvuru tanı gruplarına ayrılmış PKU tedavi sınırını (fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L) geçen vakaların (n:24), başvuru dönemi ve izleminde en yüksek kan fenilalanin düzeyinin saptandığı ay olan 12. aydaki fenilalanin/tirozin oranı artışı, ‘HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2’ başvuru tanı grubunda (n:4) %683, HHPA180-359 grubunda (n:12) %437, HHPA360-599 grubunda (n:8) %115 ve 24 vaka için %272 olarak saptanmıştır (Tablo 27b).

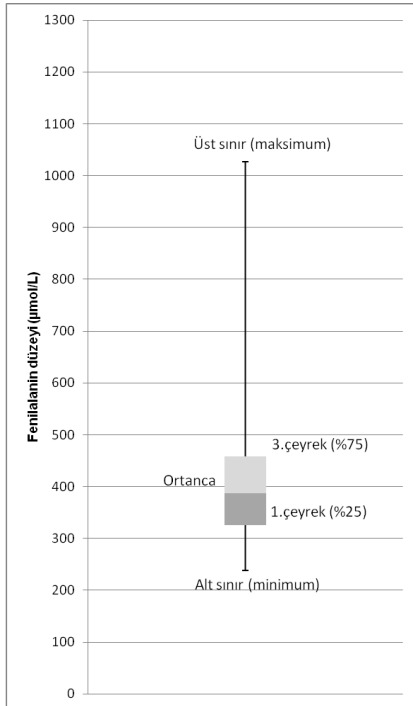
Tablo 4-27c: Fenilketonüri tedavi sınırını (Phe $\geq$ 600 μ mol/L) geçen vakaların (n:24) başvuru tanı grupları arasında altı aylık izlem aralıklarında fenilalanin (Phe) ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranları verilerinin istatistiksel karşılaştırılması

Başvuru tanı grupları		Fenilalanin düzeyinde değişim (μ mol/L)					Fenilalanin/tirozin düzeyinde değişim				
		0-5,9 Ay	6-8,9 Ay	9-11,9 Ay	12-17,9 Ay	18-23,9 Ay	0-5,9 Ay	6-8,9 Ay	9-11,9 Ay	12-17,9 Ay	18-23,9 Ay
HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2 n:4	Vaka sayısı (n)	4	4	2	2	1	4	4	2	2	1
	Ort	177	231	347	342	324	2,6	4,6	7,4	6,4	4,7
	SS	60	68	204	160		0,7	1,4	3,8	1,7	.
	Ortanca	165	241	347	342	324	2,6	4,2	7,4	6,4	4,7
	Alt Sınır	117	142	203	229	324	1,9	3,5	4,7	5,2	4,7
	Üst Sınır	259	299	491	455	324	3,4	6,6	10,1	7,6	4,7
HHPA180-359 n:12	Vaka sayısı (n)	12	10	10	7	3	12	10	10	7	3
	Ort	291	245	324	412	350	4,5	5,2	6,3	9,9	8,4
	SS	175	116	77	143	105	2,3	3,0	1,4	5,9	0,8
	Ortanca	241	227	307	361	339	4,0	3,5	6,3	8,1	8,3
	Alt Sınır	142	101	199	272	251	2,1	2,8	4,3	4,4	7,7
	Üst Sınır	746	471	430	673	460	9,9	11,0	8,3	21,1	9,3
HHPA360-599 n:8	Vaka sayısı (n)	8	7	7	7	3	8	7	7	7	3
	Ort	333	290	394	401	396	5,2	5,7	6,5	7,2	8,7
	SS	67	64	108	94	119	1,2	1,3	1,7	2,0	3,0
	Ortanca	328	271	385	393	447	5,6	6,3	6,6	7,0	9,7
	Alt Sınır	250	197	249	257	260	3,4	3,6	4,6	4,7	5,3
	Üst Sınır	471	392	542	577	482	6,5	6,9	9,3	10,2	11,0
Toplam HHPA (n:24)	Vaka sayısı (n)	24	21	19	16	7	24	21	19	16	7
	Ort	286	257	352	398	366	4,4	5,3	6,5	8,3	8,0
	SS	139	93	101	118	96	1,9	2,2	1,7	4,2	2,3
	Ortanca	256	264	353	388	339	4,0	4,4	6,5	7,3	8,3
	Alt Sınır	117	101	199	229	251	1,9	2,8	4,3	4,4	4,7
	Üst Sınır	746	471	542	673	482	9,9	11,0	10,1	21,1	11,0

Vakaların (n:24) fenilalanin düzeylerinin altı aylık izlem aralıklarındaki değişimi incelendiğinde, 0-5,9 ay aralığında (n:24) ortalama 256 $\mu\text{mol/L}$ (ort $\pm$ SS 286 $\pm$ 139), 6-8,9 ay aralığında (n:21) ortalama 264 $\mu\text{mol/L}$ (ort $\pm$ SS 257 $\pm$ 93), 9-11,9 ay aralığında (n:19) ortalama 353 $\mu\text{mol/L}$ (ort $\pm$ SS 352 $\pm$ 101), 12-17,9 ay aralığında (n:16) ortalama 388 $\mu\text{mol/L}$ (ort $\pm$ SS 398 $\pm$ 118) ve 18-23,9 ay aralığında (n:7) ortalama 339 $\mu\text{mol/L}$ (ort $\pm$ SS 366 $\pm$ 96) olarak saptanmıştır (Tablo 27c).

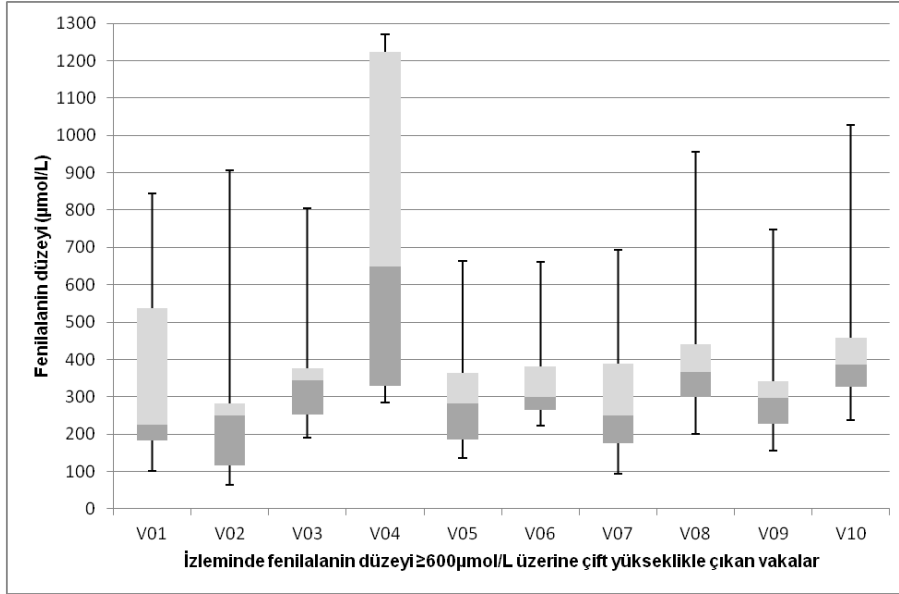
Vakaların (n:24) fenilalanin/tirozin oranlarının altı aylık aralıkla değişimi incelendiğinde, 0-5,9 ay aralığında (n:24) ortalama 4,0 (ort $\pm$ SS 4,4 $\pm$ 1,9), 6-8,9 ay aralığında (n:21) ortalama 4,4 (ort $\pm$ SS 5,3 $\pm$ 2,2), 9-11,9 ay aralığında (n:19) ortalama 6,5 (ort $\pm$ SS 6,5 $\pm$ 1,7), 12-17,9 ay aralığında (n:16) ortalama 7,3 (ort $\pm$ SS 8,3 $\pm$ 4,2) ve 18-23,9 ay aralığında (n:7) ortalama 8,3 (ort $\pm$ SS 8,0 $\pm$ 2,3) olarak saptanmıştır (Tablo 27c).

PKU tedavi sınırını (fenilalanin $\geq$ 600 $\mu\text{mol/L}$) geçen vakaların (n:24) izlemi boyunca belirlenen fenilalanin düzeylerindeki değişim, bireysel olarak verilmiştir (Şekil 4-2 - 4,5) Normal dağılmayan sürekli değişkenlerin durumunu görsel olarak yansıtmak için kutu grafikleri kullanılmaktadır. Şekil 4-1’de bir vakanın izlemdaki tüm fenilalanin düzeylerinin (veya fenilalanin/tirozin oranı değerlerinin) ortalama değeri, çeyrek aralıkları, alt sınır ve üst sınır değerlerine ait örnek gösterilmiştir.

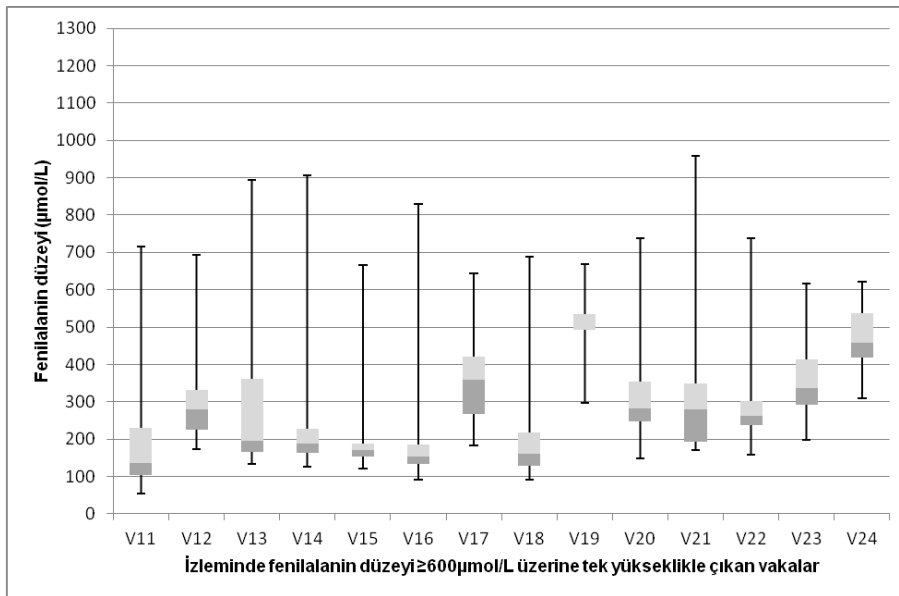


Şekil 4-1: Fenilketonüri tedavi sınırını (fenilalanin $\geq$ 600 $\mu\text{mol/L}$) geçen vakaların izlem boyunca belirlenen fenilalanin düzeyleri değişimi için örnek gösterimi

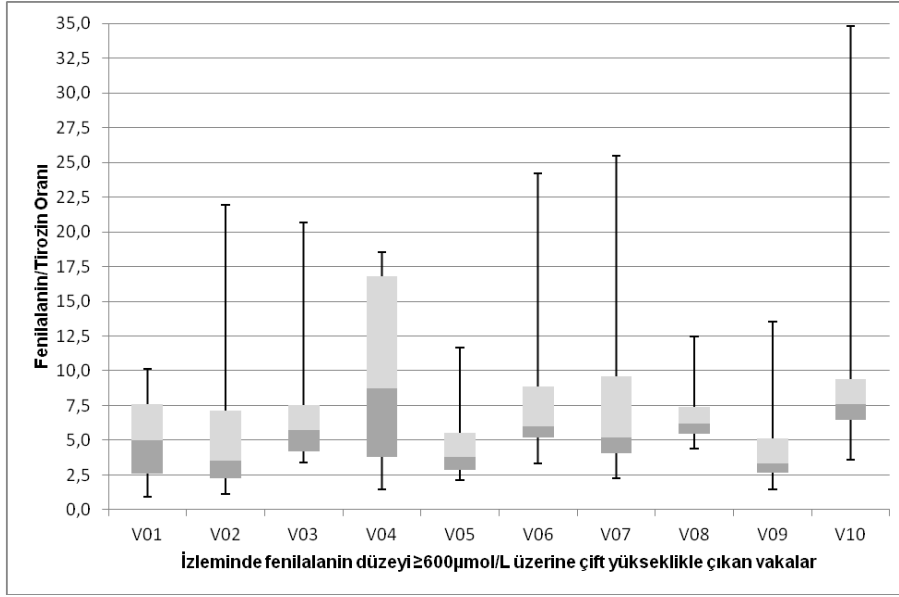
Fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini bir kez geçen ve iki kez geçen gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamakla birlikte benzer grupların bir arada yorumlanabilmesi için vakalar iki gruba ayrılarak gösterilmiştir. Değişimler incelendiğinde, vakaların her birinin seyri farklı özelliktedir. İzlemlerinde ulaştıkları üst sınırlar ise vakaların genel olarak bulundukları düzeylerle karşılaştırıldığında hem fenilalanin hem fenilalanin/tirozin oranı için aykırı değerleri göstermektedir.



