



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK METABOLİZMA
KLİNİĞİNDE TAKİPLİ FENİLKETONÜRİ HASTALARININ BEYİN
VOLÜMETRİK ÖLÇÜMLERİNİN VE KLİNİK VERİLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Serkan TOKER

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2024



T.C.
BURSA ULUDAĞ
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK METABOLİZMA
KLİNİĞİNDE TAKİPLİ FENİLKETONÜRİ HASTALARININ BEYİN
VOLÜMETRİK ÖLÇÜMLERİNİN VE KLİNİK VERİLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Serkan TOKER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Şahin ERDÖL

BURSA-2024

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem	17
Bulgular	21
Tartışma ve Sonuç	32
Kaynaklar	40
Teşekkür.	49
Özgeçmiş.....	50

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda tanı alan ya da takibe giren fenilketonüri (FKU) hastalarının, klinik özellikleri ve beyin volümetrik ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışma 72 FKU tanılı hasta üzerinde kesitsel, retrospektif olarak planlandı. Hastaların demografik verileri, fizik muayene bulguları, genetik mutasyonları, izlem süreleri, izlem süreleri boyunca ortalama fenilalanin düzeyleri veri olarak alındı. Hastaların görsel uyarılmış potansiyel (VEP=Visual evoked potential) ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel (BAEP=Brainstem auditory evoked potential) verileri dosyalarından elde edildi. Daha öncesinde Kranial MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) çekilen 27 hastanın ve kontrol grubu olarak 35 hastanın beyin volümetrik ölçümleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama fenilalanin değeri $408,32 \pm 183,87$ $\mu\text{mol/L}$, ortalama FA/Tirozin değeri $25,63 \pm 13,27$ ve ortalama albumin değeri $45,64 \pm 3,39$ gr/L olarak bulunmuştur. Hastaların %26,40'ının nörolojik bulgusunun olduğu saptanmıştır. Sağ ve sol hemisfer ve total beyin volümü açısından çalışma grupları arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir. MRG beyin volümleri ile fenilalanin ve FA/tirozin oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. VEP testi sonucu anormal olan hasta grubunda medyan fenilalanin düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç: FKU hastalarında fenilalanin düzeyi beyin volümünden bağımsız olarak VEP testi anormalliklerine yol açabilir.

Anahtar Kelimeler: FKU, klinik özellikler, kranial MRG, beyin volümetri.

SUMMARY

RETROSPECTIVE EXAMINATION OF BRAIN VOLUMETRIC MEASUREMENTS AND CLINICAL DATA OF PHENYLKETONURIA PATIENTS FOLLOWED IN ULUDAĞ UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE CHILDREN'S METABOLISM CLINIC.

Objective: This study aimed to evaluate the relationship between clinical features and brain volumetric measurements of PKU patients diagnosed or followed up at Bursa Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nutrition and Metabolism.

Materials and methods: The study was planned as a cross-sectional retrospective study on 72 patients diagnosed with PKU. Demographic data of the patients, physical examination, genetic changes, follow-up programs, and mean phenylalanine/tyrosine ratios during follow-up programs were taken as data. Visual evoked potential (VEP) and brainstem auditory evoked potentials (BAEP) were performed on the patients. Brain volumetric measurements of 27 patients who had previously undergone Cranial MRI (Magnetic Resonance Imaging) and 35 patients as a control group were compared.

Results: The mean phenylalanine value of the patients was found to be 408.32 ± 183.87 $\mu\text{mol/L}$, the mean FA/Tyrosine value was found to be 25.63 ± 13.27 and the mean albumin value was found to be 45.64 ± 3.39 gr/L. It was determined that 26.40% of the patients had neurological findings. There was no significant difference between the study groups in terms of right and left hemisphere and total brain volume. No significant relationship was found between MRI brain volumes and phenylalanine and FA/tyrosine ratio elevation. The median phenylalanine level was higher in the patient group with abnormal VEP test results.

Conclusion: In patients with PKU, phenylalanine levels may lead to VEP test abnormalities independent of brain volume.

Keywords: Phenylketonuria, clinical features, Cranial MRI, brain volumetry



GİRİŞ VE AMAÇ

Fenilketonüri (FKU), fenilalanin hidroksilaz enziminin eksikliği (PAH) sonucu ortaya çıkan, özellikle yüksek fenilalanin düzeylerinin beyin fonksiyon bozukluğuna neden olduğu zekâ geriliği, epilepsi, davranış sorunlarına yol açan, erken tanı konulup tedaviye başlanmasıyla bulguların ortaya çıkmasının engellenebildiği otozomal resesif geçişli metabolik bir hastalıktır (1).

FKU sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, küresel insidansı 6:100.000'dir (2). Avrupa'da yaygınlık yaklaşık olarak yenidoğanlarda 1:10.000 olup, en sık İrlanda ve Türkiye'de, daha az olarak da Finlandiya'da görülmektedir. Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre FKU prevalansı 6228 doğumda bir olup, halen dünyadaki en yüksek prevalans oranlarından biridir (2).

FKU hastalarında 950'den fazla PAH gen varyantı tanımlanmıştır. Bu varyantların, PAH aktivitesi düzeyindeki etkileri çok değişkendir (3).

PAH enziminin eksikliği, fenilalaninin tirozine dönüşümünde tam veya kısmi yetersizlik ile sonuçlanır. Kan-beyin bariyerini geçen yüksek fenilalanin düzeyleri, beyin gelişimi ve fonksiyonu üzerinde olumsuz etkilere neden olur. FKU'nun teşhisi kanda yüksek fenilalanin konsantrasyonunun tespit edilmesi ile konur (1).

FKU tedavisini ilk olarak 1953 yılında Bickel ve arkadaşları tarafından ortaya konulan fenilalaninden kısıtlı diyet oluşturmaktadır (4).

Hastalarda kanda ve beyin omurilik sıvısındaki yüksek fenilalanin nedeniyle diyet tedavisi, oluşan geri dönüşümsüz nörolojik sekin önlenmesi için, yenidoğan döneminden itibaren başlanmalı ve yaşam boyu sürdürülmelidir.

Diyet tedavisinin başarısına rağmen, diyetle uyum ve beslenme yetersizlikleri ile ilgili sorunlara ilişkin kanıtlar bulunmakta ve bu hastaların

sonuçlarını iyileştirebilecek yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ihtiyacını ortaya koymaktadır (5).

Günümüzde araştırılan alternatif tedavi yöntemleri arasında tetrahidrobiopterin (BH4/sapropterin), büyük nötral aminoasitler (BNAA), glikomakropeptid (GMP), fenilalanin amonyum liyaz (PAL) enzimi yer almaktadır. Bu alternatif tedavi yöntemlerinin kullanılabilmesi için standardizasyonun sağlanması ve uzun dönemli daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (6,7).

Literatürde, FKU hastalarının fiziksel büyümesinin değerlendirildiği birçok çalışma bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda, FKU hastalarının sağlıklı popülasyona göre fazla kilolu ya da obez olmaya yatkın olduğu saptanmıştır. Bu duruma fenilalanin içermeyen amino asit bazlı ürünlerin ve karbonhidrat ağırlıklı düşük proteinli ürünleri içeren diyetin neden olduğu belirtilmektedir (8).

Klasik FKU'da esas olarak merkezi sinir sistemi etkilenir (9). Yapılan çalışmalarda FKU hastalarında görme ile ilgili problemler oluşabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (10,11).

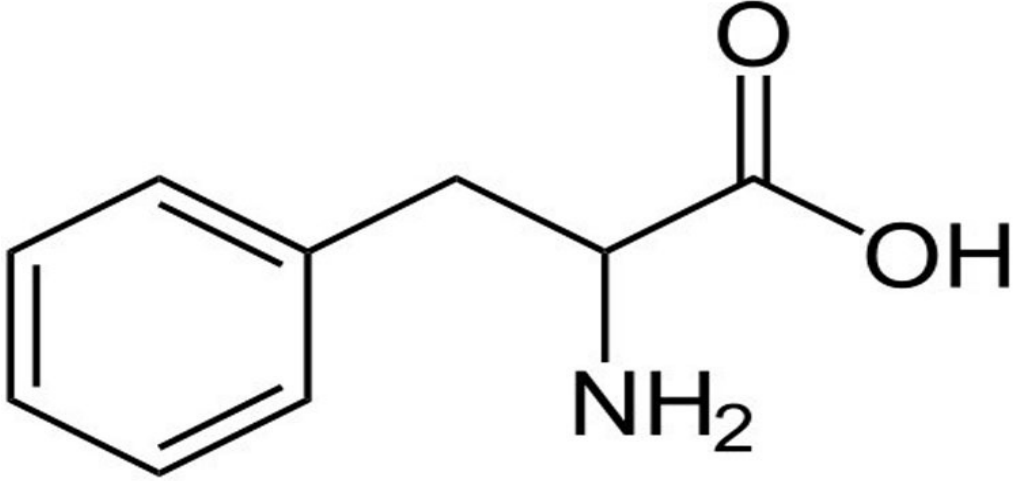
FKU hastalarında nörogörüntülemelerde konvansiyonel beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır. Beyin MRG'lerinde, büyük ölçüde T2 anormallikleri saptanmıştır. Erken tedavi edilmemiş FKU hastalarının MRG bulguları, parieto-okspital derin beyaz cevherde yer alan T2 ağırlıklı veya FLAIR görüntülerde hiperintensitelerdir (12). Beyaz cevher ile ilgili çalışmaların önemli bir kısıtlılığı patolojinin kalitatif ölçümlere dayanmasıdır ve klinik hastalığın boyutu ile arasındaki kantitatif ilişki belirsizdir (12). FKU nörogörüntülemelerde serebral beyaz cevheri daha çok etkilese de klinik belirtilerin çoğu beyaz cevher hastalığından çok serebral gri cevher hastalığından kaynaklanmaktadır (13).

Çalışmamızda, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda tanı alan ya da takibe giren ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda beyin MRG yapılan FKU hastalarının, klinik özellikleri ve beyin volümetrik ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

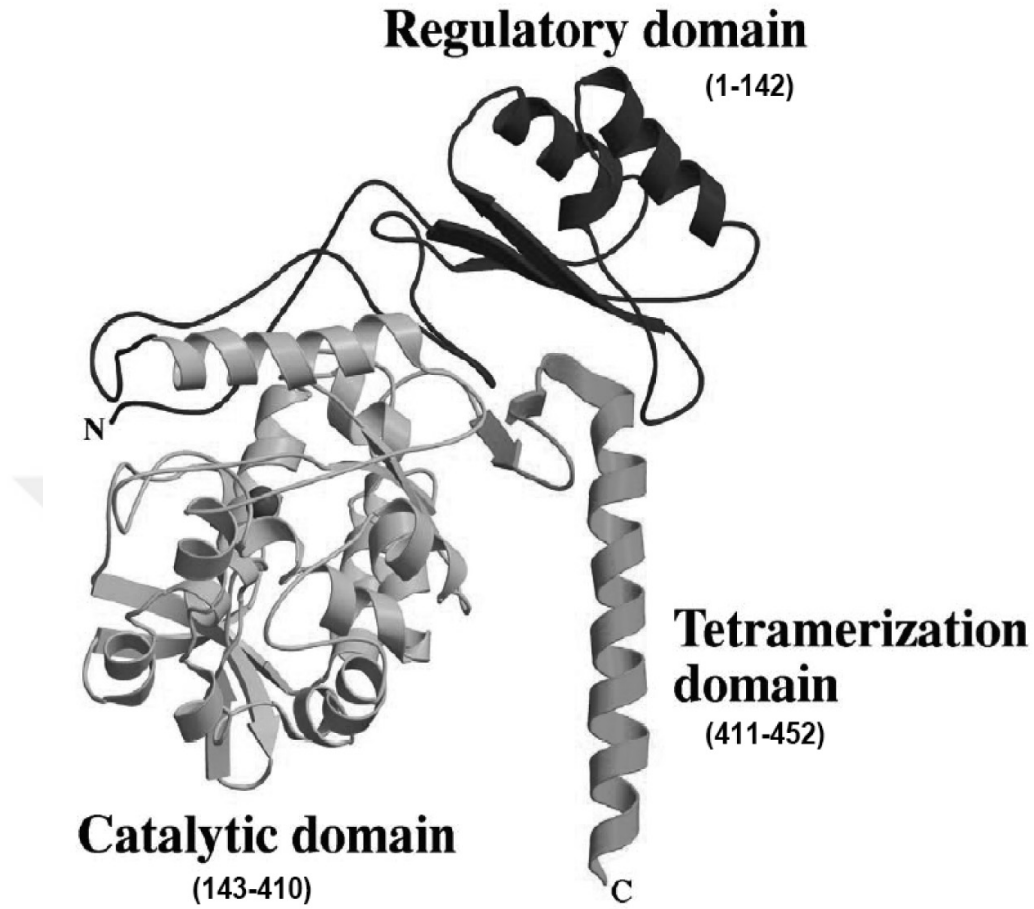
GENEL BİLGİLER

Fenilalanin ve Fenilalanin Metabolizması

Fenilalanin, anne sütünde ve birçok gıdada bulunan, tirozin ve katekolaminlerin yapı taşı olan, aromatik yapıda, esansiyel bir amino asittir (Şekil-1) (14,15).



Şekil 1: Fenilalanin'in kimyasal yapısı (15).