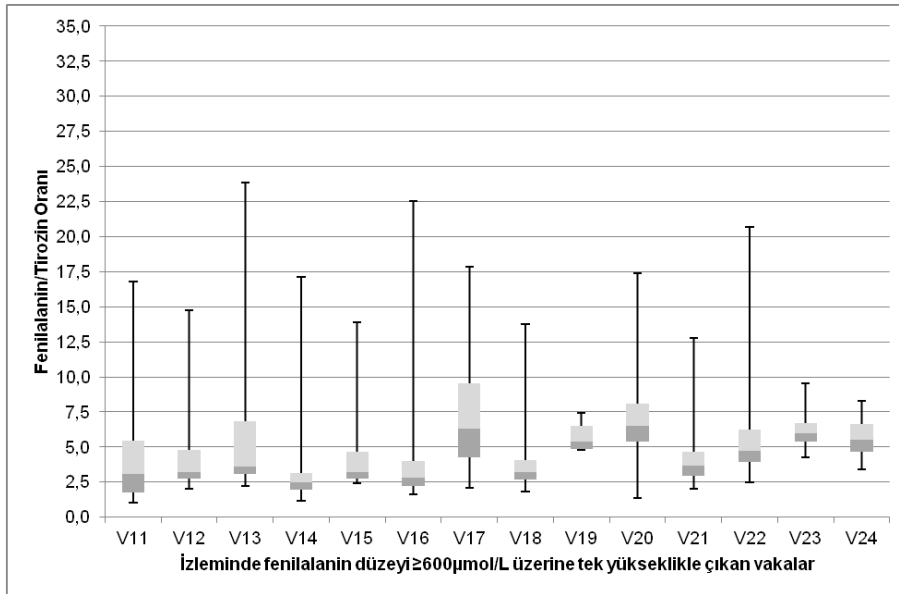
Şekil 4-2: İzleminde fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ üzerine *iki kez çıkan* vakaların takibi boyunca gönderdiği kan fenilalanin düzeyleri değişimi (ortanca değer, 1.çeyrek [%25], 3.çeyrek [%75], alt ve üst sınırlar)



Şekil 4-3: İzleminde fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ üzerine *bir kez çıkan* vakaların takibi boyunca gönderdiği kan fenilalanin düzeyleri değişimi (ortanca değer, 1.çeyrek [%25], 3.çeyrek [%75], alt ve üst sınırlar)



Şekil 4-4: İzleminde fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ üzerine *iki kez çıkan* vakaların takibi boyunca gönderdiği kan fenilalanin/tirozin oranları değişimi (ortanca değer, 1.çeyrek [%25], 3.çeyrek [%75], alt ve üst sınırlar)



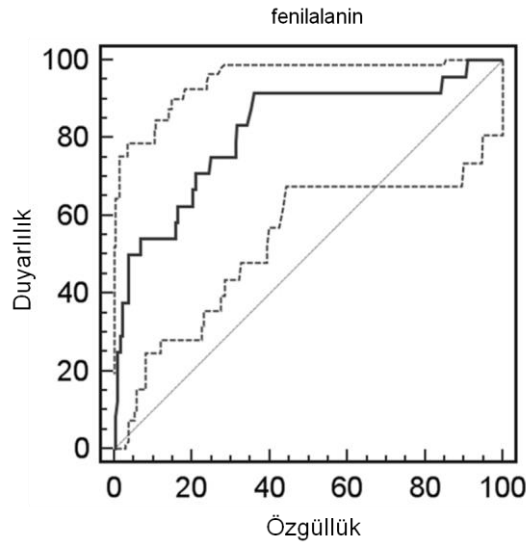
Şekil 4-5: İzleminde fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ üzerine *bir kez çıkan* vakaların takibi boyunca gönderdiği kan fenilalanin/tirozin oranları değişimi (ortanca değer, 1.çeyrek [%25], 3.çeyrek [%75], alt ve üst sınırlar)

4.2.4. Hafif hiperfenilalaninemi (HHPA) başvuru tanı grubundan fenilketonüri (PKU) son tanı grubuna değişim gösteren vakaların başvuru döneminde saptanabilmesi için sınır değerlerin tespiti

4.2.4.1. ROC (Receiver Operating Characteristic) (İşlem Karakteristik Eğrisi) eğrisinden yararlanarak sınır değerlerin belirlenmesi ve risk katsayıları

Sağlık alanında bireylerin sağlam olup olmadıklarını belirlemek amacı ile en çok kullanılan tanı testlerinden biri olan ROC eğrisi, farklı sınır değerleri için hesaplanan dikey eksen üzerinde pozitiflik (duyarlılık) ve yatay eksen üzerinde yanlış pozitiflik (özgüllük) oranlarının yer aldığı bir grafikdir. ROC eğrisinin altında kalan alan (Area Under Curve – AUC), tanı testlerinin üstünlüğü için bir karşılaştırma ölçeği olarak kullanılmaktadır. AUC ne kadar büyük ise, hastalık durumunun tahmin edilmesinde söz konusu test, o kadar iyi bir tanı testidir.

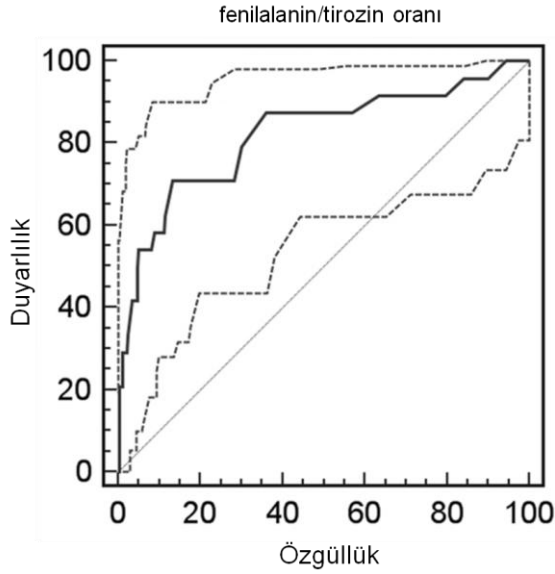
Araştırma grubunda yer alan vakalar (n:257), ortanca 20 ay (ort $\pm$ SS 20 $\pm$ 8) boyunca izlenmiş ve gönderilen aylık kan fenilalanin, tirozin düzeyleri ve fenilalanin/tirozin oranları kaydedilmiştir. Vakaların izleminde kan fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L düzeyini geçip geçmemesi kriteri kullanılarak aynı vakaların başvuru kantitatif fenilalanin ve başvuru fenilalanin/tirozin oranı değerleri içinde, sağlam/hasta olma sınır değeri saptanmaya çalışılmıştır.



Şekil 4-6: Fenilalanin için ROC eğrisi

ROC incelemesinde ilk başvuru kuru kan kantitatif fenilalanin düzeyinin, izlemde sonucu kestirme açısından (fenilalanin $\geq$ 600 μ mol/L düzeyini bir kere bile geçmek) kestirim gücü değerlendirildiğinde fenilalanin 172 μ mol/L değerinin en ideal sınır değeri olduğu (AUC 0,82, $p<0,001$), bunun %91,67 gibi bir duyarlılık (%95 güven

sınırları, 73 - 98,7) ve %63,95 gibi bir özgüllüğe (%95 güven sınırları, 57,4 – 70,1) sahip olduğu bulunmuştur.



Şekil 4-7: Fenilalanin/Tirozin oranı için ROC eğrisi

ROC incelemesinde ilk başvuru kuru kan kantitatif fenilalanin/tirozin oranının, izlem sonucu kestirme açısından (fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini bir kere bile geçmek) kestirim gücü değerlendirildiğinde fenilalanin/tirozin oranı 2,8 değerinin en ideal sınır değer (AUC 0,82, $p < 0,001$), bunun %70,83 gibi bir duyarlılık (%95 güven sınırları, 48,9 - 87,3) ve %86,7 gibi bir özgüllüğe (%95 güven sınırları, 81,6 - 90,8) sahip olduğu bulunmuştur.

ROC incelemesi sonucunda, vakaların başvuru kantitatif fenilalanin düzeyi için saptanan sınır değeri 172 $\mu\text{mol/L}$ ve başvuru fenilalanin/tirozin oranı için saptanan sınır değeri 2,8 ayrı ayrı ve birlikte kullanılarak oluşturulan kategoriler arasında, izleminde kan fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçme riski ile ilgili katsayılar araştırılmıştır.

Vakanın başvuru kantitatif fenilalanin düzeyi veya başvuru fenilalanin/tirozin oranından biri sınır değerlerden birine sahip ise, hiçbirine sahip olmayan vakaya göre fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçme riski 5,5 kat daha fazla artmaktadır.

Vakanın başvuru kantitatif fenilalanin ≥ 172 $\mu\text{mol/L}$ ve başvuru fenilalanin/tirozin oranı $\geq 2,8$ ise iki değere de sahip olmayan vakaya göre fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçme riski 48,6 kat daha fazla artmaktadır.

Saptanan sınır değerler dışında, aynı araştırma, vakaların başvuru kantitatif fenilalanin düzeyine göre yapılan üç kategoriye göre sınıflandırıp (HHPA100-179, HHPA180-359, HHPA360-599), bu kategorilerin fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçme riski ile ilgili katsayıları belirlemek için yapılmıştır. Değerlendirmenin sonucunda, HHPA180-359 başlangıç kan fenilalanin düzeyine sahip bir vaka, HHPA100-179 başlangıç kan fenilalanin düzeyine sahip vakaya göre 6,5 kat daha fazla; HHPA360-599 başlangıç kan fenilalanin düzeyine sahip bir vaka, HHPA100-179 başlangıç kan fenilalanin düzeyine sahip vakaya göre 62,4 kat daha fazla fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçme riski bulunmaktadır.

4.2.5. Başvuru ve izleme ait genel karşılaştırmalar

İzlemde fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçerek PKU'ya dönüşen ve fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçmeyen vakaların başvuru ve izlem dönemleri fenilalanin, tirozin düzeyleri ve fenilalanin/tirozin oranları ile 2007-2011 yılları arasında Ulusal Yenidoğan Tarama Programı tarafından gönderilen ve başvurusunda Normal (fenilalanin < 120 $\mu\text{mol/L}$), HPKU ($600 \geq \text{fenilalanin} < 1200$ $\mu\text{mol/L}$) ve KPKU (fenilalanin ≥ 1200 $\mu\text{mol/L}$) tanısı alan vakaların karşılaştırılması yapılmıştır (Tablo 4-28).

İzlemde fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçen vakaların (n:24) fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranı başvuru döneminde ortalama 17. günde sırasıyla, ortalama 317 $\mu\text{mol/L}$, 78 $\mu\text{mol/L}$ ve 3,9 saptanırken en yüksek kan fenilalanin düzeyinin saptandığı ay olan ortalama 12. ayda sırasıyla, ortalama 738 $\mu\text{mol/L}$ (%133 artış), 50 $\mu\text{mol/L}$ (%36 düşüş) ve 14,5 (%272 artış)'e yükselmiş olduğu görülmektedir (Tablo 4-28).

İzlemde fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'yi hiç geçmeyen vakaların (n:233) fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranı başvuru döneminde ortalama 21. günde sırasıyla, ortalama 149 $\mu\text{mol/L}$, 92 $\mu\text{mol/L}$ ve 1,7 saptanırken en yüksek kan fenilalanin düzeyinin saptandığı ay olan ortalama 10. ayda sırasıyla, ortalama 261 $\mu\text{mol/L}$ (%75 artış), 75 $\mu\text{mol/L}$ (%19 düşüş) ve 3,6 (%112 artış)'ya yükselmiş olduğu görülmektedir. Bu grup içinde en fazla tirozin düşüşü 13. ayda 67 $\mu\text{mol/L}$ (%27 düşüş) ile saptanmıştır (Tablo 4-28).

Tablo 4-28: İzlemlerde fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçerek fenilketonüri (PKU)'ye dönüşen ve fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçmeyen vakaların başvuru ve izlem dönemleri fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) düzeyleri ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranları ortalama (Ort), standart sapma (SS), ortanca, alt ve üst sınır değerleri ile başvurusunda normal, hafif fenilketonüri (HPKU) ve klasik fenilketonüri (KPKU) tanısı alan vakaların karşılaştırılması

Tanı Grupları n		Başvuru dönemi			İzlem dönemi			Sonuç		
		Kantitatif ($\mu\text{mol/L}$)			Kantitatif ($\mu\text{mol/L}$)			Değişim %		
		Phe	Tyr	Phe/Tyr	Phe	Tyr	Phe/Tyr	Phe	Tyr	Phe/Tyr
Normal Phe ≤ 120 n:916	Ort	66	93	0,8						
	SS	26,4	38,1	0,6						
	Ortanca	63	86	0,7						
	Alt Sınır	17	13	0,1						
	Üst Sınır	119	391	6,7						
İzlemlerde Phe 600'ü geçmeyen HHPA'lar n:233	Ort	170	101	1,9	286	85	4,2			
	SS	72,7	40,4	1,0	110,4	43,4	2,6			
	Ortanca	149	92	1,7	261	75	3,6	75,2	-18,5	111,8
	Alt Sınır	57	28	0,4	102	21	0,8			
	Üst Sınır	536	347	6,1	596	266	15,7			
İzlemlerde PKU'ya dönüşen HHPA'lar n:24	Ort	294	86	4,1	790	67	14,7			
	SS	115,2	40,5	2,5	157,7	38,2	6,9			
	Ortanca	317	78	3,9	738	50	14,5	133,3	-36,0	272,3
	Alt Sınır	102	29	0,9	617	30	3,4			
	Üst Sınır	488	225	11,6	1.272	181	34,8			
Başvuruda HPKU tanısı alanlar n:43	Ort	840	75	13,6						
	SS	218,4	29,1	8,3						
	Ortanca	914	70	13,3						
	Alt Sınır	411	21	3,1						
	Üst Sınır	1.178	157	50,0						
Başvuruda KPKU tanısı alanlar n:61	Ort	1.699	69	27,1						
	SS	372,8	24,0	9,3						
	Ortanca	1.606	64	26,0						
	Alt Sınır	1.202	35	10,4						
	Üst Sınır	3.031	136	58,0						

Phe:fenilalanin, Tyr:tirozin

İzlemlerde vakaların tirozin düzeyleri ortanca değerleri genel olarak düşmüş olmakla birlikte fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçen vakaların izlemlerdeki tirozin ortanca değerleri, HPKU ve KPKU vakalarının başvuru tirozin düzeylerine göre daha düşüktür. İzlemlerde bu vakaların fenilalanin düzeyleri ortanca değerleri KPKU vaka grubunun ve fenilalanin/tirozin oranı ortanca değerleri de HPKU vaka grubunun sınırlarında yer almaktadır (Tablo 4-28).

4.2.6. Cinsiyete göre vakaların başvuru ve izlem verilerinin karşılaştırılması

Vakaların cinsiyete göre başvuru dönemi ve en yüksek fenilalanin düzeylerinin saptandığı dönemdeki veriler Tablo 4-29a'da ve istatistiksel değerlendirmesi Tablo 4-29b ve c'de gösterilmiştir.

Tablo 4-29a'da erkek ve kız cinsiyet grupları arasında, normal dağılım göstermeyen bağımsız iki grubun ortanca değerleri arasındaki farkı incelemek için kullanılan *Mann Whitney U testi* uygulanarak gruplar arası farklılık araştırılmıştır. Anlamlılık sınırı $p < 0,05$ kabul edilmiştir. *İkili grup kıyaslamasında* yalnız başvuru kantitatif tirozin düzeyi ve fenilalanin/tirozin oranı ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir (sırasıyla $p=0,013$ ve $p=0,009$). İzlemde fenilalanin düzeyinin ilk yükselme ayı ortanca 7. ayda cinsiyet grupları arasında fenilalanin düzeyleri ve fenilalanin/tirozin oranı ortanca değerleri anlamlı fark (sırasıyla $p=0,03$ ve $p=0,024$) göstermiştir.

Erkek vakalar başvuru döneminde daha yüksek tirozin düzeylerine sahip oldukları halde, izlemde daha fazla düşüş göstermiş, ortanca 10. ayda kız vakalarla tirozin düzeyleri eşitlenerek azalmaya devam etmiştir. Tirozin düzeylerinde en fazla düşüş ortanca 13. ayda, erkek vakalarda %35,3 ve kız vakalarda %23 olarak saptanmıştır. Cinsiyet grupları arasında izlemde fenilalanin düzeylerinde benzer artışlar gözlenirken fenilalanin/tirozin oranlarında en fazla artış ortanca 13. ayda, erkek vakalarda %131,3 ve kız vakalarda %111,1 olarak saptanmıştır (Tablo 4-29a).