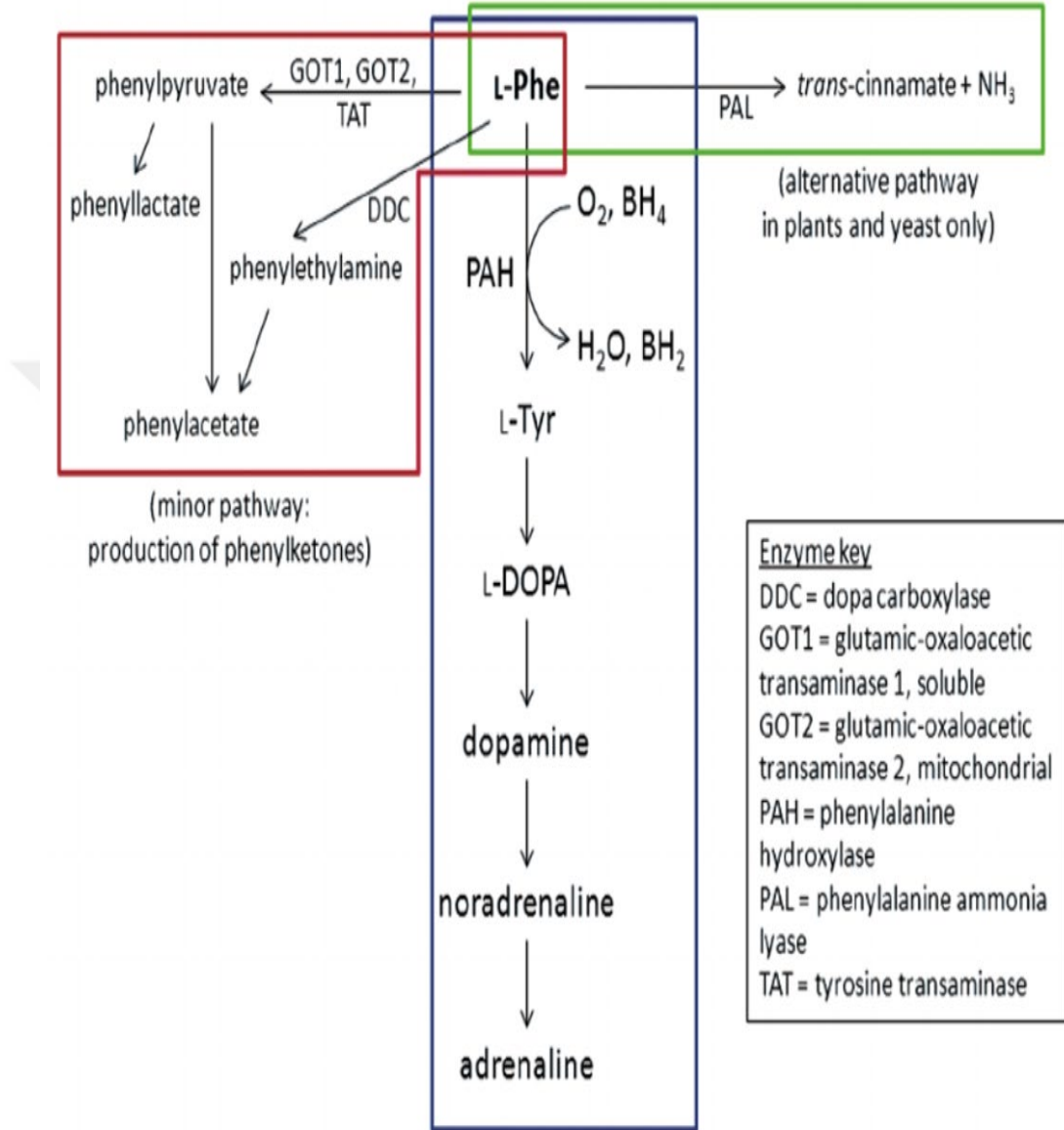
Şekil 2: Fenilalanin hidroksilaz enzimi (15).

Fenilalanin hidroksilazın Düzenleyici alt birim, katalitik alt birim, tetramerizasyon alt biriminden oluşan tam uzunluktaki bir modeli Şekil 2’de gösterilmiştir.

Fenilalaninin metabolizmasındaki ilk basamak fenilalaninin, karaciğerde tirozine hidroksile edilmesidir (20) . Buradaki enzim PAH enzimidir ve kofaktör olarak BH₄, moleküler oksijen ve demir kullanır (21).

Tirozin, katekolaminler (adrenalin, noradrenalin, dopamin), melanin ve tiroid hormonlarının (triiodotironin ve tiroksin) öncülüdür (1,22).

Fenilalanin katabolizmasında artan fenilalanin düzeylerine bağlı olarak ortaya fenilpirüvat, fenillaktat veya fenilasetat çıkar. Fenilasetatta insanda glutamin ile birleşerek idrar ile atılan fenilasetilglutamini oluşturur (23).



Şekil 3: Fenilalanin metabolizması (24).

Birincil yol (mavi kutu) PAH tarafından Fenilalanin'nin tirozin'e dönüşümüdür. FKU'da PAH enziminin eksikliği alternatif bir yolla (kırmızı kutu) fenilketon üretimine yol açar. Bitki ve mayalarda PAL enzimini içeren üçüncü bir yol (yeşil kutu) gösterilmiştir (Şekil 3) (24).

FKU Sıklığı ve Tarihçe

FKU sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, küresel insidansı 6:100.000'dir (2). Türkiye, İran gibi akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkelerde insidans artmakta, insidansın 1:100000-200000 olduğu Finlandiya'da ise her 2-4 yılda bir yeni vaka görülmektedir (24,25).

Ülkemizde ilk olarak 1987 yılında 27 pilot ilde FKU taraması yapılmaya başlandı. 1994 yılından itibaren ise Sağlık Bakanlığı tarafından "Ulusal Fenilketonüri Tarama Programı" adı ile FKU yenidoğan tarama programı başlatıldı. 2001 yılında FKU insidansı 1/5409 olarak saptanırken, 2006 yılının sonunda tüm ülkede taramanın başlamasıyla 2007 yılında 246, 2008 yılında 217, 2010 yılında 182 yenidoğan FKU tanısı aldı ve insidans 1/6228 olarak sonuçlandı (26,27).

FKU ilk olarak 1934 yılında Norveç'li Dr. Asbjörn Fölling tarafından tanımlanmıştır. Zekâ geriliği ve değişik bir vücut kokusuna sahip yaşları dört ve altı buçuk olan iki kardeşin idrar örneklerinde keton varlığını anlamak için demir-üç-klorür eklediğinde oluşması gereken kahverengimsi renk yerine yeşil renk oluştuğunu görmüştür. Sonraki çalışmalarla idrarla atılan bu bileşiğin fenilpirüvik asit olduğu ortaya konulmuştur. Zekâ geriliği olan bu hastalarda saç ve göz renklerinin açık renkli oluşu, egzema benzeri deri lezyonları dikkati çekmiştir. Fölling yeni tanımladığı bu hastalığa kognitif gelişim üzerine olan etkisini de belirtmek için "Imbecilitas Fenilalaninnylpyrouvica" ismini vermiştir (18,28).

George Jarvis (ABD) ve Horst Bickel (İngiltere) tarafından 1953 yılında fenilalaniniden kısıtlı diyetin tedavideki yeri gösterilmiştir. Daha sonra 1935 yılında İngiltere'de Penrose tarafından FKU terimi tanımlanmıştır. FKU için ilk tarama testinin 1960'ların başında Robert Guthrie tarafından geliştirilmesi, yenidoğanlarda FKU ve diğer hiperfenilalaninemi formlarının hızlı ve ucuz bir şekilde tespitini sağlamıştır (4).

FKU Tanımı ve Sınıflandırılması

FKU, PAH enziminin tam veya kısmi eksikliği sonucu ortaya çıkan, yüksek fenilalanin konsantrasyonlarının beyin fonksiyon bozukluğuna neden olduğu, zekâ geriliği, epilepsi, davranış sorunlarına yol açan, erken tanı konulup tedaviye başlanmasıyla bulguların ortaya çıkmasının engellenebildiği otozomal resesif geçişli metabolik bir hastalıktır (1).

FKU sınıflandırması tanı anındaki fenilalanin düzeyine, tedavi edilmeden önce ölçülen en yüksek fenilalanin düzeyine ve enzim aktivitesine göre yapılmaktadır. Kan fenilalanin konsantrasyonlarının normal aralığı 50-110 $\mu\text{mol/L}$ arasında olup, fenilalanin düzeyinin 120 $\mu\text{mol/L}$ üzerinde olmasına hiperfenilalaninemi denir.

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

Hafif (mild) FKU: Ölçülen fenilalanin düzeyi 360-1200 $\mu\text{mol/L}$ arasındadır ve enzim aktivitesi normalin %5'inden fazladır.

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

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

FKU'de çok farklı şekilde mutasyonlar görülmekle birlikte en yaygın mutasyon PAH' tadır ve enzimatik aktivitenin azalmasına veya hiç olmamasına neden olur. Daha az sıklıkta görülen diğer mutasyonlar ise BH4 gibi PAH fonksiyonu için gerekli kofaktörlerin üretimi ile ilgili olanlardır. Bu mutasyonların şiddeti değişebilir ve klinik tabloyu, tedaviye yanıtı etkileyebilir (30).

Mutasyonlar coğrafi bölgeler arasında değişiklik göstermekle birlikte Avrupa'da en yaygın mutasyon %30 oranında c.1222C>T (p.Arg408Trp) iken,

Asyalılarda ise c.728G>A (p.Arg243Gln) %13 oranında mutasyondur. PAH genindeki fenotipi etkileyen mutasyonlar temel olarak yanlış anlamlı (missense), anlamsız (nonsense); delesyona neden olan, kırılma (splicing) ve çerçeve kayması (frameshift) tipindeki mutasyonlardır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise en sık görülen varyantlar olan IVS10-11G>A, p.R261Q, p.A300S, p.A403V ve p.T380 olarak saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise baskın varyantlar p.Ala403Val (%9,9), p.Ala300Ser (%9,4) ve c.1066-11G>A (ekleme) (%9,4) olarak tespit edilmiştir. Mutasyonların %68’ini yanlış anlamlı mutasyonların oluşturduğu ve hafif bir klinikle ortaya çıktığı; şiddetli klinik özelliklere sahip vakaların %14,8’inde ise ekleme varyasyonları olduğu bulunmuştur (23,31,32).

Patogenez

FKU kalıtsal metabolik hastalıkların prototipidir. Hepatik bir enzim olan PAH esansiyel bir amino asit olan fenilalaninin tirozine dönüşümünü katalize eder. Bu dönüşümde BH₄, oksijen ve demir PAH aktivitesi için gerekli kofaktörlerdir.

Tirozin; katekolaminler (adrenalin, noradrenalin, dopamin), melanin ve tiroid hormonları dahil olmak üzere birçok metabolitin öncülüdür. Tirozin yapımının azalması sonucunda melanin sentezi azalır ve buna bağlı olarak açık saç ve cilt rengi gibi değişiklikler görülebilir (22).

Fenilalaninin beyne girişine L-aminoasit taşıyıcı 1 (LAT1) aracılık eder.

Beyindeki yüksek fenilalanin konsantrasyonları, çeşitli mekanizmalar yoluyla nöropsikolojik işlevi bozmaktadır. Beyinde artan fenilalanin konsantrasyonu ve azalmış BNAA (Büyük nötral amino asitler) miyelinizasyonun bozulmasına ve beyaz cevher hasarına neden olabilir (23).

Kandaki yüksek fenilalanin konsantrasyonları, büyük nötral aminoasitlerin girişini engelleyerek protein sentezinin, tirozin düzeyinin ve buna bağlı olarak serotonin, dopamin gibi nörotransmitterlerin sentezinin

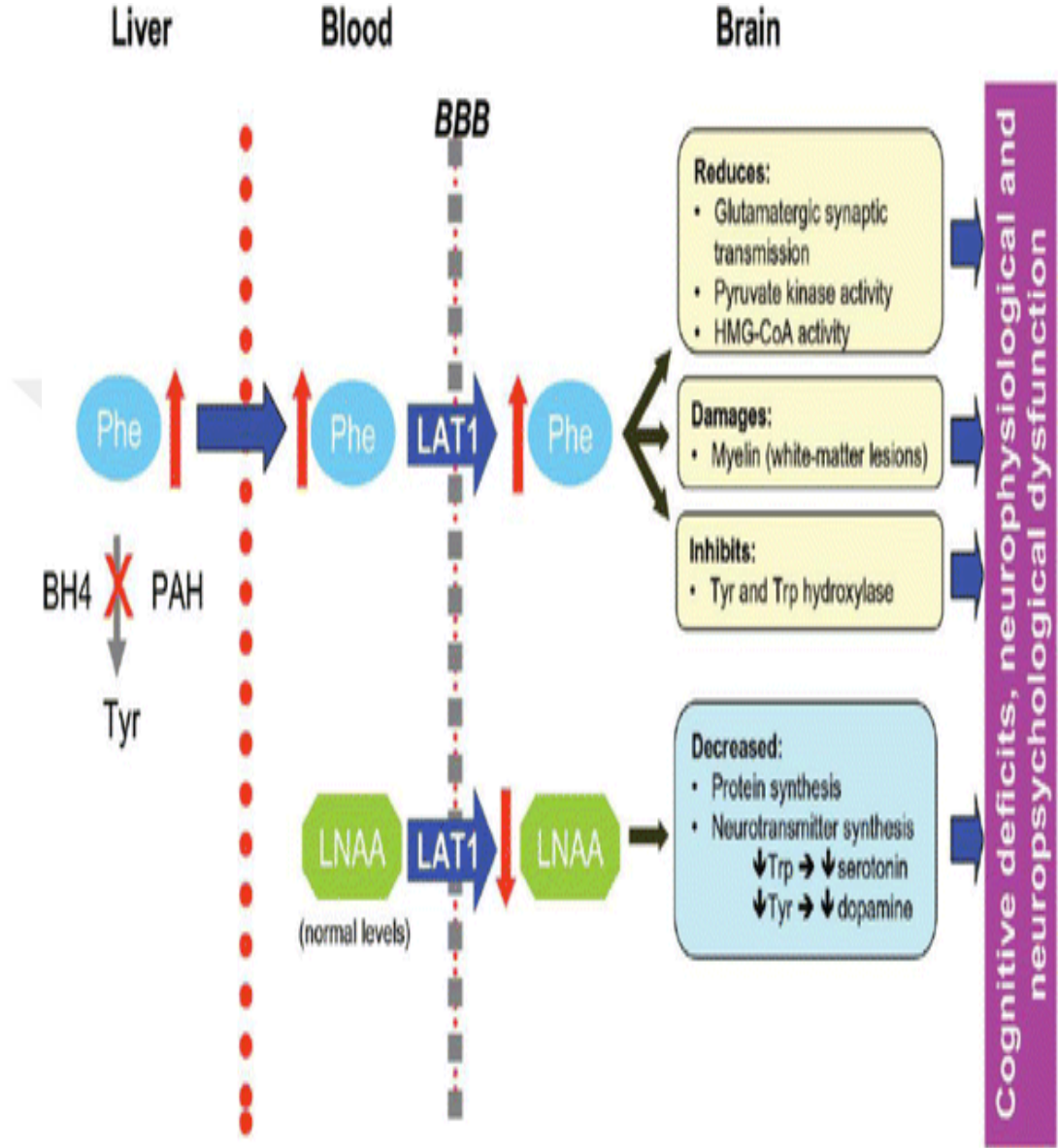
azalmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak kognitif fonksiyonlarda bozukluk ve nörofizyolojik bozukluklar görülmektedir (33).

FKU'lu hastalarda miyelinizasyonda anormallikler olduğunun tespit edilmesi, primer beyin hastalığına neden olan sürecin bozulmuş miyelinizasyon ve demiyelinizasyon olabileceğini göstermiştir. Azalmış miyelin miktarı ile birlikte miyelinde bulunan sülfatid içeriğinde de azalma vardır (34). Sülfatit sentezindeki azalma sülfat aktive edici enzimin inhibisyonundan kaynaklanır. Matsuo ve ark.'nın sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada yüksek fenilalanin düzeyi ile indüklenen merkezi sinir sistemi miyelininin "hızlı bileşeni"nde devir artışı olduğunu göstermiştir ve bu sülfat aktive edici sistemin inhibisyonu ile alakalıdır. Beyin, sadece beyaz cevherde bulunan fenilalanin duyarlı ATP (Adenozin Trifosfat)-sülfürilaza sahiptir. Oligodendroglial ATP-sülfürilazın fenilalanin yüksekliğine bağlı inhibisyonu nedeniyle miyelin bazik proteinini proteolitik bozunmadan koruyan serebrosit sülfat miktarının azalmasına neden olur (35). Ayrıca oligodendrositlerin miyelinsiz bir fenotipe dönüşmesinin beyaz cevherde hipomiyelinizasyon ve gliozise neden olduğu tespit edilmiştir. Kandaki yüksek fenilalanin düzeyinin hafıza oluşumu ve öğrenmenin düzenlenmesinde etkili olan N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerini inhibe ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (36).

Yaşamın ilk yıllarında yüksek fenilalanin düzeyleri, sinaptogenezdeki bozulmaya bağlı olarak edinilmiş mikrosefali, ciddi bilişsel bozukluk ve epilepsiye neden olabilir. Geç dönemde ise fenilalanin yüksekliği nörolojik işlevlerde değişikliklere neden olarak, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğuna, konuşma gecikmesine ve hafif IQ (Intelligence Quotient-Zeka katsayısı) azalmasına yol açabilir (37).

Beyinde yüksek fenilalanin konsantrasyonlarının neden olduğu hasar için diğer olası mekanizmalar arasında piruvat kinaz aktivitesinin azalması, bozulmuş glutamaterjik sinir iletimi, 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim A redüktaz (HMG-Koa Redüktaz) aktivitesinin azalması gösterilmiştir (38-40).

Tüm bunların sonucunda nörokognitif, nörofizyolojik ve nöropsikolojik bozukluklar gelişir. Bu mekanizmalarının özeti aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 4) (18).



Şekil 4: FKU Patofizyolojisi, yüksek fenilalanin konsantrasyonlarında olası nörokognitif fonksiyonların bozulma mekanizmaları (18)

(FA, fenilalanin; KBB, kan-beyin bariyeri; LNAA, Büyük Nötr Amino Asitler; LAT1, L tipi amino asit taşıyıcısı; BH4, tetrahidrobiopterin; HMG-CoA, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A; Tyr, tirozin; Trp, triptofan)

Klinik Bulgular

Klasik FKU hastalarındaki ana klinik etki beyin gelişimi ve kognitif fonksiyon üzerine olup, hastalar tedavi edilmez ise ilerleyici ve geri dönüşümsüz nörolojik bulguların oluşması kaçınılmazdır (41).

Doğumda ve yaşamın ilk aylarında genellikle asemptomatik olan FKU'lu çocuklarda fenilalaninin tirozine dönüşmemesi ve tirozin hidroksilaz enziminin bloke edilmesinde dolayı melanin sentezi inhibe olmaktadır. Bu durum dokuların pigmentasyonunun sağlanamamasına, ebeveynlere ve sağlıklı kardeşlere göre hastalarda açık sarı renkli saçlar, açık ten rengi ve mavi göz rengi ortaya çıkmasına neden olmaktadır (22).

İlerleyen dönemlerde gelişme geriliği, nörolojik bulgular, kas tonusu değişiklikleri, büyümede yavaşlama, mikrosefali, ataksi, otizm spektrum bozukluğu semptomları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, kendine zarar verme, saldırganlık ve psikoz gibi bulgular dikkat çeker.

Çeşitli çalışmalarda FKU hastalarında ön görme yollarının (optik kiazmaya kadar) değerlendirildiği VEP (visually evoked potentials) testi yapılmıştır. Fenilalanin seviyesi yüksekliği ile klinik olarak fark edilemeyen görme bozukluklarına arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (12).

Son yıllarda yüksek fenilalanin seviyelerinin, fenilalanin türevi metabolitlerin [fenilpürevik asit (FPA), fenillaktik (FLA) ve fenilasetik asit (FAA)] antioksidan enzimleri etkileyerek hem enzimatik hem de enzimatik olmayan antioksidan savunmayı olumsuz yönde etkilediği ve bununla birlikte DNA, protein ve lipid hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

FKU hastalarından alınan örneklerde, antioksidan sistemdeki enzimlerin aktivitelerinde azalma, L-karnitin, betakaroten ve koenzim Q10 miktarlarında azalma ile antioksidan savunmanın bozulması ve sonuç olarak oksidatif stresin ortaya çıkması ile sonuçlandığı gösterilmiştir (42).

FKU Tanısı

Hastalığın tanısında ki en önemli basamak taramadır. Hastalara bulgular henüz ortaya çıkmadan tanı koymak ve tedavi etmek, ileride normal bir yetişkinlik hayatına sahip olması açısından önemlidir. Bu nedenle geliştirilen tarama yöntemleri ülkemizde de rutine girmiştir.

Sağlık Bakanlığı tarafından 2006'dan itibaren ülke genelinde uygulanmasına başlanılmış olup, 2013 itibariyle yenidoğanlarda tarama oranının %98,7 olduğu bildirilmiştir (27).

İlk tarama testini Dr. Robert Guthrie 1965'te geliştirmiştir. Guthrie testi basit, güvenilir ve ucuz bir test olduğundan halen yenidoğan taramalarında etkin olarak kullanılmaktadır. Guthrie testi fenilalanin olmayan ortamda Bacillus Subtilis bakterisinin üreyememesi esasına dayanır. Besiyerinde fenilalanin antagonisti olan beta-2-tienilalanin maddesi içeren Guthrie filtre kâğıdına topuk kanı damlatılır. Alınan kanda fenilalanin düzeyi yüksekse beta-2-tienilalanini antagonize eder ve bakterinin üremesi olur. Bakteri üreme zonunun çapı, kandaki fenilalanin düzeyi ile doğru orantılıdır. Hastalığı belirlemek için hastanın protein ile beslenmesi gerektiğinden kan alımı için en uygun zaman, postnatal 48-72. saattir. Alınan bu ilk topuk kanı sonrası ilk iki haftada tarama testi yeniden gönderilir. Topuk kanında hiperfenilalaninemi saptanan hastalarda fenilalanin düzeyi kantitatif olarak (yüksek performanslı sıvı kromatografisi-HPLC veya tandem MS ile) ölçülmelidir (43).

Ancak tanı için yine de plazma fenilalanin konsantrasyonunun ölçülmesi ile doğrulanmalıdır (43-45).

Plazmada yüksek fenilalanin seviyesinin yanısıra, tirozin düzeyinin normal/düşük olması, fenilalanin/tirozin molar oranının 2'nin üzerinde olması (Normal oran 0.6-1 arasındadır.) anlamlıdır ve yanlış pozitif sonuçların sayısını azaltmaktadır (25,47).

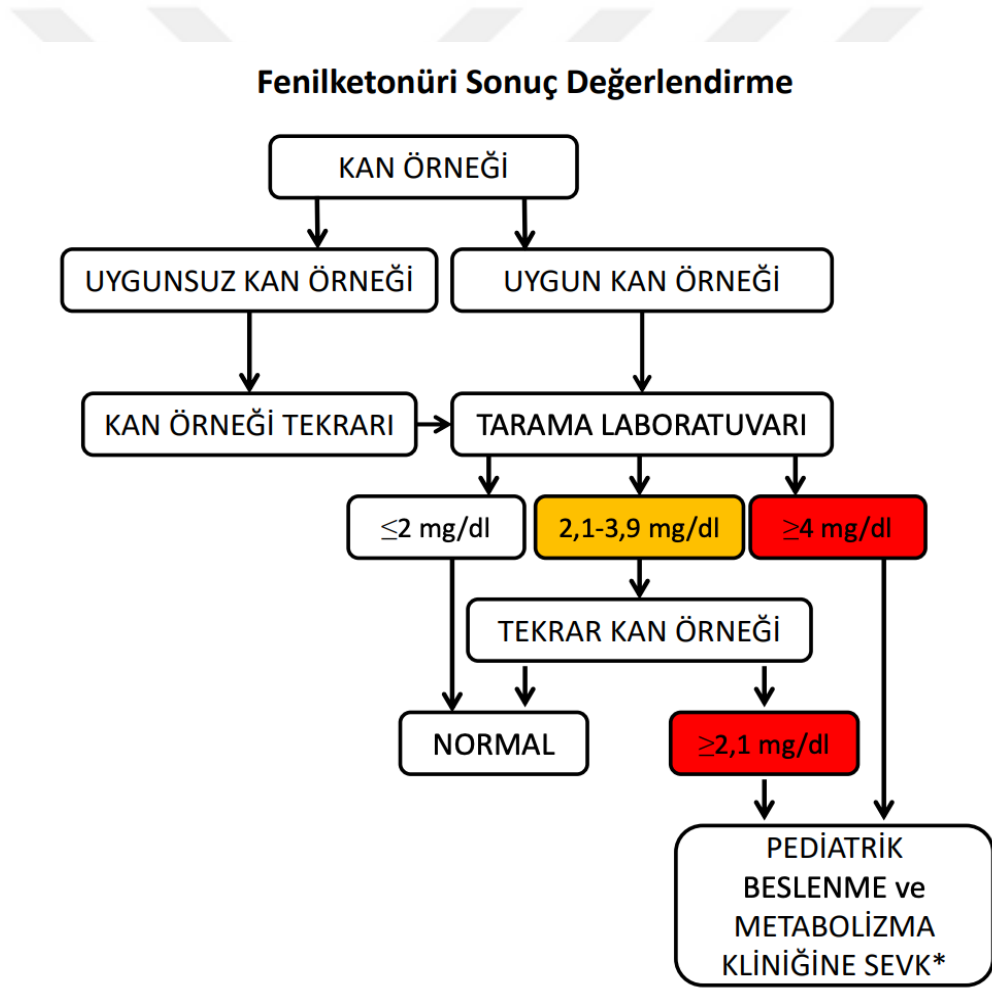
Dolayısıyla klasik FKU'nun kesin tanısını koymak için;

1. Plazma fenilalanin düzeyinin 20 mg/dL'nin üzerinde olması
2. Serum tirozin düzeyinin normal veya düşük olması

3. İdrarda fenilalanin metabolitlerinin artması
4. Plazmada kofaktör tetrahidrobiopterin konsantrasyonunun düşük olmaması (BH4 yükleme testinde tetrahidrobiopterin metabolizmasının normal saptanması) gereklidir.

Ayrıca FKU tanısı moleküler analiz yöntemleri ile PAH gen analizi yapılarak doğrulanmalıdır. Yeni nesil dizileme yöntemleri (NGS-New Generation Sequencing) ile ekzom ve genom seviyesinde incelemeleri yapılmak üzere kullanılabilir (48).

Ulusal Yenidoğan Tarama Programında yer alan topuk kanından bakılan fenilalanin seviyesi ile ilgili algoritma Şekil 5'te belirtilmiştir (49).



Şekil-5: Ulusal FKU Taraması Akış Şeması (49)

Tedavi ve İzlem

Hastalığın esas tedavisi diyet tedavisidir ve FKU konusunda deneyimli bir diyetisyen ekibin bir parçası olmalıdır.

Çalışmalar tedavide ki gecikmenin ve fenilalanin düzeyindeki artışın zekâ katsayılarında dört birim düşmeye ve zekâ puanında 1.3-3.9 arasında azalmaya neden olduğunu göstermiştir (8,50). Bu nedenle yenidoğan taramalarının atlanmaması ve gerekli vakaların hızlıca Çocuk Beslenme ve Metabolizma merkezlerine sevk edilmesi gerekir (44).

Serum fenilalanin düzeyi 360 $\mu\text{mol/L}$ 'nin ($>6 \text{ mg/dl}$) üzerinde olan hastalara hemen tedavi başlanması gerekir. Fenilalanin seviyeleri 360 ile 600 $\mu\text{mol/L}$ arasında olan tedavi edilmemiş hastalarla ilgili klinik sonuçlar farklıdır. Bazı çalışmalar bu hastaların yaşlıları ile benzer nörogelişimsel basamaklara sahip olduğunu gösterirken, diğerleri hafif nörobilişsel hasarlanmayı göstermektedir (51,52).

Nörolojik sekel riski düşünüldüğünde kandaki fenilalanin seviyeleri sürekli olarak $>360 \mu\text{mol/L}$ olan bebeklerin serum fenilalanin düzeyini mümkün olduğunca erken düşürerek oluşabilecek nörolojik sekeller engellenmeye çalışılır. Tedavi esas olarak düşük fenilalanin içeren proteinden kısıtlı diyetten oluşur. BNAA'in proteinden kısıtlı diyetle eklenmesi, BH4 yanıtına göre kofaktör kullanımı, fenilalanin PAL enzim tedavisi ve henüz araştırma aşamasında olan gen tedavisi tedavi seçenekleri arasında sayılabilir.

Kanda yüksek fenilalanin seviyelerinin oluşturduğu yan etkiler açısından eşik bir değer kesin olarak ispatlanamamıştır. Fenilalanin seviyeleri 120 ile 360 $\mu\text{mol/L}$ arasında olan bebeklere tedavi başlanması önerilmez. Bu bebeklerin daha yüksek protein alımından sonra kan fenilalanin seviyelerinin artmadığından emin olunabilmesi için izleme alınırlar. Özellikle ek gıdaya geçiş dönemi kritik dönem olup hayatın ilk 2 yılı boyunca düzenli olarak izlenmelidir. 2 yaştan önce tedavi başlanmayan bu hastalarda sonrasında yıllık ya da iki yıllık izlemler yeterli olacaktır (53).