Tirozin düzeylerinde saptanan en yüksek düşüş ve fenilalanin/tirozin oranlarında saptanan en yüksek artış, erkek grubu için saptanmış olsa da kız grubunun fenilalanin, tirozin düzeyleri ve fenilalanin/tirozin oranı değerleri izlemin tümünde erkek vaka grubundan daha yüksek seyretmektedir (Tablo 4-29a).

Tablo 4-29a: Cinsiyete göre vakaların başvuru ve izlemde (ortanca 20 ay) kantitatif fenilalanin (Phe) düzeyinin yükseldiği ve en yüksek düzeye eriştiği dönemlere ilişkin veriler ile bu verilerin istatistiksel karşılaştırılması

		Başvuru dönemi				İzlemde Phe düzeyinin ilk (1A) ve ikinci (1B) yükseldiği dönem								İzlemde en yüksek (2A) ve ikinci derece yüksek (2B) Phe düzeyinin görüldüğü dönem							
Cinsiyet n (%)		Gün	Phe (μmol/L)	Tyr (μmol/L)	Phe/Tyr	Ay _{1A}	Phe _{1A} (μmol/L)	Tyr _{1A} (μmol/L)	Phe/Tyr _{1A}	Ay _{1B}	Phe _{1B} (μmol/L)	Tyr _{1B} (μmol/L)	Phe/Tyr _{1B}	Ay _{2A}	Phe _{2A} (μmol/L)	Tyr _{2A} (μmol/L)	Phe/Tyr _{2A}	Ay _{2B}	Phe _{2B} (μmol/L)	Tyr _{2B} (μmol/L)	Phe/Tyr _{2B}
Erkek n:137 (%53,3)	Ort	21	172	105	1,8	8	278	90	4,1	14	283	75	4,5	11	310	84	4,8	11	251	81	3,7
	SS	8	71	43	1,0	7	138	41	3,7	8	141	35	3,2	8	159	44	4,0	8	109	33	2,7
	Ortanca	20	153	102	1,6	7	242	87	3,0	13	251	66	3,7	10	266	74	3,6	10	229	79	3,0
	Alt Sınır	3	77	35	0,4	0,3	102	25	0,8	0,5	75	31	0,8	0,3	102	29	0,8	0,3	75	25	0,8
	Üst Sınır	47	454	347	6,7	34	830	248	20,7	40	906	206	23,9	40	906	248	23,9	35	652	164	20,7
Kız n:120 (%46,7)	Ort	23	191	93	2,3	8	338	87	4,8	14	316	74	5,1	11	360	82	5,6	11	293	79	4,3
	SS	13	98	37	1,6	7	208	42	4,4	8	177	33	4,0	8	211	42	4,9	8	167	33	3,4
	Ortanca	21	163	87	1,8	7	278	78	3,4	13	268	67	3,8	10	293	73	3,9	10	244	73	3,3
	Alt Sınır	7	57	28	0,7	0,2	76	22	0,9	0,6	85	21	0,9	0,2	109	21	1,0	0,6	76	27	0,9
	Üst Sınır	79	536	225	11,6	28	1.272	266	34,8	40	1.256	163	24,2	31	1.272	266	34,8	40	1.256	217	24,2
Mann Whitney U testi		0,656	0,36	0,013	0,009	0,626	0,03	0,387	0,024	0,938	0,22	0,949	0,379	0,948	0,085	0,787	0,123	0,71	0,087	0,437	0,104
Erkek - Kız																					

Tablo 4-29b: Cinsiyete göre vakaların izleminde başvuru ve izlemde en yüksek fenilalanin (Phe) düzeylerinin saptandığı dönemdeki veriler arasında değişiminin istatistiksel karşılaştırılması

	Cinsiyet	
	Erkek	Kız
İşaretli sıra sayıları (Wilcoxon) testi	p değeri	
Başvuru Phe - İlk yükseliş Phe	<0,001	<0,001
Başvuru Phe - İkinci yükseliş Phe	<0,001	<0,001
Başvuru Phe - En yüksek Phe	<0,001	<0,001
Başvuru Phe - En yüksek ikinci Phe	<0,001	<0,001
Başvuru Tyr - İlk yükseliş Phe'nin Tyr'si	<0,001	0,063
Başvuru Tyr - İkinci yükseliş Phe'nin Tyr'si	<0,001	<0,001
Başvuru Tyr - En yüksek Phe'nin Tyr'si	<0,001	0,005
Başvuru Tyr - En yüksek ikinci Phe'nin Tyr'si	<0,001	0,001
Başvuru Phe/Tyr - İlk yükseliş Phe'nin Phe/Tyr'si	<0,001	<0,001
Başvuru Phe/Tyr - İkinci yükseliş Phe'nin Phe/Tyr'si	<0,001	<0,001
Başvuru Phe/Tyr - En yüksek Phe'nin Phe/Tyr'si	<0,001	<0,001
Başvuru Phe/Tyr - En yüksek ikinci Phe'nin Phe/Tyr'si	<0,001	<0,001
İlk yükseliş ayı - İkinci yükseliş ayı	<0,001	<0,001
İlk yükseliş Phe - İkinci yükseliş Phe	0,343	0,086
İlk yükseliş Phe'nin Tyr'si - İkinci yükseliş Phe'nin Tyr'si	<0,001	0,007
İlk yükseliş Phe'nin Phe/Tyr'si - İkinci yükseliş Phe'nin Phe/Tyr'si	0,019	0,103
En yüksek Phe düzeyi ayı - En yüksek ikinci Phe düzeyi ayı	0,471	0,884
En yüksek Phe - En yüksek ikinci Phe	<0,001	<0,001
En yüksek Phe'nin Tyr'si - En yüksek ikinci Phe'nin Tyr'si	0,653	0,861
En yüksek Phe'nin Phe/Tyr'si - En yüksek ikinci Phe'nin Phe/Tyr'si	<0,001	<0,001

Phe:fenilalanin, Tyr: tirozin

Tablo 4-29b’de cinsiyet gruplarının grup içi başvuru ve izlem dönemleri sonuçlarının kıyaslanmasında, normal dağılım göstermeyen bağımlı (eşleştirilmiş) grupların ortanca değerleri arasındaki farkı incelemek için kullanılan *işaretleli sıra sayıları (Wilcoxon) testi* uygulanmıştır. Anlamlılık sınırı $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

Cinsiyet gruplarının başvuru ve izlem dönemlerine ait fenilalanin, tirozin düzeyleri ve fenilalanin/tirozin oranı sonuçlarının karşılaştırmasında her iki cinsiyet grubunda da ileri derecede anlamlı fark [(erkek, başvuru ve izlem, fenilalanin düzeyi değişimlerinin tümü, $p < 0,001$; tirozin düzeyi değişimlerinin tümü, $p < 0,001$ ve fenilalanin/tirozin oranı değişimlerini tümü, $p > 0,001$), (kız, başvuru ve izlem, fenilalanin düzeyi değişimlerinin tümü, $p < 0,001$; fenilalanin/tirozin oranı değişimlerinin tümü, $p > 0,001$; başvuru tirozin – ikinci yükselme ayı tirozin, $p < 0,001$; başvuru tirozin - en yüksek fenilalanin ayı tirozin, $p = 0,005$ ve başvuru tirozin – ikinci en yüksek fenilalanin ayı tirozin, $p = 0,001$)] bulunmuştur (Tablo 4-29b).

5. TARTIŞMA

Yenidoğan Tarama ile saptanan hiperfenilalaninemi (HPA) vakaları değerlendirildiğinde, kan fenilalanin düzeyi $\geq 600(360)$ $\mu\text{mol/L}$ olan fenilketonüri (PKU) vakaları erken tedavi başlanarak sağlıklı birey olarak topluma kazanılmaktadır. Tedavi sınırına ulaşmayan, kalıcı olarak normalin üstünde seyreden Hafif HPA (HHPA) vakalarının da nadiren kan fenilalanin düzeyi yükselerek PKU'ya değişime uğrayabileceği belirtilmiştir (2, 3). HHPA vakaları izlenerek bu bireylerde değişiklik olup olmayacağı ve sağlıklı birey ile kalıtsal biyokimyasal bozukluğa sahip (fenilalanin >120 $\mu\text{mol/L}$) bireyin ayrımının hangi eşik değere göre kabul edileceği bu çalışmanın amacını oluşturmaktadır.

HHPA vakalarını yönetebilecek bir kılavuz geliştirebilmek amacıyla; T.C. Sağlık Bakanlığı “Ulusal Yenidoğan Tarama Programı” kapsamında 2007-2011 yılları arasında fenilketonüri (PKU) şüphesiyle sevk edilen vakalardan (n:2264) (Tablo 4-5) araştırmaya dahil edilme kurallarına uyan HHPA vakaları (n:257) çalışmaya alınmıştır. Erkek (n:137) ve kız (n:120) HHPA vakaları, ortalama 20 ay (ort $\pm$ SS 20 $\pm$ 8 ay) boyunca izlenerek kan fenilalanin düzeylerindeki değişim değerlendirilmiştir. PKU'ya değişen vakalar geriye dönük incelenerek başvuru fenilalanin, tirozin düzeyleri ve fenilalanin/tirozin oranlarının HHPA vakalarının yönetimindeki yeri değerlendirilmiştir.

“Ulusal Yenidoğan Fenilketonüri Tarama Programı” çerçevesinde sevk edilen vakaların değerlendirilmesi. En yüksek sayıda vaka başvurusu Marmara Bölgesi'nde yer alan 5 ilden, sırasıyla İstanbul %63,5 olmak üzere, Kocaeli, Bursa, Sakarya ve Tekirdağ'dan gerçekleşmiştir. Bu illerin toplamı, tüm başvuruların %85,4'ünü kapsamaktadır (Ek Tablo 1). Başvuruların %5,1'i Karadeniz Bölgesi'nden Ordu, Giresun ve Trabzon illeri başta olmak üzere yapılmıştır. Doğu ve Güneydoğu illerinden yapılan başvuruların oranı %2,8 olmuştur (Tablo 4-1).

Genişletilmiş Yenidoğan Tarama Programı'nda; vakaların erken tanı konularak yaşamın ilk haftasında tedavinin başlanması önerilmektedir (76, 77, 78). Sevk edilen vakaların başvuru günü incelendiğinde, 2007 yılında ort $\pm$ SS 70 $\pm$ 55 gün (ortalama 57 gün)'den 2011 yılında ancak ort $\pm$ SS 44 $\pm$ 58 gün (ortalama 23 gün)'e (Tablo 4-2); PKU tanısı alan vakaların başvuru günü incelendiğinde ise, 2007 yılında ort $\pm$ SS 66 $\pm$ 49 gün

(ortanca 58 gün)'den 2011 yılında ancak $\text{ort} \pm \text{SS } 21 \pm 12$ gün (ortanca 18 gün)'e düşmüştür (Tablo 4-4).

Kuru kan fenilalanin ve tirozin tayin yöntemlerinin karşılaştırılması. Tandem-MS yöntemi ile tek bir kan örneğinden amino asitler ve asil karnitinler dahil olmak üzere çok sayıda metabolitin ölçümünün eş zamanlı yapılabilmesi nedeniyle başvuru yapan her yenidoğana “Genişletilmiş Yenidoğan Taraması” olanağı sağlanarak, diğer metabolik hastalıklara sahip 8 vaka tespit edilmiştir (Tablo 4-5) (24, 25, 26). Fenilalanin, tirozin düzeyi ve fenilalanin/tirozin oranı hem Tandem-MS hem de HPLC ile kantitatif değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak sonuçlar arasında anlamlı fark ortaya çıkmaktadır (Tablo 4-6b, 7b, 8b, 9b). Kaynaklar değerlendirildiğinde, vakaların kuru kan fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranı sonuçlarını iki yöntem ile inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. İnceleme süresinin kısalığı ve kantitatif değerlendirme özelliği nedeniyle tanı ve izlemde HPLC ile fenilalanin tayin yöntemi tercih edilmiştir.

BH₄ yükleme testi ile BH₄ Eksikliği ve BH₄ Yanıtlı fenilketonüri vakalarına yaklaşım. HPA başvuru tanı grupları içinde fenilalanin düzeyi arttıkça, BH₄ yükleme testinde 24. saat sonunda fenilalanin düzeyindeki azalma yüzdesi düşmektedir (33). BH₄ yükleme testi, BH₄ Eksikliği vakalarında en yüksektir [PTPS (n:6) $\text{ort} \pm \text{SS } \%96 \pm 2$ ve DHPR (n:5) $\text{ort} \pm \text{SS } \%87 \pm 10$]. 24. saat sonunda fenilalanin düzeyindeki azalma yüzdesi HHPA vakalarında (n:59) $\text{ort} \pm \text{SS } \%61 \pm 18$, HPKU'da (n:68) $\text{ort} \pm \text{SS } \%25 \pm 30$ ve KPKU'da (n:97) $\text{ort} \pm \text{SS } \%4 \pm 24$ saptanmıştır (Tablo 4-14a). BH₄ eksikliği dışındaki HHPA ve PKU vakalarının yanıtlılık oranı $\%43,8$ 'dir (Tablo 4-14c). Bu sonuçlar, Blau (33) tarafından bildirilmiş çalışmalar ile uyumludur. BH₄ Eksikliği vakalarında ise 24. saat sonunda fenilalanin düzeyindeki azalma oranı, başlangıç fenilalanin düzeyinden bağımsızdır. Kaynaklar incelendiğinde bunu tanımlayan bir araştırmaya rastlanmamıştır.

BH₄ Eksikliği vakaları, tüm HPA vakaları içinde BH₄ yanıtlılık düzeyi en yüksek vaka grubunu oluşturmaktadır. BH₄ enzim düzeyi ve idrar neopterin ve biopterin metabolitlerinin değerlendirme sürecinde BH₄ yükleme testi 4. saat yanıtlılık yüzdesi BH₄ Eksikliği tanısı için yol göstermektedir. 4. saatte $\%70-93$ 'lük azalma öncelikle BH₄ Eksikliğini özellikle PTPS'yi düşündürmelidir (Tablo 4-14b).

BH₄ yanıtı vakaların 24. saat fenilalanin düzeyindeki düşüş ($\geq$ %30) değerleri; HHPA vakalarında (n:55) ort $\pm$ SS %64 $\pm$ 13,9, HPKU vakalarında (n:32) ort $\pm$ SS %52 $\pm$ 15,6 ve KPKU vakalarında (n:11) ort $\pm$ SS %45 $\pm$ 9,1 olarak bulunmuştur (Tablo 4-14b).

BH₄ Eksikliği vakalarına ait genel değerlendirmeler. BH₄ Eksikliği bütün HPA'ların %1-2'sini oluşturmaktadır. Dünyada bilinen en yüksek sıklık Suudi Arabistan'a aittir ve tüm HPA'ların %66'sı olarak bildirilmiştir (79). 1987-2006 yılları arasında İstanbul ili yenidoğan tarama programı kapsamında tespit edilen BH₄ Eksikliği sıklığı 1: 78.850'dir (8). Ankara, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi çalışmasında ise tüm HPA'ların %15'i olarak bildirilmiştir (80). Bu çalışma süresince HPA tanısı alan vakaların (n:846) %1,9 (n:16)'u BH₄ Eksikliği tanısı almıştır.

Bu çalışmada, BH₄ eksikliği vakaları kan fenilalanin düzeyine (45 μ mol/L-1630 μ mol/L) göre değerlendirildiğinde %34'ü KPKU (n:6), %31'i HPKU (n:5), %25'i HHPA (n:4) ve %6'sı Normal (n:1) vakalardan saptanmıştır (Tablo 4-15a).

BH₄ eksikliği vakalarının yönetimi, biyolojik amin eksikliğine bağlı ağır nörolojik tablolarla seyrettiğinden PKU vakasına göre daha güç olmaktadır. Ancak tedavi edilebilir bir hastalık olduğundan kan fenilalanin düzeyi $\geq$ 120 μ mol/L üzerinde olan her yenidoğana BH₄ eksikliği ayırıcı tanısı yapılmalıdır (79, 81, 82). Yenidoğan PKU taraması kapsamında bu vakaların tespitinin yapılabilmesi için gerekli düzenlemelere acil ihtiyaç duyulmaktadır.

Ailede kardeş veya akraba olma durumu. Aynı aileden dünyaya gelen PKU vaka sayısı önem taşımaktadır. 29 ailenin ikinci PKU çocuğu, 22 ailenin ikinci HHPA çocuğu dünyaya gelmiştir (Tablo 4-16). Bu ailelerden 5'i ikinci çocukları vasıtasıyla ilk çocuklarının PKU olduğunu öğrenmişlerdir. Vakaların üçü ağır zihinsel engelli, ikisi ilköğretim okulu öğrencisidir.

Yenidoğan tarama ile saptanan ve araştırma grubuna alınan hafif hiperfenilalaninemi vakalarının değerlendirilmesi Bu çalışmada, başvuru fenilalanin düzeyi $<600 \mu\text{mol/L}$ olan ancak izlemde $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ düzeyini geçen vakalar nedeniyle; normal ile hiperfenilalaninemi (HPA) ayırıcı sınır değeri $<120 \mu\text{mol/L}$ 'den $<100 \mu\text{mol/L}$ 'ye düşürülerek ve fenilalanin/tirozin oranı $\geq 1,2$ sınıflandırmaya katılarak Sağlık Bakanlığı tarafından gönderilen (n:257) ve yalnız anne sütü kullanan hafif hiperfenilalaninemi (HHPA) vakalarından fenilalanin düzeyi tedavi düzeyine yükselen vakaların değişimleri incelenmiştir.

Vakaların (n:257) fenilalanin, tirozin, fenilalanin/tirozin oranı başvuru dönemi ortanca 20. günde, sırasıyla $157 \mu\text{mol/L}$, $91 \mu\text{mol/L}$ ve 1,7 saptanmıştır (Tablo 4-17a). Vakaların izleminde; başvuru tanı grupları, cinsiyet ve “izlemde kan fenilalanin düzeyinin $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ 'yi geçme durumu”na göre fenilalanin yükselme aylarında alt gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4-17a ve b, 18a ve b, 20a ve b). İzlemde fenilalanin düzeyinin ilk yükseldiği dönem ortanca 7 ay (ort $\pm$ SS 8 $\pm$ 7 ay) ve ikinci yükseldiği dönem ise ortanca 13 ay (ort $\pm$ SS 14 $\pm$ 8 ay) olarak saptanmıştır. İzlemde en yüksek kan fenilalanin düzeyine ortanca 10 ay (ort $\pm$ SS 11 $\pm$ 8 ay)'da (n:257) fenilalanin ortanca $286 \mu\text{mol/L}$ (%82 artış), tirozin ortanca $73 \mu\text{mol/L}$ ve fenilalanin/tirozin oranı 3,8 (%124 artış) saptanmıştır. Tirozin düzeyleri en düşük ortanca 13. ayda ortanca $66 \mu\text{mol/L}$ (%28 düşüş) ile seyretmiştir (Tablo 4-17a ve b). Bu çalışmada; vakalar izlemde fenilalanin $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ değerini geçmedikleri halde, kan fenilalanin ve fenilalanin/tirozin oranının arttığı ve tirozin düzeyinin düştüğü gösterilmiştir. Artış, en belirgin fenilalanin/tirozin oranında saptanmıştır.

Cinsiyete göre vakaların fenilalanin düzeylerinde farklılık değerlendirildiğinde, ergen erkeklerin fenilalanin düzeyleri daha yüksek belirlenmiştir (38) Yenidoğan ve/veya sütçocukluğu dönemlerine ait farklılık gösteren kaynaklar bulunamamıştır. Bu çalışmada, ortanca 20. güne ait verilerde kızlarda anlamlı tirozin düzeyi düşüklüğü (p=0,013) ve fenilalanin/tirozin oranı yüksekliği (p=0,009) saptanmıştır. İzlemlerinde cinsiyet grupları arasındaki fark, 10. aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan bir farkla azalarak benzer sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 4-29a ve b).

HHPA'dan PKU'ya değişim (kan fenilalanin düzeyinin $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ geçme durumu) Tedavi sınırına ulaşmayan, kalıcı olarak normalin üstünde seyreden HHPA vakalarının da nadiren değişime uğrayabileceği belirtilmiştir (2, 3). Bu nedenle, yenidoğan taraması ile HHPA olarak saptanan her vakanın en az bir yıl boyunca takip edilerek konumunda herhangi bir değişiklik olup olmadığına dikkat edilmesi önerilmektedir (1). Başvuru üç tanı grubuna ayrılan vakalar (Tablo 3-2), ortalanca 20 ay (ort $\pm$ SS 20 $\pm$ 8 ay) izlem sonucunda her grupta tedavi düzeyine ulaşan ve PKU'ya değişen vakalar belirlenmiştir. Başvuru tanı gruplarındaki en yüksek fenilalanin değerleri; 'HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq 1,2$ ' grubunda, 894 $\mu\text{mol/L}$; HHPA180-359 grubunda, 1272 $\mu\text{mol/L}$ ve HHPA360-599 grubunda, 1027 $\mu\text{mol/L}$ 'dir (Tablo 4-18a). Çalışmamız, bir yılın altında izlem yapılmasının vakanın gerçek durumunu yansıtmak için yetersiz kalacağını doğrulamıştır.

Bu çalışmada, izlemde vakaların kan fenilalanin $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ değerini *bir kez ya da iki kez geçme* durumuna göre yapılan karşılaştırmalarda gruplar arası istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Başvuru tanı grupları değerlendirildiğinde; izlemde fenilalanin $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ değerini geçen, 'HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq 1,2$ ' grubundan %2,5 (n:4), HHPA180-359 grubundan %14,3 (n:12), HHPA360-599 grubundan %61,5 (n:8) olmak üzere toplam %9,3 (n:24) PKU tedavi düzeyine ulaşmış bulunmaktadır (Tablo 4-19). Bu vakaların fenilalanin $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ düzeyine ikinci kere yükselmesini beklemeden uygun beslenme tedavisine geçilebileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu durum, vaka ve ailesinin tedaviye uyum problemlerini azaltacaktır.

Anne sütü olarak PKU tedavi sınırını (fenilalanin $\geq 600 \mu\text{mol/L}$) geçen vakaların (n:24) fenilalanin, tirozin, fenilalanin/tirozin oranı başvuru dönemi ortalanca 17. günde, sırasıyla 317 $\mu\text{mol/L}$, 78 $\mu\text{mol/L}$ ve 3,9 saptanırken; izlemde ortalanca 12. ayda sırasıyla 738 $\mu\text{mol/L}$ (%134 artış), 50 $\mu\text{mol/L}$ (%36 düşüş) ve 14,5 (%272 artış) saptanmıştır (Tablo 4-27a ve 4-28). Artış, en belirgin fenilalanin/tirozin oranındadır. İzlemde fenilalanin $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ değerini hiç geçmeyen vakalardaki fenilalanin/tirozin oranı artışı %112 bulunmuştur. Kaynaklar incelendiğinde PKU tedavi sınırını geçen vakaların değişim özelliklerini inceleyen araştırmalara rastlanmamıştır.

Vakaların izlemde kan fenilalanin düzeylerinin tümünün ortalamasına göre yapılan son tanı gruplandırmaları, değişimlerin gözlenmesinde ayırt edici bir kriter

olmamıştır. Tedavi sınırını geçen 24 vakanın bütün kanlarının fenilalanin ortalaması açısından %70,8'i (n:17) HPA180-359 son tanı grubundadır (Tablo 4-23).

Vakaların izlemdeki en yüksek fenilalanin düzeyi, PKU tedavi sınırına yükselmediği halde, başvuru tanı grubunda değişim yaratacak yükselişler görülmüştür. 'HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq$ 1,2' grubundaki vakaların (n:160) %72,5'u (n:116), HHPA180-359 grubundaki vakaların (n:84) %36,9'u (n:31) olmak üzere toplam vakaların (n:257) %57,2'si (n:147) en az bir üst tanı grubuna geçtiği görülmektedir (Tablo 4-22). Özellikle izlemde değişim gösteren kız vakaların takibi önem taşımaktadır. Konsepsiyondan itibaren kan fenilalanin düzeyi normalin üzerinde (>120 $\mu\text{mol/L}$) olan vakalarda fenilalanin teratojen etki göstererek spontan düşük, düşük doğum tartısı ($<2500\text{g}$), zihinsel engellilik, mikrosefali, doğumsal kalp hastalığına yol açarak "Maternal HPA/PKU Çocuğu"na neden olmaktadır (5). Bu nedenle, fenilalanin düzeyleri PKU tedavi sınırına (fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$) yükselmese bile kendi gebeliklerindeki maternal etki açısından ailelere genetik danışmanlık verilmesi ve yıllık muayenelerinin yapılarak iletişimin koparılmasında önem taşımaktadır.

Fenilketonüri tedavi sınır değeri fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ 'ye düşürüldüğünde tedavi sınırına değişim durumu PKU tedavi sınır değeri ülkelere göre farklılık gösterebilmektedir. Fenilalanin 360 $\mu\text{mol/L}$ düzeyi ile beslenme tedavisi başlanabilmektedir (37). Bu nedenle çalışmamızda, PKU tedavi sınır değeri fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ 'ye düşürüldüğünde vakaların PKU'ya değişim durumu incelenmiştir. Vakaların izleminde kan fenilalanin düzeylerinin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ 'i bir kez ya da iki kez geçme durumu değerlendirildiğinde, gruplar arası başvuru ve izlemde kantitatif fenilalanin düzeyinin yükseldiği ve en yüksek düzeye eriştiği dönemdeki veriler istatistiksel olarak anlamlı fark göstermesi nedeniyle ayrı gruplar olarak kabul edilmiştir (Tablo 4-25a ve b, 4-26a ve b). Bu açıdan PKU tedavi karar değeri fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ düşürüldüğünde, vakanın izlemde bir kere fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ düzeyine ulaşması PKU tedavisine geçilmesi açısından yeterli bulunmamıştır.

Başvuru tanı grupları değerlendirildiğinde; 'HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq 1,2$ ' grubundan %7 (n:11), HHPA180-359 grubundan %36 (n:30), HHPA360-599 grubundan %85 (n:11) olmak üzere toplam %20 (n:52) vaka izlemde fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini en az iki kez geçerek PKU tedavi sınırına ulaşmış olacaktır (Tablo 4-24).

Çalışmamızda bir vakanın (M.A.S) başvuru fenilalanin düzeyi 37. günde 101 $\mu\text{mol/L}$ ve fenilalanin/tirozin oranı 1,1 değerinde olup kan fenilalanin düzeyinin ilk yükselişi 12. ayda, ikinci yükselişi 29. ayda saptanarak PKU tedavi sınırına (fenilalanin $\geq 360 \mu\text{mol/L}$) değişmiştir.

HHPA'dan PKU'ya değişim gösteren vakalar (n:24) Yenidoğan taramasında HPA alt sınır değeri 120 $\mu\text{mol/L}$ olarak tarif edilmiştir (41, 42). Fenilalanin/tirozin oranının, fenilalaninin tek başına kullanımından daha fazla taramanın hassasiyetini artırdığı ve PKU ile normal vakaların ayırımında önemli bir kriter olduğu belirtilmiştir (25, 26, 52, 53, 54). Chase ve ark (25, 26), fenilalanin için 180 $\mu\text{mol/L}$ ve fenilalanin/tirozin oranı için 2,5 değeri alt sınır olarak önermişlerdir. 1998-2001 yılları arasında 250,000 yenidoğanda PKU ve diğer metabolik hastalıkların ayırıcı tanısı için yapılan araştırmada sınır değer olarak fenilalanin 150 $\mu\text{mol/L}$ ve fenilalanin/tirozin oranı için 1,7 değeri kabul edilmiştir (58). Fenilalanin/tirozin oranı için Levy ve ark. (52) $<1,2$; Chace ve ark, (25) $<2,5$ sınır değer olarak önermektedir. Reilly ve ark. (53), yenidoğan taramada fenilalanin/tirozin oranının PKU vakaları için 1,93, HHPA vakaları için 0,91 olarak kullanılması halinde tüm vakaların tespit edebileceğini bildirmişlerdir.