Konvansiyonel MR Görüntüleme

Bir FKU hastasında konvansiyonel MRG ile tespit edilen beyaz cevher anormalliği ile 1989 yılında yayınlanan ilk raporda, diyet tedavisinin kesilmesinden yıllar sonra nörolojik kötüleşme gösteren iki genç yetişkinde T2 ağırlıklı sekansta periventriküler beyaz cevherde artmış sinyal yoğunluğu tespit edilmiştir (54). Daha sonra Thompson ve ark.'nın 1990'ların başındaki altı hastalık vaka serisinde MRG kullanılarak nöroanatomik değişiklikleri araştıran çalışmada ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde nörolojik bozulma gösteren hastalarda T2 ağırlıklı görüntülerde ağırlıklı olarak posterior temporal ve oksipital beyaz cevherde artmış sinyal yoğunluğu saptanmıştır. Yine tedavisiz bırakılan genç hastalarda klinik bozulma ile birlikte çarpıcı MRG değişiklikleri tespit edilmiştir ve sıkı bir fenilalanin diyetinden 2 ay sonra, nörolojik semptomlarda düzelme ve beyaz cevher değişikliklerinin şiddetinde azalma tespit edilmiştir (55).

Aynı tarihlerde Pearsen ve ark.'nın dokuzu erken tedavi edilmiş ve altısı hala düşük fenilalanin diyeti uygulayan on yedi hastadaki MRG çalışmasında hastaların biri hariç hepsinde posterior periventriküler beyaz cevherde simetrik yüksek sinyal yoğunluğu tespit etmişler. Hastaların diğer beyin bölgelerinde beyaz madde anormalliği tespit edilmemiş ancak sekiz hastada hafif kortikal atrofi saptanmıştır (56). Cleary ve ark.'nın yaptığı daha büyük vaka serisinde çoğu tedaviye erken başlayan ve çoğu 14 yaşında tedaviyi bırakan genç hastalarının oluşturduğu 74 vakanın MRG görüntülerinde 71 vakada beyaz cevher anormalliği gözlemlendi. Tedaviye devam eden hastalarda, tedavi görmeyenlere kıyasla MRG anormallikleri daha az şiddetliydi (57).

Pek çok çalışmanın ortak sonucu olarak FKU'da beyaz cevher anormalliklerinin prevalansının yüksek olduğu söylenebilir. Beyaz cevher anormalliklerinin prevalansı daha büyük çocuklarda, tedavi edilmeyen hastalarda ve yüksek kan fenilalanin düzeyi olan hastalarda daha yüksek ve daha şiddetli olma eğilimindedir (58).

Bick ve ark. 3 ay içinde katı bir düşük fenilalanin diyeti yapan üç hastanın ikisinde daha az şiddetli beyaz cevher patolojisi saptadılar, ancak tedavi kesildiğinde patolojinin tekrar arttığını tespit etmişlerdir (59).

Cleary ve ark. yaptığı çalışmada ise beyaz cevher anormalliklerinin gerilemesinin, kan fenilalanin düzeyleriyle, özellikle takip tarama sırasındaki kan fenilalanin düzeyiyle önemli ölçüde ilişkili olduğunu saptamışlardır. Beyaz cevher anormalliklerini önemli ölçüde azaltmak için gereken katı metabolik kontrolün süresi tam olarak bilinmemesi birlikte, bu geri dönüşümün hızlı bir şekilde gerçekleşmediği ve en az 2 aylık bir süre gerektiğini ifade etmişlerdir (57).



GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Eylül 2022- Nisan 2023 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Bilim Dalı Polikliniğine başvuran 0-18 yaş arasındaki tanı alan ya da takibe giren, mutasyon analizi ile Klasik FKU tanısı kesinleşen toplam 72 hasta üzerinde kesitsel retrospektif olarak yapılmıştır.

Hastaların 27'sine Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalında beyin MRG yapılmıştır.

Hastaların demografik, tanı, tedavi ve takip özellikleri hastanemizde kullanılan bilgisayar otomasyon sistemi ve hastalara ait dosyaların taranmasıyla elde edilmiştir.

Çalışmaya BH4 metabolizma bozukluğu ve maternal FKU olguları dahil edilmedi.

Hastaların cinsiyeti, doğum tarihleri, tanı anındaki takvim yaşları (ay olarak), boy, kilo, baş çevreleri ve vücut kitle indeksleri (SDS olarak), fizik muayene bulguları, genetik mutasyonları, izlem süreleri (yıl olarak), izlem süreleri boyunca ortalama kan fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranları bakıldı.

Nörofizyoloji laboratuvarında non invaziv olan uyarılmış potansiyel testleri yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu testler görsel uyarılmış potansiyeller (VEP=visual evoked potential) ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BAEP=Brainstem Auditory Evoked Potential) içermektedir.

Ayrıca 0-6 yaş grubu hastalar için Denver II Gelişimsel Tarama Testi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup, prematüre bebeklerde, düzeltilmiş yaş dikkate alınmıştır (60).

8 yaş üzeri Beyin MRG olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Denver II Gelişimsel Tarama Testi, süt çocuklarının ve okul öncesi çocukların gelişimini değerlendirmede kullanılan, uygulaması ve yorumu kolay bir testtir. Testin Türk toplumuna uyarlanması ve standardizasyonu Anlar ve ark. tarafından gözden geçirilip, güvenilirliği ve geçerliliği artırılmıştır (61). Bu test ile gelişimsel olarak çocuğun kaba motor, ince motor, kişisel-sosyal ve dil alanı değerlendirilmektedir. Denver II, sağlıklı görünümdeki çocuklarda olası gelişimsel sorunları saptamak amacı ile kullanılır.

Üç temel alanda değerlidir:

- 1- Sağlıklı görünen çocukları olası sorunları yönünden taraması,
- 2- Gelişimsel gerilik olduğundan kuşkuyla işlevleri nesnel şekilde saptama olanağı vermesi,
- 3- Riskli bebekleri (örneğin doğum öncesi sorunlar, düşük doğum ağırlıklı ya da erken doğmuş, çoğul gebelikler, ailede gelişimsel sorunu olanlar, yardımcı üreme teknikleri ile doğan bebekler vb.) izlemede kullanılır (62).

Test sonucunda tüm alanlarda orta ve ağır seviyede gecikme saptanmış ise santral sinir sistemi kaynaklı bir neden açısından detaylı inceleme yapılmalıdır (60).

VEP testi, görsel yollar ve görsel korteks dahil olmak üzere insan görsel sisteminin fizyolojisini ve patofizyolojisini araştırmak için faydalıdır. VEP'ler hem normal hem de anormal görme fonksiyonlarını incelemek için kullanılır (63).

BAEP testi, işitsel sinir ve beyin sapı işitsel duyu yolunun işlevsel durumunu değerlendirmenin etkili ve invazif olmayan bir yoludur. Bilinç durumu, ilaçlar ve çeşitli çevresel faktörlerden etkilenmez (64).

Beyin MRG ve Hemisferik Volüm Ölçümü

Tüm MRG incelemeleri 1,5 Tesla MRG cihazında (Aera, Siemens, Erlangen, Germany) yapıldı. Segmentasyon için tüm kranyumu kapsayan volümetrik 3D T1 MPRAGE MR sekansı kullanıldı. Sekans parametrelerinden Repetation Time: 2200 milisaniye (ms), Echo Time: 2.69 ms, Inversion Time: 976 ms, Voxel Size: 0,9x0,9x0,9 milimetreküp (mm³) idi.

Tüm görüntüler elde edildikten sonra bulut tipi otomatik online segmentasyon yazılımı olan MRICloud için ön hazırlama işlemine başlandı (65). İlk aşamada DICOM formatındaki görüntüler “header” ve “img” formatındaki dosyalara yardımcı program aracılığı ile dönüştürüldü. Sonrasında programda yer alan BrainGPS konsolundan T1 multiatlas segmentation modülüne yüklendi.

Çalışmada yer alan 8-18 arası yaş grubundaki olgular için “Pediatric8-19y_287Labels_40atlases_M2_252_V10B” referans olarak kullanıldı ve sisteme yüklendi.

Sistem sonuçları verdiği zaman, view results bölümünden sağ beyin ve sol beyinin sınırları radyolojik anatomiye uygunluk yönünden incelendi. Sisteme yüklenen olguların hiçbirinde atlas ile uyumsuzluk yoktu. Sonuçlar indirildi ve istatistiksel analiz kısmında yer alan mm³ cinsindeki sağ beyin ve sol beyin volümleri kaydedildi. İki değerin toplanması ile elde edilen total beyin volümü değerleri aynı yaş ve cinsiyetteki Türk toplumu beyin volümleri ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum: maksimum) değerleri kullanılarak; kategorik değişkenler ise n (%) şeklinde ifade edilmiştir. Normallik testi sonucuna göre gruplar arası

karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi ve Bağımsız çift örneklem testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Ki-kare testi kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiş olup Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. VEP testi bozuk olanları tahmin edebilmek amacıyla Fenilalanin ölçümü için ROC (Receiver operator characteristic curve) analizi kullanılarak kesim noktası değeri belirlenmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup, istatistiksel analizlerde tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.



BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların genel özellikleri Tablo-1’de raporlanmıştır.

Tablo 1: Çalışma grubunun genel özellikleri

Toplam hasta sayısı (n)	72
8 yaş altı, n(%)	38(%52,80)
8 yaş üstü, n(%)	34(%47,20)
Cinsiyet	
Erkek, n(%)	35(%48,60)
Kadın, n(%)	37(%51,40)
Akrabalık	
Var, n(%)	33(%45,80)
Yok, n(%)	39(%54,20)
Boy (cm) (Ort ± SS)	128,19± 26,91
Medyan (min: maks)	125,50(42:175)
Boy SDS (Ort ± SS)	0,47± 2,79
Medyan (min: maks)	0,10(-2,94:15,92)
Kilo (kg) (Ort ± SS)	30,88± 15,37
Medyan (min: maks)	27(10:75)
Kilo SDS (Ort ± SS)	-0,60± 1,77
Medyan (min: maks)	-0,13(-4,08:8)
Baş çevresi (cm) (Ort ± SS)	52,13± 2,86
Medyan (min: maks)	52,50(45:57)
Baş çevresi SDS (Ort ± SS)	-0,34± 1,29
Medyan (min: maks))	-0,46(-3:2,36)
VKİ (kg/m ²) (Ort ± SS)	18,64± 13,59
Medyan (min: maks)	16,72(0,67:127,55)
VKİ SDS (Ort ± SS)	-0,04± 2,65
Medyan (min: maks)	-0,39(-4,38:16,74)

Veriler; ortalama ± standart sapma, medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

SDS: Standart Deviasyon Skoru; cm: Santimetre, kg: Kilogram, , m²:Metrekare

Sekiz yaş altı hastaların oranının %52,80, sekiz yaş üstü hastaların oranının ise %47,20 olduğu görülmektedir. Cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde kadınların oranı %51,40 iken, erkeklerin oranının %48,60'dır. Çalışmaya alınan hastaların akrabalık durumu incelendiğinde %45,80'inin akrabalığının olduğu görülmüştür. Boy (cm) ölçümüne göre hastaların ortalama boyu 128,19±26,91 cm ve ortalama boy SDS 0,47±2,79 olarak saptanmıştır. Kilo (kg) ölçümüne göre hastaların ortalama kilosu 30,88±15,37 kg ve ortalama kilo SDS -0,60±1,77 olarak saptanmıştır. Baş çevresi ölçümüne göre hastaların ortalama baş çevresi 52,13±2,86 cm ve ortalama baş çevresi SDS -0,34±1,29 olarak belirlenmiştir. VKİ (kg/m²) ölçümüne göre ortalama VKİ 18,64±13,59 (kg/m²) ve ortalama VKİ SDS -0,04±2,65 olarak belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 2: Hasta popülasyonumuzda alel ve protein değişiklikleri

Alel	Protein Değişikliği	n	%
IVS10-11G>A	Kırılma	19	26.4
c.143 T>C	p.Leu48Ser	6	8.3
c.842C>T	p. Pro281Leu	5	7
c.728G>A	p.Arg243Gln	3	4.1
c.1222 C>T	p.Arg408Trp	3	4.1
c.764T>C	p.Leu255Ser	2	2.8
c.721C>T	p.Arg241Cys	2	2.8
c.728G>A	p.Arg243Gln	2	2.8
c.638T>C	p.Leu213Pro	2	2.8
c.216_217insC	p.Lys73Glnfs*4	2	2.8
c.592_613del	p.Tyr198Serfs*136	2	2.8
Diğer		24	33.3

Çalışma grubumuzun mutasyon analizinde 31'inde (%43) bileşik heterozigot mutasyon, 5'inde (%7) heterozigot, 36'sında (%50) ise homozigot mutasyon saptandı. Hastalarımızda en sık görülen 3 mutasyon; IVS10-11G>A (kırpılma) (%26.4), c.143 T>C p.Leu48Ser (%8.3) ve c.842C>T p.Pro281Leu (%7) olarak belirlendi. Diğer mutasyonlar oransal olarak yüksek görünmekle birlikte kendi içinde çok küçük oranlara sahipti (Tablo 2).

Tablo 3: Çalışma grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri

Fenilalanin ($\mu\text{mol/L}$) (Ort $\pm$ SS)	408,32 $\pm$ 183,87
Medyan (min: maks)	367(109:903)
Fenilalanin/Tirozin Oranı (Ort $\pm$ SS)	25,63 $\pm$ 13,27
Medyan (min: maks)	26,80(1,66:51)
Albumin (gr/L) (Ort $\pm$ SS)	45,64 $\pm$ 3,39
Medyan (min: maks)	46(37:56)
İzlem süresi (yıl) (Ort $\pm$ SS)	6,79 $\pm$ 3,79
Medyan (min: maks)	6(7 ay:15 yıl)
Diyet Protein (gr/kg/gün) (Ort $\pm$ SS)	1,58 $\pm$ 0,33
Medyan (min: maks)	1,60(1:2,50)
Diyet fenilalanin (mg) (Ort $\pm$ SS)	38,37 $\pm$ 82,12
Medyan (min: maks)	20(1:500)
Nörolojik Bulgu	
Var	19(%26,40)
Yok	53(%73,60)
VEP	
Anormal	9(%14,10)
Normal	55(%85,90)
BAEP	
Anormal	3(%4,70)
Normal	61(%95,30)
Denver II Gelişim Testi	
Anormal	4 (%16)
Normal	21(%84)

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

$\mu\text{mol/L}$: mikromol; gr: Gram; L:Litre; kg: Kilogram, mg: Miligram

Çalışmaya katılan hastaların ortalama plazma fenilalanin değeri $408,32 \pm 183,87$ $\mu\text{mol/L}$, ortalama FA/Tirozin değeri $25,63 \pm 13,27$ ve ortalama albumin değeri $45,64 \pm 3,39$ gr/L olarak belirlenmiştir.