İzleminde PKU tedavi sınırına yükselen iki vakanın bildirildiği iki çalışmada; bu vakaların başvuru fenilalanin ve fenilalanin/tirozin için kabul edilen sınır değerler ile HPKU olarak tespit edilemediği bildirilmiştir. Reilly ve ark. (53), yenidoğan taramasında fenilalanin 370 $\mu\text{mol/L}$ ve fenilalanin/tirozin oranı 1,2 ile HHPA tanısı alan ve altıncı ayda tedavi sınırına yükselen vakayı fenilalanin/tirozin 1,93 oranı ile tespit edemediklerini bildirmiş ve oranının daha düşük kullanılmasını önermişlerdir. Marsden ve Levy (73), ise izlemde PKU'ya değişen, başvuru fenilalanin 200 $\mu\text{mol/L}$ ve fenilalanin/tirozin oranı 1,2 olan HHPA vakasının, çalışmalarında kabul edilen fenilalanin/tirozin 1,5 oranı ile saptayamadıklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda anne sütü kullanarak (ortanca 14 ay (ort $\pm$ SS 16 $\pm$ 8; [4–36])), izlenmiş HHPA grubundan PKU'ya değişim gösteren vakaların (n:24); başvuru fenilalanin değerleri ve fenilalanin/tirozin oranları, sırasıyla 102 - 488 $\mu\text{mol/L}$ ve 0,9 - 11,6 gibi geniş bir dağılım gösterilmektedir (Tablo 4-27a). Fenilalanin ve fenilalanin/tirozin oranı ile ilgili araştırmaların yapıldığı kaynaklarda vakaların beslenme şekline ait bilgi bulunmamaktadır. Buna ek olarak çalışma bulgularına göre

çeşitli kaynaklarda bildirilen HPA alt sınır değerinden daha düşük fenilalanin düzeyi ve fenilalanin/tirozin düzeyine sahip vakaların PKU tedavi sınırına ulaşabildiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda başvuru fenilalanin düzeyi 17. günde 102 $\mu\text{mol/L}$ ve fenilalanin/tirozin oranı 0,9 değerine sahip vaka (V01) 20 ay sonunda PKU tedavi sınırını (fenilalanin $\geq 600 \mu\text{mol/L}$) geçmiştir (Ek Tablo 2b). Benzer şekilde, başvuru fenilalanin düzeyi 14. günde 109 $\mu\text{mol/L}$ ve fenilalanin/tirozin oranı 1,1 değerine sahip diğer bir vaka (V11) 9 ay sonunda PKU tedavisine başlamıştır (Ek Tablo 2b). Bu örnek vakalar gibi izlemde PKU tedavi sınırını geçen vakaların atlanmaması için HPA sınır değerinin düşürülmesi ve fenilalanin/tirozin oranının kullanılması gerekmektedir. Araştırma kriterlerini karşılamadığı için 257 vakaya dahil edilmeyen ve izleminde fenilalanin $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ düzeyine yükselen bir vaka (B.T.) da, başvuru fenilalanin/tirozin oranı 2,9 değeri (başvuru fenilalanin düzeyi 73 $\mu\text{mol/L}$) ile izlenmeye başlanmıştır. İzlem kararı için yalnız fenilalanin düzeyi yeterli bulunmuş olsaydı vaka normal tanımlanıp izlenmeyecek ve fenilketonüriye dönüştüğü ancak bulgular geliştikten sonra farkedilmiş olacaktı. Benzer durum, BH_4 Eksikliği vakaları için de geçerli olabilmekte, hatta kimi durumlarda fenilalanin yüksekliği hiç saptanamayabilmektedir (6). Başvuru kan fenilalanin değeri normal (45 $\mu\text{mol/L}$), fenilalanin/tirozin oranı (1,3) ile kontrole çağrılan ancak gelmeyen bir geç tanı PTPS vakası (B.S.), yenidoğan kardeşi nedeniyle ailenin polikliniğe başvurusunda klinik bulguları ilerlemiş olarak bulunmuş ve kardeşi ile birlikte BH_4 Eksikliği tanısı almıştır. Kan alınma günü üç aydan fazla olmasına rağmen fenilalanin değeri yükselmeyen bu vakanın tespiti fenilalanin/tirozin oranı ile mümkün olmuştur (Tablo 4-15a). Çalışmamız, bu vakaların saptanabilmesi için fenilalanin/tirozin oranının kullanılması gerekliliğini göstermektedir. İzleme alınan her vakanın potansiyel bir PKU adayı olduğunu kabul edip vakaya özgü yakın izlem yapılması gerekmektedir.

HHPA'dan PKU'ya değişim gösteren 24 vaka, geriye dönük başvuru tanı gruplarına göre incelendiğinde, gruplar arası fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranı ortanca değerleri değişimlerinin, fenilalanin $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ düzeyini geçmeyen (ve izlemde fenilalanin düzeyi düşme göstermeyen) vakaların (n:212) başvuru tanı gruplarının değerlerine göre farklılıkları Tablo 5-1'de gösterilmiştir.

Tablo 5-1: İzlemede fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçerek fenilketonüri (PKU)'ye dönüşen (n:24) ve fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyini geçmeyen vakaların (n:212) başvuru ve izlem dönemleri fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) düzeyleri ve fenilalanin/tirozin (Phe/Tyr) oranları değişim yüzdeleri

İzlemede PKU'ya dönüşen HHPA'lar	İzlemede 12. ay değişim (%)			İzlemede Phe 600 $\mu\text{mol/L}$ 'yi geçmeyen HHPA'lar	İzlemede 11. ay değişim (%)		
	Phe (artış)	Tyr (azalma)	Phe/Tyr (artış)		Phe (artış)	Tyr (azalma)	Phe/Tyr (artış)
HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq 1,2$ n:4	453	43	683	HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq 1,2$ n:149	77	21	127
HHPA180-359 n:12	204	43	437	HHPA180-359 n:61	68	29	105
HHPA360-599 n:8	75	4	115	HHPA360-599 n:2	22	28	81
Toplam n:24	133	36	272	Toplam HHPA n:212	85	22	133

Başlangıca göre değerlendirildiğinde, izlemede en yüksek kan fenilalanin düzeyine ulaştığı ortanca 12. ayda, başvuru tanı gruplarına ayrılmış vakalar arasında fenilalanin/tirozin oranında 'HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq 1,2$ ' grubunda (%683) en çok artış gözlenmiştir. Fenilalanin/tirozin oranı vakaların izleminde değişimi en belirgin gösteren değer olmuştur.

PKU'ya değişen vakaların (n:24) izleminde görülen en yüksek fenilalanin düzeyi $\text{ort} \pm \text{SS}$ 790 $\pm$ 158 $\mu\text{mol/L}$ (ortanca 738; [617–1272]) (%133 artış) ve en yüksek ikinci fenilalanin düzeyi $\text{ort} \pm \text{SS}$ 565 $\pm$ 182 $\mu\text{mol/L}$ (ortanca 59; [295–1256] değerlerine yükselerek KPKU vakalarının başvuru fenilalanin düzeyi aralığında yer almıştır (Tablo 4-20a).

Farklı yaş grupları için bildirilen tirozin düzeyine ait normal alt sınır 43 $\mu\text{mol/L}$ olarak bildirilmiştir (36-40). PKU tedavi sınırını (fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$) geçen vakaların (n:24) başvuru tirozin ortanca 78 $\mu\text{mol/L}$ ($\text{ort} \pm \text{SS}$ 86 $\pm$ 41) düzeyi, izlemede ortanca 50 $\mu\text{mol/L}$ ($\text{ort} \pm \text{SS}$ 67 $\pm$ 38)'ye düşerek (%36 düşüş) normal sınırlar içinde kaldığı görülmüş olmakla birlikte; başvurusunda HPKU tanısı alan vakaların (n:43) başvuru tirozin ortanca 70 $\mu\text{mol/L}$ düzeyinden ve KPKU tanısı alan vakaların (n:61) başvuru tirozin ortanca 64 $\mu\text{mol/L}$ düzeyinden de daha çok düştüğü tespit edilmiştir (Tablo 4-28).

PKU tedavi sınırını (fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$) geçen vakaların (n:24) başvuru fenilalanin/tirozin oranı ortanca 3,9 ($\text{ort} \pm \text{SS}$ 4,1 $\pm$ 2,5) değeri, izlemede ortanca 14,5 ($\text{ort} \pm \text{SS}$ 14,7 $\pm$ 6,9) (%272 artış) seviyelerine yükselmiştir. Bu grup, HPKU ve KPKU vakalarının fenilalanin/tirozin oranları ile karşılaştırıldığında; başvurusunda HPKU

tanısı alan vakaların (n:43) başvuru fenilalanin/tirozin oranının ortanca 13,3 değerini geçtiği, ancak başvurusunda KPKU tanısı alan vakaların (n:61) başvuru fenilalanin/tirozin oranı olan ortanca 26 düzeyini aşmadığı tespit edilmiştir (Tablo 4-28).

HHPA'dan PKU'ya dönüşen vakalarının BH₄ yanıtılık sonuçları HHPA'dan PKU'ya değişen vakalarının BH₄ yanıtılık sonuçları (n:13) ort±SS %67±13 yanıtılı (ortanca %66; [46–84]) olduğu saptanmıştır. Vakaların, cinsiyet, başvuru tanı ve fenilalanin≥600 µmol/L düzeyini bir/iki kez geçme grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Yanıtılık yüzdesi, HHPA vaka grubunun yanıtılığında (ort±SS %64±14), HPKU vaka grubunun yanıtılığında (ort±SS %52±16) saptanmıştır (Tablo 4-14b) İzlemde fenilalanin≥600 µmol/L düzeyini geçmeyen vakaların yanıtılığında (n:7) ort±SS %65±16 yanıtılı (ortanca %64; alt ve üst sınır [34–84]) düzeyinde olup fenilalanin≥600 µmol/L düzeyini geçip geçmemenin yanıtılığında etkilemediği gösterilmiştir.

HHPA'dan PKU'ya dönüşen vakaların başvuru döneminde saptanabilmesi için fenilalanin ve fenilalanin/tirozin sınır değerlerin belirlenmesi: ROC eğrisi (İşlem Karakteristik Eğrisi) Vakaların izleminde kan fenilalanin≥600 µmol/L düzeyini geçip geçmemesi kriteri kullanılarak aynı vakaların başvuru kantitatif fenilalanin ve başvuru fenilalanin/tirozin oranı değerlendirilerek, sağlam/hasta olma sınır değeri saptanmaya çalışılmıştır. ROC incelemesi sonucunda, vakaların başvuru kantitatif fenilalanin düzeyi için sınır değeri 172 µmol/L (özellik %64, duyarlılık %91,7) ve başvuru fenilalanin/tirozin oranı için sınır değeri 2,8 (özellik %86,7, duyarlılık %70,8) olarak saptanmıştır.

Vakaların saptanan sınır değerlerinden birine sahip olması, iki kriteri de sağlamayan vakalara göre fenilalanin≥600 µmol/L düzeyini geçme riski 5,5 kat; ikisine de sahip olmaları, iki kriteri de sağlamayan vakalara göre fenilalanin≥600 µmol/L düzeyini geçme riskini 48,6 kat arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır.

Vakaların başvuru tanı gruplarına göre kategoriler oluşturulduğunda ise fenilalanin≥600 µmol/L düzeyini geçme riski; HHPA180-359 tanı grubuna ait olan bir vaka, HHPA100-179 grubuna ait olan vakaya göre 6,5 kat; HHPA360-599 tanı grubuna

ait olan bir vaka, HHPA100-179 başlangıç grubuna ait olan vakaya göre 62,4 kat artmaktadır.

Risk katsayıları gruplar arası farkları göstermekle birlikte, HHPA vakalarının izlemlerinde bireysel yaklaşımların yapılması, her vakanın ortak protokol kapsamında düzenli izlenmesi gerekmektedir.

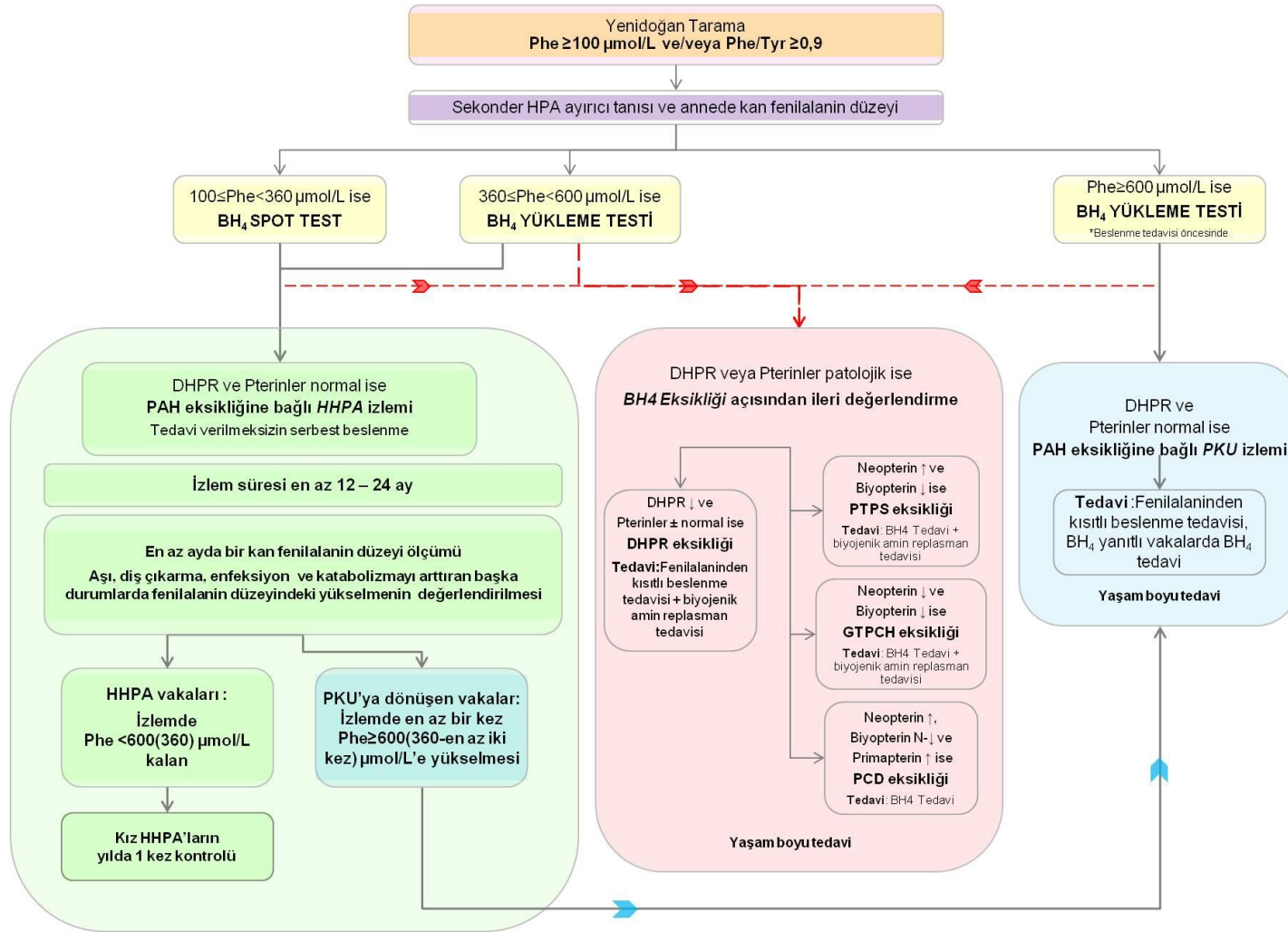
Kan fenilalanin düzeyinin en yüksek saptandığı aylar, yenidoğan/sütçocuğu döneminde dış çıkarma, aşı ve enfeksiyon gibi katabolik süreçlerin arttığı ve anne sütüne ek olarak tamamlayıcı besinlere (ek gıdalara) geçiş dönemi olarak bilinmektedir. Çalışmamızda vakaların HHPA'dan PKU'ya değişimlerini; anne sütü kullanımı, tamamlayıcı beslenme dönemindeki protein artışı ve ikinci altı ayda yaşanan katabolik süreçlerden bağımsız olarak enzimin etkinliğindeki azalma sonucu geliştiğini düşünmekteyiz. Bu amaçla kanıta dayalı ileri çalışmalar gerekmektedir.