İzlem süresi bakımından yapılan incelemeye göre ortalama izlem süresi $6,79 \pm 3,79$ yıl, ortalama diyet protein değeri $1,58 \pm 0,33$ gr/kg/gün ve ortalama diyet FA değeri $38,37 \pm 82,12$ mg olarak belirlenmiştir.

Hastaların %26,40'ının nörolojik bulgusunun olduğu görülmektedir. VEP testinin anormal olma durumunun oranı %14,10, BAEP testinin anormal olma durumunun oranı %4,70 ve denver testinin anormal olma durumunun oranı %16 olarak belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 4: Hastaların demografik bulgularının 8 yaş altı ve 8 yaş üstü ile karşılaştırılması

n=72	8 yaş altı (n=38)	8 yaş üstü (n=34)	p-değeri
Cinsiyet			
Erkek (n=35)	16 (%42,10)	19 (%55,90)	0,243 ^a
Kadın (n=37)	22 (%57,90)	15 (%44,10)	
Boy SDS (Ort $\pm$ SS) Medyan (min: maks)	$1,38 \pm 3,48$ 0,86(2,94:15,92)	$-0,56 \pm 1,05$ -0,73 (-2,30:1,90)	<0,001 ^b
Kilo SDS (Ort $\pm$ SS) Medyan (min: maks)	$0,57 \pm 1,93$ 0,76 (-2,90:8)	$-0,77 \pm 1,27$ -0,71 (-4,08:2,08)	0,001 ^b
Baş çevresi SDS (Ort $\pm$ SS)	$0,06 \pm 1,32$	$-0,78 \pm 1,11$	0,005 ^c
VKİ SDS (Ort $\pm$ SS) Medyan (min: maks)	$0,48 \pm 3,36$ 0,06(4,38:16,74)	$-0,63 \pm 1,35$ -0,47 (-4,24:2,06)	0,098 ^b

Veriler; ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

SDS: Standart Deviasyon Skoru; cm: Santimetre, kg: Kilogram, m²: Metrekare

a: Ki-Kare testi, b: Mann Whitney U Testi, c: Bağımsız çift örneklem t testi

Hastaların demografik bulgularının 8 yaş altı ve 8 yaş üstü ile karşılaştırılması Tablo-4' te verilmiştir. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0,243$). Sekiz yaş altı olan hastalarda medyan boy SDS 0,86 (minimum: -2,94; maksimum: 15,92), sekiz yaş üstü olan hastalarda ise -0,73 (minimum: -2,30; maksimum: 1,90) olarak saptanmış olup, sekiz yaş altı olan hasta grubunda medyan boy SDS düzeyinin daha yüksek olduğu görülmektedir ($p<0,001$). Sekiz yaş altı olan hastalarda medyan kilo SDS 0,76 (minimum: -2,90; maksimum: 8), sekiz yaş üstü olan hastalarda ise -0,71 (minimum: -4,08; maksimum: 2,08) olarak saptanmış olup sekiz yaş altı olan hasta grubunda medyan kilo SDS düzeyinin daha yüksek olduğu görülmektedir ($p=0,001$). Sekiz yaş altı olan hastalarda ortalama baş çevresi SDS $0,06\pm1,32$ ve sekiz yaş üstü olan hastalarda ise $-0,78\pm1,11$ olarak belirlenmiş olup, sekiz yaş altı olan hasta grubunda ortalama baş çevresi SDS düzeyinin daha yüksek olduğu görülmektedir ($p=0,005$). VKİ SDS düzeyine göre incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir (Tablo 4) ($p=0,098$).

Tablo 5: Hastaların diyet protein ve fenilalanin düzeylerinin boy, kilo, baş çevresi ve VKİ SDS ile ilişkisi

	Diyet Protein		Diyet Fenilalanin	
	r_s	p	r_s	p
Boy SDS	0,33	0,006	0,13	0,291
Kilo SDS	0,13	0,308	-0,04	0,731
Baş çevresi SDS	0,16	0,196	-0,10	0,416
VKİ SDS	-0,04	0,775	-0,14	0,252

SDS: Standart Deviasyon Skoru

r_s : Spearman korelasyon katsayısı

Diyetteki protein miktarı ile Boy SDS arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r_s=0,33$, $p=0,006$). Diyet proteinindeki artışın Boy SDS düzeyinde de artış şeklinde ortaya çıkması beklenmektedir.

Kilo SDS, baş çevresi SDS ve VKİ SDS ile diyet protein ölçümü arasında herhangi bir anlamlılık elde edilememiştir ($p>0,05$). Boy SDS, kilo SDS, baş çevresi SDS ve VKİ SDS ile diyet fenilalanin ölçümü arasında herhangi bir anlamlılık elde edilememiştir (Tablo 5) ($p>0,05$).

Tablo 6: 8 yaş altı ve 8 yaş üstü nörolojik bulgu olanların ortalama fenilalanin düzeyleri yüksekliği arasındaki ilişki

	8 yaş altı (n=6)	8 yaş üstü (n=13)	p-değeri
Fenilalanin ($\mu\text{mol/L}$) (Ort $\pm$ SS)	372,67 $\pm$ 133,29	516,38 $\pm$ 206,36	0,140 ^c

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir.

C: Bağımsız çift örneklem t testi

8 yaş altı 8 yaş üstü nörolojik bulgusu olan 19 hastanın ortalama fenilalanin düzeyleri yüksekliği arasındaki ilişki saptanmadı (Tablo 6) ($p=0,140$).

Tablo 7: 8 yaş altı ve üstü nörolojik bulgusu olanlarla olmayanların ortalama fenilalanin değerlerini arasındaki ilişki

	Nörolojik Bulgu		
	Var (n:19)	Yok (n:53)	p-değeri
8 yaş altı Fenilalanin ($\mu\text{mol/L}$) Ort (min: maks)	372,67 (208:607)	290,31 (135:589)	0,077 ^c
8 yaş üstü Fenilalanin ($\mu\text{mol/L}$) Ort (min: maks)	516,38 (109:788)	531,43 (230:903)	0,820 ^c

Veriler; ortalama (minimum: maksimum) ve n olarak ifade edilmiştir

μmol : Mikromol; L:Litre c: Bağımsız çift örneklem t testi

8 yaş altı nörolojik bulgusu olanların ortalama fenilalanin düzeyi 372,67 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptanırken, 8 yaş üstü nörolojik bulgusu olan hastalarda ortalama fenilalanin düzeyi 516,38 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. Hem 8 yaş altında hem de 8 yaş üstünde nörolojik bulgusu olanlarla olmayanların ortalama fenilalanin düzeyleri arasındaki ilişki saptanmadı (Tablo 7) ($p=0,077$; $p=0,820$).

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunun sağ, sol ve total beyin volümlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=27)	Kontrol (n=35)	p-değeri
Sağ hemisfer Volümü (mm^3) (Ort $\pm$ SS) Medyan (min: maks)	516.12,46 $\pm$ 55.032,41 518.094,50(428.32:694.92)	522.468,17 $\pm$ 51.870,74 519.83(418.72:672.17)	0,571 ^b
Sol Hemisfer Volümü (mm^3) (Ort $\pm$ SS) Medyan (min: maks)	522.224,18 $\pm$ 57.397,03 521.59(429.410:718.370)	527.665,71 $\pm$ 53.200,95 526.86(420.38:679.45)	0,648 ^b
Total Beyin Volümü (mm^3) (Ort $\pm$ SS) Medyan (min: maks)	1.038.341,64 $\pm$ 112.334,35 1.037.897,50(857.73:1.413,29)	1.050.133,89 $\pm$ 104.872,35 1.046.82(839.10:1.351.62)	0,619 ^b

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

Mm³: Milimetreküp, b: Mann Whitney U Testi

Tablo 8 incelendiğinde, sağ ve sol hemisfer ve total beyin volümü açısından çalışma grupları arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir (sırasıyla $p=0,571$, $p=0,648$ ve $p=0,619$).

Tablo 9: 8 yaş üstü hastaların bulgularının karşılaştırılması

	Total Beyin Volümü (mm ³) (n=27)
Cinsiyet	
Erkek (n=15) (Ort ± SS) Medyan (min: maks)	1.066.837,53±119.317,82 1.076.075(893.540:1.413.294)
Kadın (n=12) (Ort ± SS) Medyan (min: maks))	1.007.694,75±80.617,68 1.031.679(857.730:1.159.179)
p-değeri	0,126
Fenilalanin	
r _s	0,38
p-değeri	0,053
FA/Tirozin	
r _s	-0,09
p-değeri	0,626
Tirozin	
rs	0,359
p-değeri	0,066

Veriler ortalama ± standart sapma ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.
mm³: Milimetreküp, b: Mann Whitney U Testi, r_s: Spearman korelasyon katsayısı

Tablo 9 incelendiğinde, 8 yaş üstü MR beyin volümlerinin cinsiyet dağılımına göre anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir (p=0,126). 8 yaş üstü MR beyin volümleri ile FA yüksekliği, FA/tirozin yüksekliği ve Tirozin değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p=0,053, p=0,626 ve p=0,066).

Tablo 10: 8 yaş üstü hastaların nörolojik testleri ile total beyin volümlerinin karşılaştırılması

	Total Beyin Volümü (mm ³) (n=27)
VEP	
Anormal (n=9) (Ort ± SS) Medyan (min: maks)	1.112.078,29±144.452,13 1.087.443 (937.632:1.413.294)
Normal (n=18) (Ort ± SS) Medyan (min: maks)	1.030.795,42±74.611,21 1.037.897,50 (904.875:1.159.179)
p-değeri	0,083 ^b
BAEP	
Anormal (n=1)	*
Normal (n=18) (Ort; (min: maks))	1.045.595 (904.875:1.413.294)
p-değeri	-

Veriler ortalama ± standart sapma, medyan (minimum: maksimum) ve olarak ifade edilmiştir.
mm³: Milimetreküp

b: Mann Whitney U Testi

*: Veri sayısının yetersiz olmasından ötürü istatistiksel analize dahil edilmemiştir.

Tablo 10 incelendiğinde, 8 yaş üstü VEP testi anormal olanlar ile MR beyin volümleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir (p=0,083). BAEP testine ait analizler veri sayısının istatistiksel analiz için yetersiz olmasından ötürü gerçekleştirilememiştir.

Tablo 11: Çalışma grubunun fenilalanin, tirozin, FA/Tirozin düzeylerinin VEP/BAEP/Denver testleri ile karşılaştırılması.

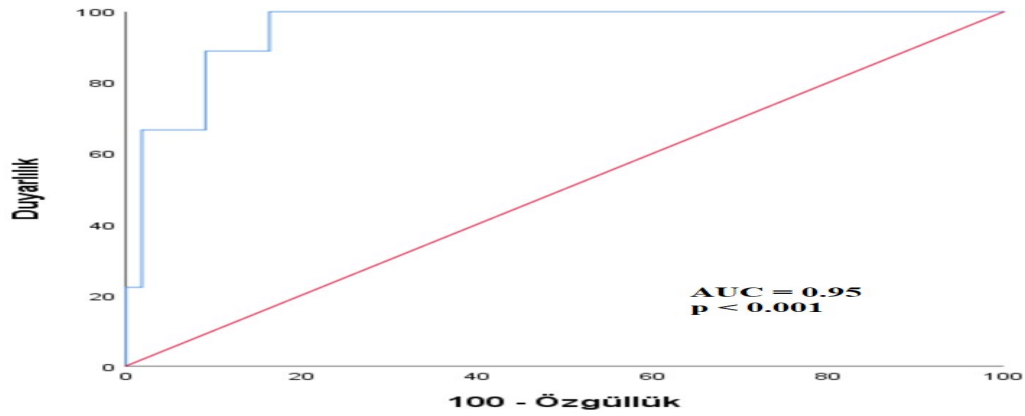
VEP Testi			
	Normal (n=53)	Anormal* (n=9)	p- değeri
Fenilalanin (µmol/L) (Ortalama, min: maks)	326(109:788)	680(445:903)	<0,001^b
Tirozin (µmol/L) (Medyan (min: maks))	12,80(4,30:222)	46,80(15,30:85,60)	0,005^b
Fa/Tirozin (Ort ± SS)	27,04±12,24	22,47±15,24	0,320 ^c
BAEP Testi			
	Normal (n=61)	Anormal (n=3)*	p- değeri
Fenilalanin (µmol/L) (Ortalama, min: maks)	346(109:903)	309(172:767)	-
Tirozin (µmol/L) (Medyan (min: maks))	36,3(8:266)	16,3(16,30:36,30)	-
Fa/Tirozin (Ort ± SS)	22,5±14,4	36,40±18,70	-
DENVER II Testi**			
	Normal (n=21)	Anormal (n=4)	p- değeri
Fenilalanin (µmol/L) (Ortalama, min: maks)	260 (135:607)	307.5 (218:332)	0,077 ^b
Tirozin (µmol/L) (Medyan (min: maks))	11,2 (7,30:67)	13,85 (4,30:32,50)	0,911 ^b
Fa/Tirozin (Ortalama, min: maks)	26,74±9,94	27,90±18,40	0,854 ^c

Veriler ortalama; medyan (minimum: maksimum) ve ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

b: Mann Whitney U Testi c: Bağımsız çift örneklem t testi

*Sadece 8 yaş üstü hastalara ait sonuçlar baz alındı.

**72 aya kadar olan hastalar baz alındı.



Figür 1: VEP testi bozuk olanlara yönelik ROC analizi (Fenilalanin ölçümü için eğri altında kalan alan AUC = 0.95 (cut off = 440,5, Duyarlılık = %100 ve Özgüllük=%83.60) olarak hesaplanmıştır).