Sonuç olarak, başvuru fenilalanin düzeyi 100-600 $\mu\text{mol/L}$ ve/veya fenilalanin/tirozin $\geq 1,2$ olan bir vakanın, ortanca 20 ay (ort $\pm$ SS 20 $\pm$ 8; [1,2–47]) izlem süresi içinde, ayda en az bir kere kan fenilalanin düzeyi ölçümü yapılarak izlendiğinde; %9,3'ünde (n:24) fenilalanin düzeyi ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ seviyesini (%20,2'sinde (n:52) 360 $\mu\text{mol/L}$ 'yi geçtiği gösterilmiştir. Tedavi sınırı 360 $\mu\text{mol/L}$ kabul edilmiş olsaydı saptanmış 52 vaka, çalışmamızda üç yıl boyunca tespit edilen HPKU sayısı kadar yüksek olduğu değerlendirilmelidir. Kaynaklar, HHPA'dan PKU'ya değişiminin nadir olduğunu bildirmektedir (1). Akraba evliliklerinin yoğun yaşandığı ve PKU sıklığının yüksek (1:6570) olduğu ülkemizde; her 100 HHPA'dan 10 PKU vakası çıktığını gösterdiğimiz çalışmamız, bu vaka grubunun izlemine dikkat edilmesi gerektiğini ortaya çıkarmaktadır (8).

Araştırmamız sonucunda;

1. Yenidoğan taramasında HPA alt sınır değerinin fenilalanin 100 $\mu\text{mol/L}$ ve/veya fenilalanin/tirozin oranı 0,9 olarak kabul edilmesi gerektiği,
2. BH₄ Eksikliği vakalarının başvuru kan fenilalanin düzeyi geniş bir aralıkta saptanabileceği (45-1630 $\mu\text{mol/L}$),
3. PTPS vakalarının BH₄ yükleme testi 4. saat sonundaki fenilalanin düzeyi düşme yüzdesi (>%70) ile tespit edilebildiği,

4. Vakaların en az 12-24 ay boyunca izlenmesi ve bu süre içinde kan fenilalanin yüksekliğine göre en az ayda bir kan örneği gönderimi yapması gerektiği,
5. İzlenen vakaların 6. ay tamamlayıcı beslenme konusunda, ayrıca aşı, diş çıkarma, enfeksiyon vb. katabolik süreçlerin arttığı dönemlerdeki fenilalanin düzeyi yükseklikleri ve bu dönemde ek kan örneği getirilmesinin önemi hakkında bilgilendirilmesi gerektiği,
6. Vakanın izlemde bir kez fenilalanin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyine ulaşması, PKU tedavisine geçilmesi için yeterli olduğu (tedavi sınırı fenilalanin ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ kabul edildiğinde en az iki kez),
7. Başvuru tanı gruplarının tümünden ('HHPA100-179 ve/veya Phe/Tyr $\geq 1,2$ ', HHPA180-360 ve HHPA360-599) PKU'ya değişen vakaların çıkabileceği ,
8. Vakaların %9,3'ünde (n:24) fenilalanin düzeyi ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ seviyesini (%20,2'sinde (n:52) 360 $\mu\text{mol/L}$ 'ye) ulaşarak PKU tedavi sınırını geçtiği ,
9. Vakaya özgü izlemin yapılması gerektiği,
10. HHPA'dan PKU'ya değişen vakalarının başvuru fenilalanin düzeylerinin %133'lük artış (üst sınır %453), tirozin düzeylerinin %36'luk bir azalma (üst sınır %43) ve başvuru fenilalanin/tirozin değerlerinin %272'lik bir artışla (üst sınır %683) PKU vakalarının değerlerine ulaştığı,
11. Başvuru fenilalanin düzeyi için 172 $\mu\text{mol/L}$ 'ün (özelliklik %64, duyarlılık %91,7) ve fenilalanin/tirozin için 2,8 değerinin (özelliklik %86,7, duyarlılık %70,8), HHPA'dan PKU'ya değişen vakaları önceden tahmin etmek için yol gösterici olabileceği sonuçlarına ulaşılmıştır. Bu veriler ışığında Yenidoğan Tarama ile saptanan HPA vakaları için yeni bir kılavuz önerilmiştir (Şekil 5-1)



Şekil 5-1:Hiperfenilalaninemi vakalarının yönetim kılavuzu

KAYNAKLAR

- 1- Donlon, K., Levy, H. ve Scriver, C.R. (2007). Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. İçinde Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle, D., Childs, B. and Kinzler, K.W. (Ed), *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New York:1-150.
- 2- Berlin, C.M. Jr, Levy, H.L. ve Hanley, W.B. (1995). Delayed increase in blood phenylalanine concentration in phenylketonuric children initially classified as mild hyperphenylalaninemia. *Screening*. 4:35.
- 3- Weglage J., van Teefelen-Heithoff A., Zschocke J., Zass R, Marquardt T. ve Koch H.G. (1998). Delayed onset of phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 157(2):171.
- 4- Blau, N., Bonafe, L. ve Blaskovics, M.E. (2003). Disorders of phenylalanine and tetrahydrobiopterin metabolism. İçinde Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, (Ed). *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. Berlin: Springer:86-106.
- 5- Walter, J.H., Lee, P.J. ve Burgard, P. (2006). The hyperphenylalaninemias. İçinde J. Fernandes, J.M. Saudubray, G. Van Den Berghe (Ed) *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* New York:Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 223-232.
- 6- Demirkol, M. (2010). Aminoasit Metabolizması Bozuklukları İçinde O. Neyzi, T. Ertuğrul (Ed), *Pediatric I.cilt Nobel Tıp Kitabevi*; 787-818.
- 7- Pietz, J., Benninger, C., Schmidt, H., Scheffner, D. ve Bickel, H. (1988). Long-term development of intelligence (IQ) and EEG in 34 children with phenylketonuria treated early. *Eur J Pediatr* 147:361-367.
- 8- Demirkol, M., Çelik, S., Gökçay, G., Özer, I., Baykal, T., Karadağ, H. ve Köse, R. (2007). Expanded newborn screening experience in Istanbul. *J Inherit Metab Dis*. 30, (Suppl.1), 3-3.
- 9- Özalp İ, Coşkun T, Tokatlı A, Kalkanoglu S, Dursun A, Tokol S, Köksal G, Özgüç M ve Köse R. (2001). Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr*. 43: 97-101.
- 10- T.C. Sağlık Bakanlığı Neonatal Tarama Programı Genelgesi, 19.12.2006 tarihli 4911 sayılı. Erişim Tarihi: 30.06.2014, Erişim internet sitesi:

<http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-3295/neonatal-tarama-programi-genelgesi-2006--130.html>

- 11- T.C. Sağlık Bakanlığı Neonatal Tarama Programı Genelgesi, 2014 tarihli 7 sayılı. Erişim Tarihi: 30.06.2014, Erişim internet sitesi: http://thsk.saglik.gov.tr/Dosya/mevzuat/genelgeler/ntp_2014_genelgesi/ntp_2014_genelge.pdf
- 12- Dhondt J.L. (2006). Laboratory diagnosis of phenylketonuria İçinde Blau, N. (Ed) *PKU and BH4: advances in phenylketonuria and tetrahydrobiopterin*. SPS Verlagsgesellschaft, Heilbronn: 161-179.
- 13- Fölling, A. (1934). Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in dem Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezilität. *Z Physiol Chem* 227:169-76.
- 14- Penrose, L.S. (1935). Inheritance of phenylpyruvic amentia phenylketonuria. *Lancet*. 2: 192-194.
- 15- Jervis, G.A. (1947). Studies on phenylpyruvic oligophrenia: the position of the metabolic error. *J Biol Chem*. 169: 651-656.
- 16- Jervis, G.A. (1953). Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenyl-oxidizing system. *Proc Soc Exper Biol Med*. 82: 514-515.
- 17- Bickel, H., Gerrard, J.W. ve Hickmans, E.M. (1953). Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet*, 2:812-813.
- 18- Bickel, H., Gerrard, J.W. ve Hickmans, E.M. (1954) Influence of phenylalanine intake on the chemistry and behavior of a phenylketonuric child. *Acta Paediatr* 43:64-77.
- 19- Guthrie, R. ve Susi, A. (1963). A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 32:338-343.
- 20- Lidsky, A.S., Robson, K.J.H., Thirumalachary, C., Barker, P.E., Ruddle, F.H. ve Woo, S.L.C. (1984). The PKU locus in man is on chromosome 12. *Am J Hum Genetics*. 36:527-33.
- 21- Blau, N, Yue W ve Perez B (2014) PAH Locus-Specific Database Erişim Tarihi:30.06.2014, Erişim İnternet Sitesi: <http://www.biopku.org>

- 22- McCabe, M.W. ve Robins, E. (1962). Fluorimetric method for the determination of phenylalanine in serum. *J Lab Clin Med* 59:885–90.
- 23- Dougherty, F.E. ve Levy, H.L. (1999). Present newborn screening for phenylketonuria. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 5:144–149.
- 24- Millington, D.S., Kodoi, N., Norwood, D.L. ve Roe, C.R. (1990) Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 13:321–324.
- 25- Chace, D.H., Millington, D.S., Terada, N., Kahler, S.G., Roe, C.R. ve Hofman, L.F. (1993). Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem*, 39(1), 66–71.
- 26- Chace, D.H., Sherwin, J.E., Hillman, S.L., Lorey, F., ve Cunningham, G.C. (1998). Use of phenylalanine-to-tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry to improve newborn screening for phenylketonuria of early discharge specimens collected in the first 24 hours. *Clin Chem*, 44(12), 2405–9.
- 27- Chace, D.H. (2009). Mass spectrometry in newborn and metabolic screening: historical perspective and future directions. *J Mass Spectrom*, 44(2), 163–70.
- 28- National Institutes of Health Consensus Development Panel (2001). National institutes of health consensus development conference statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics*, 108(4), 972-982.
- 29- James, P. M. ve Levy, H. L. (2006). The clinical aspects of newborn screening: Importance of newborn screening follow-up. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 12(4), 246-254.
- 30- Blau, N. ve Burgard, P. (2006). Disorders of phenylalanine and tetrahydrobiopterin metabolism. İçinde Blau N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke JTR (Ed) *Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases*. Berlin: Springer; p. 25–34.
- 31- Scriver, C.R. ve Kaufman, S. (2001). Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency, İçinde: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, D. Valle, W.S. Sly (Ed.), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, McGraw-Hill, New York, 1667–1724.

- 32- Lenke, R.R. ve Levy, H.L. (1980). Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 303:1202-1208.
- 33- Blau, N. (2013). Phenylketonuria and BH4 deficiencies (2nd ed.) Bremen:UNI-MED, 30-32.
- 34- Muntau AC, Roschinger W, Habich M. ve ark. (2002). Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 347: 2122–2132.
- 35- Erlandsen, H. ve Stevens, R. C. (2001). A structural hypothesis for BH4 responsiveness in patients with mild forms of hyperphenylalaninaemia and phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 24(2), 213–30.
- 36- Blau, N. ve Erlandsen, H. (2004). The metabolic and molecular bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 82: 101–111.
- 37- Lindner, M. (2006). Treatment of phenylketonuria variants: European recommendations phenylketonuria İçinde Blau, N. (Ed) *PKU and BH4: advances in phenylketonuria and tetrahydrobiopterin*. SPS Verlagsgesellschaft, Heilbronn: 180–187.
- 38- Gregory, D.M., Sovetts, D., Clow, C.L. ve Scriver C.R. (1986). Plasma free amino acid values in normal children and adolescents, *Metabolism* 35(10):967–969.
- 39- Scriver, C.R., Gregory, D.M., Sovetts, D. ve Tissenbaum, G. (1985). Normal plasma free amino acid values in adults: the influence of some common physiological variables, *Metabolism* 34:868–873.
- 40- Scriver, C.R. ve Rosenberg, L.E. (1973). Distribution of amino acids in body fluids İçinde Scriver, C.R., Rosenberg, L.E. *Amino Acid Metabolism and Its Disorders, Vol X, Major Problems in Clinical Pediatrics*. Philadelphia, W.B. Saunders:39–60.
- 41- Scriver C. R., Kaufman S. ve Woo S.L.C. (1988). Mendelian hyperphenylalaninemia. *Annu Rev Genet* 22:301-21.
- 42- Blau N, van Spronsen F. J. ve Levy H. L. (2010). Phenylketonuria. *The Lancet* 376:1417-1427.

- 43- Dickinson, J.C., Rosenblum, H. ve Hamilton, P.B. (1965). Ion exchange chromatography of the free amino acids in the plasma of the newborn infant. *Pediatrics* 36:2–13.
- 44- Brodehl, J. ve Gelissen, K. (1968). Endogenous renal transport of free amino acids in infancy and childhood. *Pediatrics* 42(3):395–404.
- 45- Saupart, P. (1962). Free amino acids of blood and urine in the human *İçinde Amino Acid Pools* Holden, J.T. (Ed), Elsevier, NewYork
- 46- Scriver, C.R. ve Davies, E. (1965). Endogenous renal clearance rates of free amino acids in prepubertal children. *Pediatrics* 36:592.
- 47- Armstrong, M.D. ve Stave, U.A. (1973). A study of plasma free amino acid levels. II. Normal values for children and adults. *Metabolism* 22:561–569.
- 48- Shapira, E., Blitzer, M.G., Miller, J.B. ve Africk, D.K. (1989). Biochemical genetics. A laboratory manual. New York: Oxford University Press, 89–100.
- 49- McCabe, E.R.B., McCabe, L, Mosher, G.A., Allen, R.J. ve Berman, J.L. (1983). Newborn screening for phenylketonuria: predictive validity as a function of age. *Pediatrics* 72:390–8.
- 50- Ceglarek, U., Muller, P., Stach, B., Buhrdel, P., Thiery, J. Ve Kiess, W. (2002). Validation of the phenylalanine/tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry: sensitive newborn screening for phenylketonuria, *Clin Chem Lab Med* 40 (7) 693–697.
- 51- Rashed, M.S., Bucknall, M.P., Little, A.D., Awad, A., Jacob, M., Alamoudi, M., Alwattar, M. ve Ozand, P.T. (1997). Screening blood spots for inborn errors of metabolism by electrospray tandem mass spectrometry with a microplate batch process and a computer algorithm for automated flagging of abnormal profiles. *Clin Chem*, 43(7), 1129–41.
- 52- Levy, P.A., Miller, J.B. ve Shapira, E. (1998). The advantage of phenylalanine to tyrosine ratio for the early detection of phenylketonuria. *Clin Chim Acta* 270(2), 177–81.
- 53- Reilly, A.A., Bellisario, R. ve Pass, K.A. (1998). Multivariate discrimination for phenylketonuria (PKU) and non-PKU hyperphenylalaninemia after analysis of newborns' dried blood-spot specimens for six amino acids by ion-exchange chromatography. *Clin Chem*, 44(2), 317–26.