Fenilalanin değerine göre denver testi sonucunda anormal ve normal hasta grupları arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0,748$). VEP testi sadece 8 yaş üzeri toplam 9 hastada anormal olarak sonuçlandı. VEP testi sonucunda anormal olan hasta grubunda medyan fenilalanin düzeyi 680 $\mu\text{mol/L}$ (minimum:445-maksimum:903) ve normal hasta grubunda ise 326 $\mu\text{mol/L}$ (minimum:109-maksimum:788) olarak saptandı. Tirozin medyan değeri ise normal hasta grubunda 12,80 $\mu\text{mol/L}$ (minimum:4,30-maksimum:222), hasta grubunda 46,80 $\mu\text{mol/L}$ (minimum:15,30-maksimum:85,60) olarak tespit edildi. VEP testi anormal olan hasta grubunda medyan fenilalanin ve tirozin düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$; $p<0,005$). VEP testi bozuk olanlara yönelik yapılan ROC analizinde fenilalanin ölçümü eşik değeri **440,5** $\mu\text{mol/L}$ (AUC = 0,95 Duyarlılık = %100 ve Özgüllük=%83,60) olarak hesaplanmıştır.

Fenilalanin, tirozin düzeyine ve FA/Tirozin oranına göre Denver II testi sonucunda anormal ve normal hasta grupları arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0,077$; $p=0,911$; $p=0,834$). BAEP testi için veri sayısının istatistiksel analiz için yetersiz olmasından ötürü gerçekleştirilememiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

FKU, akraba evliliklerinin yüksek değerlerde olduğu ülkemizde, otozomal resesif olarak kalıtılan, PAH genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan, diyet tedavisi ile tedavi edilebilen tek gen hastalıklarından birisidir.

FKU, fenilalaninin tirozine dönüşümünü sağlayan fenilalanin hidroksilaz enziminde (PAH) veya bu enzimin kofaktörü olan tetrahidrobiyopterin (BH4) sentez ve rejenerasyonundan sorumlu olan diğer enzimlerdeki bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkan heterojen hastalık grubudur.

FKU, Guthrie testi ile taramaları yapılabilen bir hastalık durumuna gelmiştir. Hastalığın erken teşhisi ve sonrasında diyet tedavisine hemen başlanması ile oluşabilecek beyin hasarı ve hastalığa bağlı diğer komplikasyonlar önlenabilmektedir.

FKU ile ilgili görüntüleme çalışmaları büyük ölçüde konvansiyonel beyin MRG'lerine dayanır ve sıklıkla T2 anormallikleri saptanmıştır (14). Çalışmalarda daha çok beyaz cevher lezyonları görülse de klinik belirtilerin çoğu beyaz cevher hastalığından çok serebral gri cevher hastalığından kaynaklanmaktadır. Huttenloster'in hayvan ve insanlarda yaptığı çalışmalar sonucunda kortikal tabakalanmada değişiklikler, doku kütlesi atrofisi ve azalmış dendritik dallanma tespit edilmiş olup, hastalıkta oluşan nörolojik bulguların neokorteksin geç olgunlaşan bölgelerinin işlev bozukluğu olduğunu göstermişlerdir (15).

Çalışma grubumuzda cinsiyet dağılımına göre bakıldığında erkek 35 (%48,6), kadın 37 (%51,4) olarak saptanmış olup, kadın erkek oranı hemen hemen benzerlik göstermektedir (Tablo 1) (66,71). Literatürde ki çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar saptanmıştır (67-70). Literatürde ki bu farklı sonuçlar çalışma gruplarının tespit yöntemi nedeniyle kaynaklanmış olabilir. Çalışma grubumuzda akrabalık oranı %45,8 olarak saptanmış olup, literatürle benzer sonuçlar elde edilmiştir (66,71).

Çalışma grubumuzun mutasyon analizlerinde 36'sında (%50) homozigot, 31'inde (%43) bileşik heterozigot, 5'inde (%7) ise heterozigot mutasyon saptanmıştır. En sık görülen üç mutasyon IVS10-11G>A (kırpılma) (%26.4), c.143 T>C (p.Leu48Ser) (%8.3) ve c.842C>T (p.Pro281Leu) (%7) olarak tespit edildi (Tablo 2).

Hillert ve ark'nın yaptığı çalışmada homozigot oranı daha yüksek tespit edilmiştir (71) . Dobrowolski ve ark.'nın 2011 yılında Türk FKU hastalarında yaptıkları moleküler genetik analiz çalışmasında 588 hasta incelenmiş olup, %48,7 oranında homozigot mutasyon saptanmıştır. Bakılan bu hasta popülasyonunda %43,8 oranında akrabalık tespit edilmiştir. Akrabalık oranı arttıkça homozigot mutasyon oranının arttığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada en sık görülen genotip IVS10-11G>A (kırpılma) olarak saptanmıştır (72). Erdol ve ark'nın 397 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise birleşik heterozigot oranı daha yüksek saptanmış (66). Literatürde birçok ülkede çeşitli varyantlar tespit edilmiş olup, bu varyantlarda farklı klinik özellikler ve hastalık şiddeti saptanmıştır (71,73,74). Dolayısıyla FKU tanısı konulmuş hastalarda yapılacak genetik çalışmanın hem aileye genetik danışmanlık hem de hastalığın takibi ve prognozu açısından önemli bir parametre olduğu kanaatindeyiz.

Çalışma grubunun ortalama Fenilalanin düzeyi 8 yaş altında 372,67 $\mu\text{mol/L}$, 8 yaş üstünde ise 408,32 $\mu\text{mol/L}$ olarak tespit edilmiş olup, literatürde önerilen düzeyler arasında sonuçlanmıştır (Tablo 3). Avrupa'da 10 ülkede yapılan bir çalışmada diyetle başlamak için eşik değer Belçika'da 300 $\mu\text{mol/L}$, Almanya ve Türkiye'de 600 $\mu\text{mol/L}$, tüm merkezler göz önünde bulundurulduğunda ise ortalama değerlerin 360-400 $\mu\text{mol/L}$ arasında olduğu belirlenmiştir. Avrupa yönergeleri kognitif fonksiyonların korunması açısından ortalama fenilalanin seviyelerinin 12 yaşından önce 360 $\mu\text{mol/L}$ 'nin, sonrasında ise 600 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında tutulmasını tavsiye etmektedirler (75).

Çalışma grubumuzda tanı anındaki FA/Tirozin oranı literatüre uygun olarak yüksek tespit edilmiştir (Tablo 3). Yapılan çalışmalarda Fenilalanin/Tirozin oranı, fenilalanin düzeyinden çok daha yüksek oranda artış

gösterdiğini saptanmıştır. Fenilalanin ve tirozin düzeylerinin Tandem-MS yöntemi kullanılarak eş zamanlı ölçülebilmesi; fenilalanin düzeyi ile birlikte fenilalanin/tirozin oranının kullanımı sağlayabilmektedir (43,76-80).

Fenilalanin/tirozin oranının, fenilalaninin tek başına kullanımından daha fazla taramanın hassasiyetini artırdığı ve FKU ile normal vakaların ayırımında önemli bir kriter olduğu belirtilmiştir (43,79,81-85). Yapılan iki çalışmada, fenilalanin için 180 $\mu\text{mol/L}$ ve fenilalanin/tirozin oranı için 2,5 değeri alt sınır olarak önerilmiştir (43,79). 1998-2001 yılları arasında 250,000 yenidoğanda FKU ve diğer metabolik hastalıkların ayırıcı tanısı için yapılan araştırmada sınır değer olarak fenilalanin 150 $\mu\text{mol/L}$ ve FA/tirozin oranı için 1,7 değeri kabul edilmiştir (83). Fenilalanin/tirozin oranı için James ve ark. (81), <1,2; Chace ve ark (79), <2,5 sınır değer olarak önermektedir. Reilly ve ark (82), yenidoğan taramada fenilalanin/tirozin oranının FKU vakaları için 1,93, HHPA vakaları için 0,91 olarak kullanılması halinde tüm vakaların tespit edebileceğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada, ilk 12 yaş içindeki yıllık kan fenilalanin konsantrasyonu ortalamasının, FKU'lu çocuklarda bilişsel sonuç açısından hiperfenilalaninemi ile ilgili diğer parametrelere göre daha iyi bir tahmin aracı olduğu ifade etmişlerdir (86). Kurumumuzda da ilk başvuruda fenilalanin ve FA/Tirozin oranı birlikte değerlendirilmektedir.

Hastalarımızın ortalama albümin düzeyi 4.5 g/dl (Normal değer: 3.4 - 5.4 g/dL) olarak saptanmış olup, normal sınırlar içindedir (Tablo 3). Gropper ve ark'nın 22 Klasik FKU hastasında yaptığı çalışmada albümin seviyesi benzer şekilde saptanmış olup, farklı plazma fenilalanin seviyelerine sahip FKU'lu çocuk grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte aynı çalışmada plazma albümini ile CD3+ ve CD4+ yüzdeleri ve sayıları arasında, plazma IgG ile interlekin 1 ve 2 arasında ve enerji alımı, protein, demir ve plazma IgG düzeyleri arasında pozitif korelasyonlar saptanmıştır. Sonuç olarak diyetisyen kontrolü altında düzenli takip altındaki hastaların albümin seviyesinin normal sınırlar içinde tutulmasının hastaların immünolojik fonksiyonlarının korunması açısından önemli olduğunu ifade etmişlerdir (87).

Çalışma grubumuzun ortalama takip süresini 6.79 ± 3.79 yıl olarak saptadık (Tablo 3). Hastaların aynı merkezde düzenli olarak takip edilmesi hastalık nedeni gelişebilecek komplikasyonların takibi açısından önem taşımaktadır (88,89).

Hastalarımızın diyetteki protein ve fenilalanin düzeyi hastanın yaşına, metabolik gereksinimine göre düzenlenmektedir (Tablo 3). Beslenme tedavisinin amacı kan ve beyinde fenilalaninin birikmesini önlemektir. Ayrıca fenilalaninin tirozine dönüşümünün olmaması sebebiyle eksikliği gelişen tirozini yerine koymak ikincil amaçtır. Beslenme tedavisiyle çocuğun büyüme, gelişmesi normal seyreder ve komplikasyonlar engellenir (90). Firman ve ark'nın yaptığı 70 çalışmayı içeren bir metaanalizde antropometrik ölçümler açısından FKU'lu kişiler ve kontroller arasında hiçbir fark gözlemlenmemiştir, ancak FKU kohortlarında kas kütlesinde eksiklikler rapor edilmiştir (91).

Çalışmamızda 8 yaş altındaki hastalarda medyan boy ve kilo SDS ile ortalama baş çevresi SDS sonuçları 8 yaş üstüne göre anlamlı derecede yüksek bulunmuşken, VKİ açısından her iki yaş grubunda anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4). Literatüre bakıldığında boy, kilo, VKİ, boy SDS, kilo SDS ve VKİ SDS'leri üzerine çok farklı sonuçlar olduğu görülmektedir (92- 99). Ancak çalışmamızda literatürün aksine boy ve kilo SDS'leri anlamlı olarak yüksek saptandı.

Baş çevresi SDS'sine bakıldığında 8 yaş altında anlamlı olarak yüksek saptandı. Yapılan bazı çalışmalarda baş çevresinin normal popülasyona göre düşük olduğu saptanmıştır (100,101). Hoeksma ve ark'nın 0 ila 3 yaş arası 174 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada doğal protein alımı ile baş çevresi büyümesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirmiştir (94).

Çalışma grubumuzda diyetteki protein miktarı ile Boy SDS arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğunu saptadık (Tablo 5). Yapılan çeşitli çalışmalarda boydaki uzama ile diyetteki protein ve fenilalanin miktarı arasında ilişki saptanmamıştır (30,93,98,101).

Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar diyet tedavisinin bazı yönlerden farklı tekniklerinden kaynaklanıyor olabilir. Örneğin fenilalanin ve proteinin kısıtlanması, karbonhidrat ve yağ kullanımı, kalori hesaplaması gibi. Ayrıca, fenilalaninin önerilen düzeylerde tutulmasındaki katılık ve hastaların tedaviye uyumu, genetik ve çevresel özellikler FKU hastalarındaki farklı büyüme modellerinde etkili olabilir.

Çalışma grubumuzda nörolojik bulguları olan hastaların ortalama fenilalanin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı (Tablo 6, Tablo 7). Hastaların nörolojik bulgularına bakıldığında 11 hastada alt ekstremitelerde derin tendon refleksinde artış, 6 hastada hafif mental retardasyon, 6 hastada nöromotor gelişme geriliği, 1 hastada nöbet tespit edildi. Bilindiği gibi tedavi edilmeyen FKU, geri dönüşü olmayan zihinsel engellilik, mikrosefali, motor bozukluklar, otizm, nöbetler, gelişimsel sorunlar, anormal davranışlar ve psikiyatrik semptomlara yol açmaktadır (14). Pilotto ve ark'nın yetişkin hastalarda yaptığı çalışmada fenilalanin düzeyleri ile klinik, nöropsikolojik, nörofizyolojik, biyokimyasal ve görüntüleme değişiklikleri arasında güçlü bir korelasyona olduğunu saptamışlar (102). Ancak literatürde karşıt görüşlerde mevcuttur. Van Vliet ve ark'nın 16 geç tespit edilmiş vaka üzerinde yapılan çalışmada yüksek fenilalanin konsantrasyonlarına rağmen hastalarda nörolojik bulgu saptanmamıştır (103). Waisbren ve ark'nın 40 çalışmadan yaptığı metaanalizde FKU'lu hastalarda kan fenilalanin düzeyi ile IQ arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu saptamışlardır (50).

Hastalarımızın takip ve tedavilerinin düzenli, nörolojik bulgularının fenilalanin düzeyinden bağımsız olması mevcut bulguların daha çok çevresel ve genetik faktörlerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca nörolojik komplikasyonları önlemek için FKU hastalarının diyetlerine ve tıbbi takiplerine devam etmeleri sistematik olarak teşvik edilmelidir.