- 54- Schulze, A. (1999). Sensitivity of electrospray-tandem mass spectrometry using the phenylalanine/tyrosine-ratio for differential diagnosis of hyperphenylalaninemia in neonates. *Clin Chim Acta*, 283(1-2), 15–20.
- 55- Eastman, J.W., Sherwin, J.E., Wong, R., Liao, C.L., Currier, R.J., Lorey, F. ve Cunningham, G. (2000). Use of the phenylalanine:tyrosine ratio to test newborns for phenylketonuria in a large public health screening programme. *J Med Screen*, 7(3), 131–5.
- 56- Zytkevich, T.H., Fitzgerald, E.F., Marsden, D., Larson, C.A., Shih, V.E., Johnson, D.M., Strauss, A.W. ve ark. (2001). Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem*, 47(11), 1945–55.
- 57- Schulze, A., Mayatepek, E. ve Hoffmann, G.F. (2002). Evaluation of 6-year application of the enzymatic colorimetric phenylalanine assay in the setting of neonatal screening for phenylketonuria. *Clin Chim Acta*, 317(1-2), 27–37.
- 58- Schulze, A., Lindner, M., Kohlmüller, D., Olgemöller, K., Mayatepek, E. ve Hoffmann, G.F. (2003). Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics*, 111, 1399–406.
- 59- Zaffanello, M., Zamboni, G., Maffeis, C. ve Tatò, L. (2003) Neonatal birth parameters of positive newborns at PKU screening as predictors of false-positive and positive results at recall-testing. *J Med Screen*, 10(4), 181–3.
- 60- McHugh, D.M.S., Cameron, C.A., Abdenur, J.E., Abdulrahman, M., Adair, O., Al Nuaimi, S.A., Åhlman, H. ve ark. (2011). Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med*, 13(3), 230–54.
- 61- van Spronsen, F. J. (2011). Mild hyperphenylalaninemia: to treat or not to treat. *J Inherit Metab Dis*, 34(3), 651–6.
- 62- Arnold, G.L., Kramer, B.M., Kirby, R.S. ve ark.(1998). Factors affecting cognitive, motor, behavioral and executive functioning in children with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 87:565–570.
- 63- Anastasoae, V., Kurzius, L., Forbes, P., ve Waisbren, S. (2008). Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 95:17–20.

- 64- Levy, H.L., Shih, V.E., Karolkewicz, V. ve ark. (1971). Persistent mild hyperphenylalaninemia in the untreated state. A prospective study. *N Engl J Med* 285:424–429.
- 65- Weglage, J., Pietsch, M., Feldmann, R. ve ark. (2001). Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 49:532–536.
- 66- Costello, P.M., Beasley, M.G., Tillotson, S.L. ve Smith, I. (1994). Intelligence in mild atypical phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 153:260–263.
- 67- Weglage, J., Ullrich, K., Pietsch, M., Fünders, B., Zass, R. ve Koch, H.G.(1996a). Untreated non-phenylketonuric-hyperphenylalaninaemia:intellectual and neurological outcome. *Eur J Pediatr* 155(Ek1):S26–S28.
- 68- Güttler, F. (1980). Hyperphenylalaninemia: diagnosis and classification of the various types of phenylalanine hydroxylase deficiency in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl* 280:1–80.
- 69- Smith, M.L., Saltzman, J., Klim, P., Hanley, W.B., Feigenbaum, A. ve Clarke, J.T. (2000). Neuropsychological function in mild hyperphenylalaninemia. *Am J Ment Retard* 105:69–80.
- 70- Berry, H.K., O’Grady, D.J., Perlmutter, L.J. ve Bofinger, M.K. (1979). Intellectual development and academic achievement of children treated early for phenylketonuria. *Dev Med Child Neurol* 21:311–320.
- 71- Lang, M.J., Koch, R., Fishler, K. ve Baker, R (1989). Nonphenylketonuric hyperphenylalaninemia. *Am J Dis Child* 143:1464–1466.
- 72- Weglage, J., Schmidt, E., Fünders, B., Pietsch, M. ve Ullrich, K. (1996b). Sustained attention in untreated non-PKU-hyperphenylalaninemia *J Clin Exp Neuropsychol* 18:343–348.
- 73- Diamond, A., Prevor, M.B., Callender, G. ve Druin, DP. (1997). Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monogr Soc Res Child Dev* 62(i-v):1–208.
- 74- Gassi6, R., Artuch, R., Vilaseca, M.A. ve ark. (2005). Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol* 47:443–448.

- 75- Marsden, D. ve Levy, H. (2006) Classification of PKU. İçinde Blau, N. (Ed) *PKU and BH4: advances in phenylketonuria and tetrahydrobiopterin*. SPS Verlagsgesellschaft, Heilbronn: 92–103.
- 76- Wilcken, B., Rinaldo, P. ve Matern, D. (2012). Newborn screening for inborn errors of metabolism İçinde *Inborn Metabolic Diseases* Springer Berlin Heidelberg: 75-86.
- 77- Wilcken, B. ve Wiley, V. (2008). Newborn screening. *Pathology*, 40(2), 104-115.
- 78- Mitchell, J. J., Trakadis, Y. J., ve Scriver, C. R. (2011). Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*, 13(8), 697–707.
- 79- Blau, N. (2006). Nomenclature and laboratory diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiencies. PKU and BH4: Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin. Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft, 555-567.
- 80- Kızılelma A. (2009). Tetrahidrobiyopterin Metabolizması Bozukluğuna Bağlı Hiperfenilalaninemili 42 Hastanın Demografik, Klinik ve Laboratuvar Bulguları Yönünden Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Uzmanlık Tezi, Ankara.
- 81- Ponzzone, A., Spada, M., Ferraris, S., Dianzani, I. ve de Sanctis, L. (2004). Dihydropteridine reductase deficiency in man: from biology to treatment. *Medicinal research reviews*, 24(2), 127-150.
- 82- Opladen, T., Abu Seda, B., Rassi, A., Thöny, B., Hoffmann, G. F. ve Blau, N. (2011). Diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiency using filter paper blood spots: further development of the method and 5 years experience. *Journal of inherited metabolic disease*, 34(3), 819–26.

HAM VERİLER

Ek Tablo 1: Vakaların (n:2264) yaşadıkları illere göre yıllar içindeki dağılımları

Başvuran iller	2007	2008	2009	2010	2011	TOPLAM	
	n	n	n	n	n	n	%
İstanbul	219	228	315	381	294	1437	63,5
Kocaeli	23	18	76	54	56	227	10,0
Bursa	21	24	33	31	17	126	5,6
Sakarya	8	7	27	25	19	86	3,8
Tekirdağ	8	5	12	15	17	57	2,5
Ordu		8	3	17	7	35	1,6
Çanakkale		5	10	9	1	25	1,1
Giresun		1	3	9	4	17	0,8
Trabzon		2	7	3	5	17	0,8
Yalova	2	5	4	3	1	15	0,7
Düzce		5	6	1		12	0,5
Edirne	2	1	4	4	1	12	0,5
Zonguldak		3	4	3	1	11	0,5
Ağrı				3	7	10	0,4
Antalya	1	2	1	5	1	10	0,4
Bitlis		1	5	3	1	10	0,4
Kırklareli	1	1	6		2	10	0,4
Muş		1	4	4	1	10	0,4
Siirt		1	2	1	3	7	0,3
Sinop				4	1	5	0,2
Mardin			3	1		4	0,2
Adıyaman			1	2		3	2,1
Balıkesir	1	1			1	3	
Gaziantep	1		1	1		3	
Hakkari	1				2	3	
Samsun		1		1	1	3	
Adana					2	2	
Batman			1	1		2	
Bayburt				2		2	
Çorum			1	1		2	
Diyarbakır			1	1		2	
Iğdır				2		2	
Kastamonu				1	1	2	
K.Maraş		1	1			2	
Rize				2		2	
Tokat				1	1	2	
Afyon				1		1	
Amasya		1				1	
Ardahan		1				1	
Bartın			1			1	
Erzincan	1					1	
Erzurum					1	1	
Isparta	1					1	
Kayseri		1				1	
Malatya	1					1	
Manisa			1			1	
Muğla					1	1	
Sivas		1				1	
Şanlıurfa				1		1	
Bilinmeyen	45	22	1	5		73	3,2
	336	347	534	598	449	2264	

Ek Tablo 2a: Hafif Hiperfenilalaninemi (HHPA)'den fenilketonüri (PKU)'ya değişim gösteren 24 vakanın başvuru ve izlem dönemlerine ait ham veri

	Phe ≥600 μmol/L'yi geçme durumu	SBT Yılı	Cins	Başvuru Günü	İlk Tanı Grubu	Başvuru Kantitatif Phe (μmol/L)	Başvuru Kantitatif Tyr (μmol/L)	Başvuru Kantitatif Phe/Tyr	Başvuru Tandem Phe (μmol/L)	Başvuru Tandem Tyr (μmol/L)	Başvuru Tandem Phe/Tyr	BH ₄ yanıtlılık %	Anne Sütü Kesilme Ayı	Diyete geçene kadar gönderdiği kuru kan örneği	Diyete geçene kadar izlem suresi	Güncel Takip
V01	Çift geçme	2010	K	17	HHPA100-179	102	112	0,9	130	132	0,9	81,7	5,5	14	19,7	34,2
V02	Çift geçme	2011	K	7	HHPA180-359	233	119	2,0	341	129	2,6	50,3	13,0	22	12,6	12,6
V03	Çift geçme	2010	E	38	HHPA180-359	237	35	6,7	222	41	5,5	10,1	27,0	27	24,8	24,8
V04	Çift geçme	2011	K	8	HHPA180-359	336	225	1,5	324	65	5,0	82,5	13,5	8	1,3	28,2
V05	Çift geçme	2009	K	20	HHPA180-359	340	29	11,6	250	49	5,1	45,9	12,0	27	12,3	12,3
V06	Çift geçme	2011	K	20	HHPA180-359	341	72	4,8	320	69	4,6	78,5	12,0	35	13,2	22,3
V07	Çift geçme	2009	K	21	HHPA360-599	428	71	6,0	483	71	6,8	55,7	17,0	52	31,6	31,6
V08	Çift geçme	2011	K	18	HHPA360-599	435	97	4,5	374	61	6,1	74,1	8,5	43	13,7	13,7
V09	Çift geçme	2010	E	21	HHPA360-599	454	121	3,8	394	54	7,3	66,0	15,0	29	14,7	31,1
V10	Çift geçme	2009	K	9	HHPA360-599	488	74	6,5	444	82	5,4	spot test	18,0	86	21,9	21,9
V11	Tek geçme	2010	E	14	HHPA100-179	109	99	1,1	111	80	1,4	spot test	6,0	15	12,0	24,9
V12	Tek geçme	2009	K	13	HHPA100-179	173	56	3,2	192	48	4,0	spot test	8,0	30	17,6	22,0
V13	Tek geçme	2010	E	17	HHPA100-179	175	59	2,9	166	43	4,2	52,8	4,0	20	11,5	11,5
V14	Tek geçme	2009	E	12	HHPA180-359	181	44	4,1	169	89	1,9	spot test	20,0	27	11,4	11,4
V15	Tek geçme	2011	K	24	HHPA180-359	183	64	2,9	234	56	4,2	spot test	13,0	22	11,4	25,2
V16	Tek geçme	2011	E	20	HHPA180-359	203	106	1,9	198	117	1,7	75,4	12,5	28	11,8	24,7
V17	Tek geçme	2010	E	16	HHPA180-359	210	101	2,0	191	63	3,0	spot test	17,0	11	17,0	20,9
V18	Tek geçme	2011	K	17	HHPA180-359	212	109	1,9	203	95	2,1	spot test	16,0	37	18,8	25,1
V19	Tek geçme	2009	K	41	HHPA180-359	297	44	6,8	364	53	6,9	spot test	36,0	6	2,2	49,3
V20	Tek geçme	2010	E	10	HHPA180-359	359	119	3,0	379	108	3,7	83,8	19,0	122	24,3	40,1
V21	Tek geçme	2009	K	37	HHPA360-599	365	82	4,5	359	92	3,9	62,8	7,5	24	12,9	12,9
V22	Tek geçme	2011	K	16	HHPA360-599	372	93	4,0	410	80	5,1	64,3	27,0	31	24,1	29,2
V23	Tek geçme	2009	K	33	HHPA360-599	405	67	6,0	313	77	4,0	spot test	26,5	24	17,5	17,5
V24	Tek geçme	2010	K	11	HHPA360-599	422	64	6,6	287	45	6,3	20,4	31,0	8	1,2	34,7
Toplam	n			24		24	24	24	24	24	24	15	24	24	24	24
	Ort			19		294	86	4,1	286	75	4,2	60	16	31	15	24
	SS			9		115	41	2,5	104	27	1,8	22	8	26	7	10
	Ortanca			17		317	78	3,9	300	70	4,2	64	14	27	13	25
	Alt Sınır			7		102	29	0,9	111	41	0,9	10	4	6	1	11
	Üst Sınır			41		488	225	11,6	483	132	7,3	84	36	122	32	49

Ek Tablo 2b: Hafif Hiperfenilalaninemi (HHPA)'den fenilketonüri (PKU)'ya değişim gösteren 24 vakanın başvuru ve izlem dönemlerine ait ham veri