Çalışma ve kontrol grubumuz arasında, sağ, sol hemisfer ve total beyin volümleri arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi (Tablo 8). Ayrıca total beyin volümü ile fenilalanin düzeyi ve FA/Tirozin oranı arasında da anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9). Pfaendner ve ark'nın yaptığı çalışmada erken tedavi

edilen hastalarda bile beynin çeşitli bölgelerinde atrofi tespit edilmiştir (104). Bodner ve ark.'nın 13 FKU ve 13 kontrol olgunusu içeren çalışmada, FKU hastalarında kontrol grubuna göre toplam beyin hacminde azalma saptamışlardır (105). Perez-Duenas ve ark.'nın FKU tanılı 27 hasta ve 27 kontrol grubunda global beyin hacmi ve gri ve beyaz cevher hacminin gruplar arasındaki ölçümlerini karşılaştırmış, FKU hastalarında sağlıklı kontrollere göre beyin parankim hacminde azalma meydana geldiğini tespit etmişlerdir (106). Leuzzi ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise geç tespit edilen FKU hastalarında gelişen serebral atrofının, uzun süreli yüksek fenilalanin konsantrasyonlarına bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir (107). Pietz ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise beyin MRG atrofi derecesinin, MRG'den önceki 5 yıl boyunca kümülatif fenilalanin değerleriyle en yakından ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (13).

Hastalarımızın çoğunun takiplerinin düzenli olması, tedaviye uyumu ve fenilalanin düzeyinde yüksekliklerin kısa süreli olması, yükseklik olması durumunda hemen müdahale edilmesi sonuçlarımızda etkili olmuş olabilir.

Hastaların VEP testinin anormal olma durumuyla total beyin volümleri ölçümleri arasında ilişki saptanmadı (Tablo 10). BAEP testlerine ait analizler veri sayısının istatistiksel analiz için yetersiz olması nedeniyle gerçekleştirilememiştir.

Çalışma grubumuzda VEP testi sonucu anormal olan hasta grubunda medyan fenilalanin ve tirozin düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 11).

Fenilalanin düzeyi 440,5 $\mu\text{mol/L}$ ve üzeri olanlarda VEP testi bozukluğu daha fazla saptanmıştır (Figür 1). Tirozin değerinin yüksekliğinin ise kötü diyet kontrolüne bağlı olabileceği düşünüldü.

Korinthenberg ve ark.'nın 16 yaş üzeri 41 hasta üzerinde yaptığı çalışmada VEP'de P 100 gecikmesinde önemli bir uzama, BAEP'te iki taraflı simetri bozukluğu ve EEG arka plan aktivitesinde bir yavaşlama saptamışlardır (108). T Coşkun ve ark.'nın 42 hasta üzerinde yaptığı çalışmada da VEP ve

BAEP testlerinde anlamlı uzama saptamışlardır (109). Leuzzi ve ark'nın yaptığı çalışmada ise VEP'teki uzamalarda fenilalanin konsantrasyonları arasında korelasyon saptarken MRG anormallikleri arasında ilişki saptamamışlardır (107). McDonnell ve ark'nın erişkinlerde yaptığı çalışmada hastalarda klinik bulgular, VEP, MRG bulguları anormal olarak saptanan hastalarda ortalama fenilalanin düzeyi 1226 $\mu\text{mol/L}$ saptanmış ancak ortalama tanı yaşıyla veya mevcut plazma fenilalanin düzeyleriyle arasında korelasyon saptanmamıştır (110). Jones ve ark'nın yaptığı çalışmada fenilalanin düzeyinin 1200 $\mu\text{mol/L}$ ve üzerinde olduğu durumlarda VEP gecikme sıklığı fazla saptanmış ancak aralarında düşük bir ilişki bulunmuştur. VEP'i bozuk olan hastalarda MRG'de anormallikler saptanmış ancak her iki hemisfer arasında asimetri saptanmamıştır (111).

Leuzzi ve ark'nın yaptığı çalışmada VEP gecikmeleri ile hastanın düşük fenilalanin diyetine başlama yaşı, MRG'deki beyaz madde anormalliklerinin şiddeti arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Ancak fenilalanin düzeyinin uzun süreli > 900 $\mu\text{mol/L}$ üzerinde olanlarda VEP anormallikleri saptanmıştır. Ancak istatistiki olarak anlamlı değildir (107). Korinthenberg ve ark'nın yaptığı çalışmada ise VEP ve BAEP'te anormallikler saptanmış, ancak nörofizyolojik bulgular ile diyet tedavisinin 6 yıldan daha uzun süre devam etmesi veya fenilalanin konsantrasyonu arasında herhangi bir korelasyon gösterilememiştir (108).

Çalışma grubumuz da fenilalanin değeri ile Denver II testi anormal ve normal olan hasta grupları arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir. BAEP testine ait analizler veri sayısının istatistiksel analiz için yetersiz olmasından dolayı gerçekleştirilememiştir (Tablo 11).

Mestre ve ark'nın 20 hasta üzerinde yaptığı çalışmada; erken tanı ve tedavi uygulanan çocuklarda bile kişisel-sosyal ve dil becerilerinde olumsuz yönde değişiklik görülmüş ve önerilen plazma fenilalanin düzeylerini korumakta zorluk yaşadıklarını ifade etmişlerdir (112). Filipek'in çeşitli çalışmalardan yaptığı derleme de erken tanılı çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuyla örtüşen belirtilerin olduğunu ve ayrıca fenilalanin seviyeleri arasında bir ilişki saptanmadığını ifade edilmiştir (113). Gejao ve

ark'nın çeşitli gelişimsel testler kullanarak yaptığı çalışmada; FKU'lu çocuklarda hiperaktivite ile birlikte dikkat eksikliği ve kişisel-sosyal, dil ve motor uyum yeteneklerindeki değişikliklerin daha sık olduğunu saptamışlardır (114).

Çalışmamızda her ne kadar anlamlı bulgu saptanmasa da ortaya çıkabilecek gelişimsel problemlerin belirlenebilmesi için, belli aralıklarla çocukların gelişimsel özelliklerinin değerlendirilmesi gerekir. Yeni başlayan veya süregelen gelişim sorunları bu sayede erken dönemde tespit edilebilir ve gerekli önlemler alınabilir.

Sonuç olarak, FKU hastalarında beyin volümetrik MRG verileri ve klinik parametreler arasındaki ilişkiyi belirlemek için yaptığımız çalışmada plazma fenilalanin düzeyi 440,5 $\mu\text{mol/L}$ ve üzeri olanlarda VEP testi bozukluğunu daha fazla saptadık. FKU hastalarında plazma fenilalanin düzeyinin 440,5 $\mu\text{mol/L}$ altında tutulması görme sinirinin etkilenmesini önleyeceği kanaatindeyiz. Ayrıca çalışmamız da hasta sayısının az olması nedeni ile diğer parametrelerimizde anlamlı farklılıklar çıkmamış olsa da bulgularımız FKU hastalarında düzenli ve multidisipliner takibin önemini göstermiştir. Daha büyük hasta grubu ile çalışmalar yapılması hastalığın özellikle erişkin döneminde oluşabilecek komplikasyonlarının erken tanınmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, et al. Phenylketonuria. *Nature reviews Disease primers*. 2021; 7(1): 36.
- 2- Shoraka HR, Haghdoost AA, Baneshi MR, Global prevalence of classic phenylketonuria based on Neonatal Screening Program Data: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr*. 2020; 6;63(2): 34– 43.
- 3- Coşkun T, Çoker M, Mungan NO, et al. Recommendations on phenylketonuria in Turkey. *Turkish Journal of Pediatrics* 2022; 64(3): 413– 34.
- 4- Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat*. 2016; 37(6): 508– 15.
- 5- Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet*.1953; 265: 812- 3.
- 6- Al Hafid N, Christodoulou J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Transl Pediatr*. 2015; 4(4): 304–17.
- 7- Khaghani F, Eshraghi P, Hamzehloei T. Tetrahydrobiopterin responsiveness in phenylalanine hydroxylase deficient patients from north-east of Iran: genotype-phenotype correlation, identification of a novel mutation and 7 new responsive genotypes. *Eur J Med Genet*. 2022; 65(9): 104536.
- 8- Van Spronsen FJ, Van Wegberg AM, Ahring K, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(9): 743– 56.
- 9- Köse E, Öztürk H, Özdemir B, et al. The effect of phenylalanine restricted diet on anthropometric parameters in classical phenylketonuria patients. *Journal of Dr Behcet Uz Children s Hospital* 2019; 9(1): 29- 33.
- 10- Ferreira, BK, Rodrigues MT, Streck EL, et al. White matter disturbances in phenylketonuria: Possible underlying mechanisms. *J. Neurosci. Res*. 2020; 99: 349– 60.
- 11- Gramer G, Förl B, Springer C, et al. Visual functions in phenylketonuria-evaluating the dopamine and longchain polyunsaturated fatty acids depletion hypotheses. *Mol Genet Metab* 2013; 108: 1- 7.
- 12- Leuzzi V, Rinalduzzi S, Chiarotti F, et al. Subclinical visual impairment in phenylketonuria. A neurophysiological study (VEP-P) with clinical, biochemical, and neuroradiological (MRI) correlations. *J. Inher. Metab. Dis*. 1998; 21: 351- 64.
- 13- Pietz J, Kreis R, Schmidt H, et al. Phenylketonuria: findings at MR imaging and localized in vivo H-1 MR spectroscopy of the brain in patients with early treatment. *Radiology*. 1996; 201(2): 413- 20.
- 14- Ullrich K, Möller H, Weglage J, et al. White matter abnormalities in phenylketonuria: results of magnetic resonance measurements. *Acta Paediatrica*. 1994; 83: 78- 82.

- 15- Huttenlocher PR. The neuropathology of phenylketonuria: human and animal studies. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 102-06.
- 16- Dinu A, Apetrei C. A Review on Electrochemical Sensors and Biosensors Used in Phenylalanine Electroanalysis. *Sensors* 2020; 20: 2496.
- 17- Erlandsen H, Patch MG, Gamez A, Straub M, Stevens RC. Structural Studies on Phenylalanine Hydroxylase and Implications Toward Understanding and Treating Phenylketonuria. *Pediatrics*. 2003;112(6 II):1557– 65.
- 18- Van Wegberg A, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases* 2017; 12(1): 1- 56.
- 19- Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism. *Clin Biochem Rev* 2008; 29 (1): 31- 41.
- 20- Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J. Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment 6th (Eds.). Heidelberg: Springer 2016; 250– 65.
- 21- Douillard C, Arnoux JB. , Bouée S, et al. F. Health status and comorbidities of adult patients with late-diagnosed phenylketonuria (FKU) born before the newborn screening in France – A nationwide study of health insurance claims data *Mol Genet Metab*. 2023;140(3): 107704.
- 22- Sumaily KM, Mujamammi AH. Phenylketonuria: A new look at an old topic, advances in laboratory diagnosis, and therapeutic strategies. *Int J Health Sci*. 2017; 11: 63- 70.
- 23- Surtees R, Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 2000;159(2): 109-13.
- 24- Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphan J Rare Dis* 2017; 12: 162.
- 25- Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet* 2010; 376(9750): 1417–27
- 26- Cömert TK, Köksal G. Daily practices of phenylketonuria in various centres in Turkey “a retrospective, cross-sectional study”. *Int Res J Public and Environ Health* 2017; 4 (3): 48- 54.
- 27- Tezel B, Dilli D, Bolat H, et al. The development and organization of newborn screening programs in Turkey. *J Clin Lab Anal*. 2014; 28(1): 63– 9.
- 28- Christ SE. Asbjørn Følling and the discovery of phenylketonuria. *J Hist Neurosci* 2003;12(1): 44– 54.
- 29- Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Molecular genetics and metabolism* 2014; 112(2): 87- 122.
- 30- Vinueza AMZ. Recent Advances in Phenylketonuria: A Review. *Cureus* 2023; 15: 15(6).

- 31- Ozturk FN, Duman TA. An update of the mutation spectrum of phenylalanine hydroxylase (PAH) gene in the population of Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022; 35(5): 663– 8.
- 32- Çınar M, Yıldırım GK, Kocagil S, et al. Spectrum of PAH gene mutations and genotype-phenotype correlation in patients with phenylalanine hydroxylase deficiency from Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022; 35(5): 639– 47.
- 33- Hoeksma M, Reijngoud DJ, Pruim J, et al. Phenylketonuria: High plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Mol Genet Metab* 2009 Apr; 96 (4): 177- 82.
- 34- Shah S, Peterson N, McKean C. Cerebral lipid metabolism in experimental hyperphenylalaninaemia: incorporation of 14c-labelled glucose into total lipids. *Journal of Neurochemistry.* 1970; 17(2): 279-84.
- 35- Matsuo K, Hommes F. Regional distribution of the phenylalanine-sensitive ATP-sulphurylase in brain. *Journal of inherited metabolic disease.* 1987; 10: 62- 5.
- 36- Glushakov AV, Dennis DM, Morey TE, et al. Specific inhibition of N-methyl-D-aspartate receptor function in rat hippocampal neurons by L-phenylalanine at concentrations observed during phenylketonuria. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 359– 67.
- 37- Rovelli V, Longo N. Phenylketonuria and the brain. *Mol Genet Metab.* 2023; 139(1): 107583.
- 38- Horster F, Schwab MA, Sauer SW, et al. Phenylalanine reduces synaptic density in mixed cortical cultures from mice. *Pediatr Res.* 2006; 59: 544– 8.
- 39- Martynyuk AE, Glushakov AV, Sumners C, et al. Impaired glutamatergic synaptic transmission in the FKU brain. *Molecular Genetics and Metabolism* 2005; 86(1): 34– 42.
- 40- Shefer S, Tint GS, Jean-Guillaume D, et al. Is there a relationship between 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity and forebrain pathology in the FKU mouse? *Journal of Neuroscience Research* 2000; 61(5): 549- 63.
- 41- Moyle J, Fox A, Arthur M, et al. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with FKU. *Neuropsychology review* 2007; 17: 91- 101.
- 42- Schuck PF, Malgarin F, Cararo JH, et al. Phenylketonuria Pathophysiology: on the Role of Metabolic Alterations. *Aging Dis.* 2015; 6(5): 390- 9.
- 43- Chace DH. Mass spectrometry in newborn and metabolic screening: historical perspective and future directions. *J Mass Spectrom* 2009; 44(2): 163- 70.
- 44- Hendriksz CJ, Walter JH. Update on phenylketonuria. *Current Paediatrics* 2004; 14(5): 400- 6.
- 45- I Ozalp , T Coşkun, A Tokatli, H S Kalkanoğlu, et al. Newborn FKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr* 2001; 43(2): 97- 101.

- 46- Güneral F, Ozalp I, Tatlıdil H. Heterozygous Carriers of Classical Phenylketonuria in a Sample of the Turkish Population: Detection by a Spectrofluorimetric Method. *J Inher Metab Dis*. 1991; 14(5): 741- 48.
- 47- Milstien S, Kaufman S. Studies on the phenylalanine hydroxylase system in liver slices. *Journal of Biological Chemistry* 1975; 250 (12): 4777- 81.
- 48- Plana J. C. Fenilketonuria de diagnóstico precoz: Bases fisiopatológicas del daño neuronal y opciones terapéuticas. *Medicina (B. Aires)* ; 2019; 79(3): 2-5.
- 49- Erçin S, Ovalı F. Yenidoğan Taramaları. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* 2019; 11 (4): 193- 9.
- 50- Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab*. 2007; 92(1– 2): 63– 70.
- 51- Costello PM, Beasley MG, Tillotson SL, et al. Intelligence in mild atypical phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1994; 153 (4): 260- 3.
- 52- Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, et al. Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 2001; 49 (4): 532– 36.
- 53- Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2014; 16: 188- 200.
- 54- Villasana D, Butler I, Williams J, Roongta S. Neurological deterioration in adult phenylketonuria. *Journal of inherited metabolic disease* 1989; 12: 451- 57.
- 55- Thompson AJ, Youl BD, Kendall B, et al. Neurological deterioration in young adults with phenylketonuria. *The Lancet* 1990; 336: 602- 5.
- 56- Pearsen K, Gean-Marton A, Levy H, et al. Phenylketonuria: MR imaging of the brain with clinical correlation. *Radiology* 1990; 177(2): 437- 40.
- 57- Cleary M, Walter J, Wraith J, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *The Lancet* 1994; 344(8915): 87- 90.
- 58- Anderson PJ, Leuzzi V. White matter pathology in phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism* 2010; 99: 3-9.
- 59- Bick U, Ullrich K, Stöber U, et al. White matter abnormalities in patients with treated hyperphenylalaninaemia: magnetic resonance relaxometry and proton spectroscopy findings. *European journal of pediatrics* 1993; 152: 1012- 20.
- 60- Medeni Z, Karasalihoğlu S, Bozdereli H, et al. Antenatal ve Yenidoğan Dönemi Patolojileri Olan Süt Çocuklarının İzlenmesinde "Denver Gelişimsel Tarama Testi"nin Yeri. *Balkan Medical Journal* 1988; 2: 283- 89.
- 61- Anlar, B. ve Yalaz, K. Denver II gelişimsel tarama testi Türk çocuklarına uyarlanması ve standardizasyonu el kitabı. 1996.
- 62- Çarman KB. Normal neuromotor development of children. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 2016; 38 (1): 17-19.

- 63- Tobimatsu S, Celesia G. Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. In *Clinical Neurophysiology*, 2006; 117(1): 1414– 33.
- 64- Soni A, Kanaujia SK, Kaushik S. Brainstem Evoked Response Audiometry (BERA) in Neonates with Hyperbilirubinemia. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 2016; 68(3): 334– 38.
- 65- Mori S, Wu D, Ceritoglu C, et al. MRICloud: delivering high-throughput MRI neuroinformatics as cloud-based software as a service. *Computing in Science & Engineering*. 2016; 18(5): 15.
- 66- Erdol S, Bilgin H. Evaluation of patients with phenylalanine metabolism disorder: a single center experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022; 35 (4): 463- 7.
- 67- Kleigman RM, Geme ST, Blum NJ, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 24th edition. Elsevier 2019 3128-3141.
- 68- Dababneh S, Alsbou M, Taani N, et al. Epidemiology of Phenylketonuria Disease in Jordan: Medical and Nutritional Challenge. *Children* 2022; 9(3): 402.
- 69- Tillotson SL , Costello PM , Smith I. No reduction in birth weight in phenylketonuria *Eur J Pediatr*. 1995; 154(10): 847- 9.
- 70- Hanley WB. Sex ratio in phenylketonuria. *Lancet* 1970 18; 2(7664): 150- 1.
- 71- Özalp I, Coşkun T, Tokatlı A, et al. Neonatal FKU screening in Turkey: 7 years experience in a developing country. *Screening* 1995; 4: 139- 47.
- 71- Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *Am J Hum Genet*. 2020; 107(2): 234- 50.
- 72- Dobrowolski SF, Heintz C, Miller T, et al. Molecular genetics and impact of residual in vitro phenylalanine hydroxylase activity on tetrahydrobiopterin responsiveness in Turkish FKU population. *Mol Genet Metab*. 2011; 102(2): 116– 21.
- 73- Dababneh S, Alsbou M, Taani N, et al. Jordan: Epidemiology of Phenylketonuria Disease in Jordan: Medical and Nutritional Challenges. *Children*. 2022; 9(3): 402.
- 74- Elhawary NA, AlJahdali IA, Abumansour IS, et al. Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Hum Genomics*. 2022; 16(1): 22.
- 75- Ahring K, Belanger-Quintana A, Dokoupil K, et al. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clinical Nutrition*, 2009; 28(3): 231- 6.

- 77- Romani C, Manti F, Nardecchia F, et al. Adult cognitive outcomes in phenylketonuria: explaining causes of variability beyond average Phe levels. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019; 14(1): 1-17.
- 78- Ceglarek U, Müller P, Stach B, et al. Validation of the Phenylalanine/Tyrosine Ratio Determined by Tandem Mass Spectrometry: Sensitive Newborn Screening for Phenylketonuria. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40(7): 693– 7.
- 79- Chace DH, Sherwin JE, Hillman SL, et al. 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.* 1998; 44: 2405– 9.
- 80- Deng C, Shang C, Hu Y, et al. Rapid determination of amino acids in neonatal blood samples based on derivatization with isobutyl chloroformate followed by solid-phase microextraction and gas chromatography/mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom. In Journal of Chromatography B* 2004; 18: 2558– 64.
- 81- James PM, Levy HL. The clinical aspects of newborn screening: Importance of newborn screening follow-up. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2006; 12(4): 246- 54.
- 82- Reilly AA, Bellisario R, Pass KA. Multivariate discrimination for phenylketonuria (FKU) and non-FKU hyperphenylalaninemia after analysis of newborns' dried blood-spot specimens for six amino acids by ion-exchange chromatography. *Clinical Chemistry*. 1998; 44(2): 317– 26.
- 83- Schulze A, Kohlmüller D, Mayatepek E. Sensitivity of electrospray-tandem mass spectrometry using the phenylalanine/tyrosine-ratio for differential diagnosis of hyperphenylalaninemia in neonates. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* 1999; 283: 15– 20.
- 84- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrosprayionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003; 111: 1399– 1406.
- 85- Levy PA, Miller JB, Shapira E. The advantage of phenylalanine to tyrosine ratio for the early detection of phenylketonuria. *Clin Chim Acta*. 1998; 270: 177– 81.
- 86- Didycz B, Bik-Multanowski M. Dynamics of hyperphenylalaninemia and intellectual outcome in teenagers with phenylketonuria. *Acta Biochimica Polonica* 2017; 64(3): 527– 31.
- 87- Gropper SS, Chaung HC, Bernstein LE, et al. Immune status of children with phenylketonuria. *J Am Coll Nutr*. 1995; 14: 264- 70.

- 88- Ordoei M, Fallah R, Ronizi S. A. Evaluation of Attention-deficit/Hyperactivity Disorder in Referred Patients to the FKU Clinic in Yazd, Iran. *Iranian Journal of Child Neurology* 2023; 17(1): 111– 8.
- 89- Romani C, Manti F, Nardecchia F, et al. Cognitive outcomes and relationships with phenylalanine in phenylketonuria: A comparison between italian and english adult samples. *Nutrients* 2020; 12(10): 1– 21.
- 90- Ülker İ, Şanlıer N. FKUde Beslenme ve Yeni Tedavi Yaklaşımları. *Güncel Pediatri* 2018; 2: 187- 98.
- 91- Firman SJ, Ramachandran R, Whelan K, et al. Protein status in phenylketonuria: A scoping review. In *Clinical Nutrition* 2022; 41 (4): 894– 922.
- 92- Aldámiz-Echevarría L, Bueno, MA, Couce ML. Anthropometric characteristics and nutrition in a cohort of PAH-deficient patients. *Clin. Nutr.* 2014; 33: 702–17.
- 93- Dobbelaere D, Michaud L, Debrabander A, et al. Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. *J. Inherit. Metab. Dis* 2003; 26: 1–11.
- 94- Hoeksma M, Van Rijn M, Verkerk PH, et al. The intake of total protein, natural protein and protein substitute and growth of height and head circumference in Dutch infants with phenylketonuria. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2005; 28: 845–54.
- 95- Zaky SM, Effat LK, Hassan S.S. Evaluation of Physical Growth and Weight Patterns of Egyptian Children with Phenylketonuria under a Phenylalanine-Restricted Diet. *Anat Physiol.* 2016; 6 (1): 1-5.
- 96- Rocha JC, van Spronsen FJ, et al. Early dietary treated patients with phenylketonuria can achieve normal growth and body composition. *Mol Genet Metab.* 2013; 110: 40- 3.
- 97- Schaefer F, Burgard P, Batzler U, et al. Growth and skeletal maturation in children with phenylketonuria. *Acta Paediatr.* 1994 ;83(5): 534– 41.
- 98- M. Shakiba, M. Alaei, H. Saneifard, et al. Assessment of anthropometric indices in patients with phenylketonuria. *Iran J Child Neurol.* 2020; 14 (2): 27– 39.
- 99- Zaki SM, Effat LK. Evaluation of the Physical Growth in Egyptian Children with Phenylketonuria Under Diet Therapy. *The Medical Journal of Cairo University* 2013: 81.
- 100- Verkerk PH, van Spronsen FJ, Smit GP, et al. Impaired prenatal and postnatal growth in Dutch patients with phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1994; 71 (2): 114- 8.

- 101- McBurnie MA, Kronmal RA, Schuett VE, et al. Physical growth of children treated for phenylketonuria. *Ann. Hum. Biol.* 1991; 18: 357–68.
- 102- Pilotto A, Zipser, CM, Leks E, et al. Phenylalanine Effects on Brain Function in Adult Phenylketonuria. *Neurology* 2021; 96(3): 399–411.
- 103- Van Vliet, D, Van Wegberg AMJ, Ahring K, et al. Untreated FKU Patients without Intellectual Disability: What Do They Teach Us?. *Nutrients* 2019; (11): 2572.
- 104- Pfaendner NH, Reuner G, Pietz J, et al. MR imaging-based volumetry in patients with early-treated phenylketonuria. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26: 1681– 5.
- 105- Bodner KE, Aldridge K, Moffitt AJ, et al. A volumetric study of basal ganglia structures in individuals with early-treated phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism* 2012; 107(3): 302- 7.
- 106- Pérez-Dueñas B, Pujol J, Soriano-Mas C, et al. Global and regional volume changes in the brains of patients with phenylketonuria. *Neurology* 2006; 66(7): 1074- 8.
- 107- Leuzzi V, Trasimeni G, Gualdi G, Antonozzi I. Biochemical, clinical and neuroradiological (MRI) correlations in late-detected FKU patients. *Journal of inherited metabolic disease* 1995; 18: 624- 34.
- 108- Korinthenberg R, Ullrich K, Füllenkemper F. Evoked potentials and electroencephalography in adolescents with phenylketonuria. *Neuropediatrics* 1988; 19: 175– 8.
- 109- Coşkun T, Topçu M, Ustündağ I, et al. Neurophysiological studies of paaents with classical phenylketonuria: evaluaaon of results of IQ scores, EEG and evoked potennals. *Turk J Pediatr* 1993; 35(1): 1-10.
- 110- Mcdonnell GV, Esmonde TF, Liaddefi DR, et al. A Neurological Evaluation of Adult Phenylketonuria in Northern Ireland. *Eur Neurol* 1998; 39: 38- 43.
- 111- Jones SJ, Turano G, Kriss A, et al. Visual evoked potentials in phenylketonuria: association with brain MRI, dietary state, and IQ. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59(3): 260– 5.
- 112- Mestre F, Da Silva K, Aparecida GD, et al. Performance of children with phenylketonuria in the Developmental Screening Test-Denver II. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica* 2010;22(3): 345- 51.
- 113- Filipek PA. Neurobiology Correlates of Developmental Dyslexia: How Do Dyslexics' Brains Differ From Those of Normal Readers?. *Journal of Child Neurology* 1995; 10: 62- 9.

114- Gejao MG, Ferreria AT, Silva KG, et al. Communicative and psycholinguistic abilities in children with phenylketonuria and congenital hypothyroidism. J Appl Oral Sci. 2009; 17: 69– 75.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin her aşamasında yardım ve desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Şahin ERDÖL' e;

Asistanlığım süresince yetişmemde büyük katkıları olan, bilimsel ve klinik deneyimleri ile her zaman yol gösteren başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nilgün KÖKSAL başta olmak üzere tüm öğretim üyelerimize; öğretim görevlilerimize ve yandal uzmanlarımıza;

Bursa Uludağ Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Rıfat Özpar' a;

Araş. Gör. Dr. Çağla BAŞ başta olmak üzere 4 yıl boyunca beraber çalışma imkânı bulduğum ve başladığım günden bu yana her konuda yanımda olan beraber zorluklara göğüs gerdiğimiz çok değerli asistan arkadaşlarıma;

Her zaman koşulsuz sevgisini ve desteğini yanımda hissettiğim eşim Doç. Dr. Rabia TÜTÜNCÜ TOKER' e, canım anne ve babama teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

ilçesinde yılında doğdum. 1995 yılında Ödemiş Lisesinden mezun oldum. 2003 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2006-2010 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalıştım. 2011-2012 yıllarında Ağrı Eleşkirt'te askeri tabip olarak görev yaptım. 2013-2015 yılları arasında Eskişehir'de aile hekimi olarak çalıştım. 2015-2017 yılları arasında Bursa ili İnegöl ilçesinde Toplum Sağlığı Merkezi ve Verem Savaş Dispanseri sorumlu hekimleri olarak görev aldım. 2018 yılında Bursa Yıldırım Verem Savaş Dispanseri sorumlu hekimi olarak çalıştım. Aynı yıl içinde Bursa Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.