Diyete geçene kadar izlem süresi	Vaka Kod	Phe ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'yi geçme durumu	Cins	İlk tanı grubu	Başvuru günü	Başvuru Kantitatif Phe ($\mu\text{mol/L}$)	Başvuru Kantitatif Tyr ($\mu\text{mol/L}$)	Başvuru Kantitatif Phe/Tyr	İlk yükselen değerin görüldüğü ay	İkinci yükselen değerin görüldüğü ay	En yüksek değerin görüldüğü ay	En yüksek kantitatif Phe ($\mu\text{mol/L}$)	En yüksek kantitatif Phe'nin Tyr'si ($\mu\text{mol/L}$)	En yüksek kantitatif Phe'nin Phe/Tyr'si	En yüksek ikinci değerin görüldüğü ay	En yüksek ikinci kantitatif Phe ($\mu\text{mol/L}$)	En yüksek ikinci kantitatif Phe'nin Tyr'si ($\mu\text{mol/L}$)	En yüksek ikinci kantitatif Phe'nin Phe/Tyr'si
19,7	V01	Çift geçme	K	HHPA100-179	17	102	112	0,9	19,7	19,7	19,7	844	103	8,2	19,7	697	69	10,1
12,6	V02	Çift geçme	K	HHPA180-359	7	233	119	2,0	12,3	12,5	12,3	906	41	21,9	12,5	644	51	12,5
24,8	V03	Çift geçme	E	HHPA180-359	38	237	35	6,7	23,4	24,3	24,3	805	57	14,2	23,4	630	30	20,7
1,3	V04	Çift geçme	K	HHPA180-359	8	336	225	1,5	1,3	1,3	1,3	1.272	78	16,4	1,3	1.256	70	18,0
12,3	V05	Çift geçme	K	HHPA180-359	20	340	29	11,6	11,8	13,1	13,1	665	73	9,1	11,8	602	109	5,5
13,2	V06	Çift geçme	K	HHPA180-359	20	341	72	4,8	7,2	13,2	7,2	660	42	15,8	13,2	644	27	24,2
31,6	V07	Çift geçme	K	HHPA360-599	21	428	71	6,0	21,2	31,6	21,2	693	50	14,0	31,6	653	47	13,8
13,7	V08	Çift geçme	K	HHPA360-599	18	435	97	4,5	11,8	13,2	11,8	957	77	12,5	13,2	610	98	6,2
14,7	V09	Çift geçme	E	HHPA360-599	21	454	121	3,8	13,6	23,3	13,6	749	74	10,1	23,3	652	119	5,5
21,9	V10	Çift geçme	K	HHPA360-599	9	488	74	6,5	21,2	21,9	21,2	1.027	30	34,8	21,9	620	62	10,0
12,0	V11	Tek geçme	E	HHPA100-179	14	109	99	1,1	9,0	9,1	9,0	715	43	16,5	9,1	323	50	6,4
17,6	V12	Tek geçme	K	HHPA100-179	13	173	56	3,2	15,1	17,5	17,5	694	47	14,8	15,1	511	60	8,6
11,5	V13	Tek geçme	E	HHPA100-179	17	175	59	2,9	9,9	10,8	10,8	894	37	23,9	9,9	521	50	10,5
11,4	V14	Tek geçme	E	HHPA180-359	12	181	44	4,1	9,3	11,4	11,4	906	54	16,8	9,3	295	62	4,7
11,4	V15	Tek geçme	K	HHPA180-359	24	183	64	2,9	9,4	11,4	11,4	667	48	13,9	9,4	455	44	10,3
11,8	V16	Tek geçme	E	HHPA180-359	20	203	106	1,9	9,2	9,3	9,2	830	41	20,3	9,3	489	60	8,1
17,0	V17	Tek geçme	E	HHPA180-359	16	210	101	2,0	7,9	17,0	17,0	644	36	17,9	7,9	471	43	11,0
18,8	V18	Tek geçme	K	HHPA180-359	17	212	109	1,9	16,8	18,8	16,8	688	50	13,8	18,8	420	38	11,0
2,2	V19	Tek geçme	K	HHPA180-359	41	297	44	6,8	1,4	2,2	2,2	667	134	5,0	1,4	549	74	7,4
24,3	V20	Tek geçme	E	HHPA180-359	10	359	119	3,0	8,1	24,3	8,1	739	47	15,9	24,3	515	53	9,8
12,9	V21	Tek geçme	K	HHPA360-599	37	365	82	4,5	11,7	12,3	11,7	960	134	7,2	12,3	422	33	12,8
24,1	V22	Tek geçme	K	HHPA360-599	16	372	93	4,0	0,6	24,1	24,1	738	36	20,7	0,6	423	105	1,9
17,5	V23	Tek geçme	K	HHPA360-599	33	405	67	6,0	17,2	17,5	17,2	617	103	6,0	17,5	592	110	5,4
1,2	V24	Tek geçme	K	HHPA360-599	11	422	64	6,6	1,1	1,2	1,1	621	181	3,4	1,2	568	137	4,2
	Toplam	n			24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
		Ort			19	294	86	4,1	11	15	13	790	67	14,7	13	565	67	9,9
		SS			9	115	41	2,5	7	8	7	158	38	6,9	8	182	30	5,3
		Ortanca			17	317	78	3,9	11	13	12	738	50	14,5	12	559	60	9,9
		Alt Sınır			7	102	29	0,9	1	1	1	617	30	3,4	1	295	27	1,9
		Üst Sınır			41	488	225	11,6	23	32	24	1.272	181	34,8	32	1.256	137	24,2

Ek Tablo 2c: Hafif Hiperfenilalaninemi (HHPA)'den fenilketonüri (PKU)'ya değişim gösteren 24 vakanın başvuru ve izlem dönemlerine ait ham veri

Vaka Kod	Phe ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'yi geçme durumu	Cins	İlk tanı grubu	Başvuru Kantitatif Phe ($\mu\text{mol/L}$)	Başvuru Kantitatif Phe/Tyr	En yüksek değerin görüldüğü ay	En yüksek kantitatif Phe ($\mu\text{mol/L}$)	En yüksek ikinci değerin görüldüğü ay	En yüksek ikinci kantitatif Phe ($\mu\text{mol/L}$)	0-5,9 Ay Phe	6-8,9 Ay Phe	9-11,9 Ay Phe	12-17,9 Ay Phe	18-23,9 Ay Phe	0-5,9 Ay Phe/Tyr	6-8,9 Ay Phe/Tyr	9-11,9 Ay Phe/Tyr	12-17,9 Ay Phe/Tyr	18-23,9 Ay Phe/Tyr
V01	Çift geçme	K	HHPA100-179	102	0,9	19,7	844	19,7	697	159	218		229	324	2,1	4,4		5,2	4,7
V02	Çift geçme	K	HHPA180-359	233	2,0	12,3	906	12,5	644	196	101	273	673		2,6	2,9	7,3	14,6	
V03	Çift geçme	E	HHPA180-359	237	6,7	24,3	805	23,4	630	251	305	353	326	460	5,5	5,5	5,0	6,7	9,3
V04	Çift geçme	K	HHPA180-359	336	1,5	1,3	1.272	1,3	1.256	746					9,9				
V05	Çift geçme	K	HHPA180-359	340	11,6	13,1	665	11,8	602	253	252	430	441		4,2	3,4	4,7	6,2	
V06	Çift geçme	K	HHPA180-359	341	4,8	7,2	660	13,2	644	337	331	329	516		6,7	8,0	6,8	21,1	
V07	Çift geçme	K	HHPA360-599	428	6,0	21,2	693	31,6	653	362	197	378	393	447	5,4	3,6	6,6	7,9	11,0
V08	Çift geçme	K	HHPA360-599	435	4,5	11,8	957	13,2	610	335	392	542	577		6,3	6,5	8,0	7,0	
V09	Çift geçme	E	HHPA360-599	454	3,8	13,6	749	23,3	652	293	257	249	382		3,4	6,3	4,6	5,4	
V10	Çift geçme	K	HHPA360-599	488	6,5	21,2	1.027	21,9	620	347	346	408	406	482	6,5	6,9	9,3	9,0	9,7
V11	Tek geçme	E	HHPA100-179	109	1,1	9,0	715	9,1	323	117	142	203			1,9	3,5	4,7		
V12	Tek geçme	K	HHPA100-179	173	3,2	17,5	694	15,1	511	259	264		455		3,4	4,0		7,6	
V13	Tek geçme	E	HHPA100-179	175	2,9	10,8	894	9,9	521	171	299	491			3,1	6,6	10,1		
V14	Tek geçme	E	HHPA180-359	181	4,1	11,4	906	9,3	295	184	201	424			2,2	2,8	8,0		
V15	Tek geçme	K	HHPA180-359	183	2,9	11,4	667	9,4	455	175	154	284			3,3	3,5	5,6		
V16	Tek geçme	E	HHPA180-359	203	1,9	9,2	830	9,3	489	142	153	263			2,1	2,8	6,0		
V17	Tek geçme	E	HHPA180-359	210	2,0	17,0	644	7,9	471	231	471	400	361		3,8	11,0	8,3	8,3	
V18	Tek geçme	K	HHPA180-359	212	1,9	16,8	688	18,8	420	148	140	199	272	339	2,4	3,4	4,3	4,4	8,3
V19	Tek geçme	K	HHPA180-359	297	6,8	2,2	667	1,4	549	499					5,8				
V20	Tek geçme	E	HHPA180-359	359	3,0	8,1	739	24,3	515	334	339	285	293	251	5,0	8,5	6,5	8,1	7,7
V21	Tek geçme	K	HHPA360-599	365	4,5	11,7	960	12,3	422	250	301	515	381		3,6	4,1	5,2	10,2	
V22	Tek geçme	K	HHPA360-599	372	4,0	24,1	738	0,6	423	283	271	283	257	260	4,5	6,5	4,8	4,7	5,3
V23	Tek geçme	K	HHPA360-599	405	6,0	17,2	617	17,5	592	321	264	385	412		5,8	6,1	6,8	6,0	
V24	Tek geçme	K	HHPA360-599	422	6,6	1,1	621	1,2	568	471					5,7				
Toplam	n			24	24	24	24	24	24	24	21	19	16	7	24	21	19	16	7
	Ort			294	4,1	13	790	13	565	286	257	352	398	366	4,4	5,3	6,5	8,3	8,0
	SS			115	2,5	7	158	8	182	139	93	101	118	96	1,9	2,2	1,7	4,2	2,3
	Ortanca			317	3,9	12	738	12	559	256	264	353	388	339	4,0	4,4	6,5	7,3	8,3
	Alt Sınır			102	0,9	1	617	1	295	117	101	199	229	251	1,9	2,8	4,3	4,4	4,7
	Üst Sınır			488	11,6	24	1.272	32	1.256	746	471	542	673	482	9,9	11,0	10,1	21,1	11,0

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1003

Tarih : 15.06.2012

Konu : Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL hk,

Sayın Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

İlgili : Anabilim Dalınızın 20.02.2012 tarihli 562 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Sinem ERAKIN'ın yürüteceği 2012/979-1108 dosya numaralı "Yenidoğan tarama ile saptanan hiperfenilalaninemi vakalarının yönetimi için klavuz geliştirilmesi" başlıklı tez çalışması kurulumuzun 15.06.2012 tarihli 11 sayılı toplantısında uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

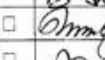
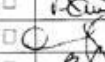
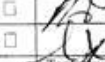
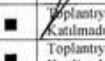
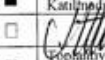
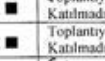
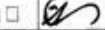
Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	08/06/2012	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNÜLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:11	Tarih: 15/06/2012		
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL'un sorumluluğunda yapılan ve Sinem ERAKIN'ın yürüteceği yukarıda bilgileri verilen tez başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi *	Katılım **	İmza	
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Rukiye EKER ÖMEROĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Pınar SAİP	Onkoloji	İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Dr. Muhtar ÇOKAR	Deontolog	İstanbul İnsan Kaynağını geliştirme Vakfı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Ayşen BULUT	Halk Sağlığı	Emekli	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Toplantıya Katılmadı	
Doç. Dr. Tufan TÜKEK	İç Hastalıkları	Okmeydanı Eğitim ve Araş. Hast. İç Hast. 1. Dahiliye Kliniği	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Toplantıya Katılmadı	
Prof. Dr. Ünal KUZGUN	Ortopedi	Emekli	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Toplantıya Katılmadı	
Prof. Dr. Ahmet O. ARAMAN	Eczacılık	İ.Ü. Eczacılık Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Toplantıya Katılmadı	
Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK	Hukukçu	İstanbul Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Demir TIRYAKI	Biyo fizik	Emekli	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Toplantıya Katılmadı	
M. Kerim AKMAN	İİBF İktisat bölümü	Özel (Ekonomist)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Toplantıya Katılmadı	
Dr. Sevdâ ÖZEL	Biyo istatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyo istatistik	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		

* -Araştırma ile ilişkisi
 ** -Toplantıda Bulunma

Bu karar araştırma projesinin etik açıdan değerlendirme sonucunu bildirmektedir. Klinik ilaç araştırması projeleri için, etik kurulu onayı sonrasında, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğin 5/a .maddesi gereğince, Sağlık Bakanlığına da başvurulması ve gerekli iznin alınması gerekmektedir.

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Yenidoğan tarama ile saptanan hiperfenilalaninemi vakalarının yönetimi için klavuz geliştirilmesi"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	--			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1			
		FAZ 2			
		FAZ 3			
		FAZ 4			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon			
Yüksek Doz Araştırması					
Diğer ise belirtiniz :		Tez			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ X	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL X	ULUSLARARASI	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Sinem	Soyadı	(Erakın) Kaptan
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	29.10.1981
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	39133580080
Email	sinemera@gmail.com	Tel	(535)3449928

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Deniz bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsü, Fiziksel Oşinografi ve Deniz Biyolojisi ABD	2005
Lisans	İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji (Çift Anadal)	2005
Lisans	İstanbul Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Su Ürünleri Mühendisliği	2003
Lise	Haydarpaşa Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi	1999

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Dernek Sorumlusu	Fenilketonürlü Çocukları Tarama ve Koruma Derneği	01.2009-06.2012
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	70,6	69,3	72,9
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Programları	İyi
Tasarım Programları (Adobe Photoshop, Freehand)	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Erakın, S., Binark, N., Guven, K.C., Coban, B. ve Erdugan, H. (2014) Phthalates pollution in algae of Turkish coast. *J. Black Sea/Mediterranean Environment* 20(2):122-126.

Erakın, S. and Güven, K.C. (2008). The volatile petroleum hydrocarbon in marine algae around Turkish coasts. *Acta Pharm Sci* 50: 167-182.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Kişinin kendini bilmesi sağlayan, yaşama dair herşeye merak duyarım; öğrenmeyi severim. Kitap okumak, fotoğraf çekmek ve düzenlemek; müzik dinlemek, çoksesli koro ile müzik yapmak, çello çalmak.