

T.C  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FENİLKETONÜRİLİ HASTALARDA DİYETE UYUM İLE  
PLAZMA AMİNOASİT VE VİTAMİN DÜZEYLERİNİN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

BUSE AYTOP KOL  
ORCID: 0009-0002-7726-6061

MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI  
MOLEKÜLER TIP YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR  
HAZİRAN 2023

TEZ KODU: DEU.HSL.MSc-2012970059

**T.C  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FENİLKETONÜRİLİ HASTALARDA DİYETE UYUM İLE  
PLAZMA AMİNOASİT VE VİTAMİN DÜZEYLERİNİN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**BUSE AYTOP KOL  
ORCID: 0009-0002-7726-6061**

**MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI  
MOLEKÜLER TIP YÜKSEK LİSANS PROGRAMI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Tez Danışmanı: Prof.Dr.Nur ARSLAN  
ORCID ID: 0000-0003-3151-3741  
İkinci Danışman: Dr.Öğr. Üyesi Özlenen ŞİMŞEK PAPUR  
ORCID ID: 0000-0002-7368-1498**

**İZMİR**

**HAZİRAN 2023**

## ETİK BEYAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum “**Fenilketonürlü Hastalarda Diyete Uyum ile Plazma Aminoasit ve Vitamin Düzeylerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**” yüksek lisans tezimde elde ettiğim verileri, bilgileri ve belgeleri akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde topladığımı belirtmek isterim. Değerlendirme ve sonuçları da bilimsel ve etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunmuş bulunmaktayım. Tezimde kullandığım kaynaklara, bilimsel kurallara uygun şekilde atıfta bulunarak kaynakları gösterdim. Ayrıca, tezimin özgün olduğunu ve çalışma sürecinde patent ve telif haklarına ihlal edici bir eylemde bulunmadığımı vurgulamak isterim. Eğer aksi bir durum ortaya çıkarsa, bu durumda ortaya çıkabilecek tüm hak kayıplarını kabul ettiğimi beyan ederim.

İmza:

Buse Aytıp kol

22/05/2023

## İÇİNDEKİLER

<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	i
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	ii
<b>KISALTMALAR</b> .....	iii
<b>ÖZET</b> .....	iv
<b>ABSTRACT</b> .....	vii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Tarihçe .....	3
2.2. Fenilalanin metabolizması ve hiperfenilalaninemi .....	4
2.3. Fenilalanin hidroksilaz(PAH) .....	4
2.4. Tetrahydrobiopterin(BH4) metabolizması.....	5
2.5. Fenilketonüri sınıflandırılması.....	6
2.6. Fenilketonüri klinik özellikleri .....	6
2.7 Fenilketonüride tanı ve tarama.. ..	7
2.8 Fenilketonüride tedavi ve takip.....	8
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	9
3.1.Araştırmanın tipi.....	7
3.2.Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	7
3.3. Çalışma Materyali.....	8
3.4. Araştırmanın Değişkenleri.....	8
3.4.1 Bağımsız değişkenler.....	8
3.4.2 Bağımlı değişkenler .....	8
3.5 Veri Toplama Araçları.....	8
3.5.1 Yöntem .....	8
3.5.2 Hasta grubu.....	8
3.5.3 Kontrol grubu.....	9
3.5.4 Parametreler .....	10
3.6 Verilerin Değerlendirilmesi.....	10
3.7 Araştırmanın Sınırlılıkları.....	11
<b>4.BULGULAR</b> .....	12

<b>5. TARTIŞMA</b> .....	26
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	31
<b>KAYNAKLAR</b> .....	32
<b>EKLER</b> .....	40



## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Fenilketonüri grubu ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özellikleri.....	12
<b>Tablo 2.</b> Fenilketonüri grubunun ve kontrol grubunun hemoglobin, vitamin ve mineral düzeyleri.....	13
<b>Tablo 3.</b> Fenilketonüri grubunun ve kontrol grubunun plazma aminoasit düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ ).....	14
<b>Tablo 4.</b> Diyete uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri grupları ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özellikleri.....	16
<b>Tablo 5.</b> Diyete uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri grupları ve kontrol grubunun hemoglobin, vitamin ve mineral düzeyleri.....	18
<b>Tablo 6.</b> Diyete uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri grupları ve kontrol grubunun plazma aminoasit düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ ).....	20
<b>Tablo 7.</b> Plazma fenilalanin (FA) düzeyleri ile hemoglobin ve vitamin/mineral düzeyleri arasındaki korelasyon bulguları [r değeri (p değeri)].....	22
<b>Tablo 8.</b> Plazma fenilalanin (FA) düzeyleri ile plazma aminoasit düzeyleri arasındaki korelasyon bulguları [r değeri (p değeri)].....	23
<b>Tablo 9.</b> Diyete uyumlu grupta (n= 16) biyokimyasal nütrisyonel parametrelerin korelasyon bulguları [r değeri (p değeri)].....	24
<b>Tablo 10.</b> Diyete uyumsuz grupta (n= 38) biyokimyasal nütrisyonel parametrelerin korelasyon bulguları [r değeri (p değeri)].....	25

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Fenilalanin metabolizması.....	3
<b>Şekil 2.</b> Tetrahidrobiopterin metabolizması.....	4
<b>Şekil 3.</b> Diyete uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri gruplarının son bir yıldaki plazma fenilalanin düzeyi ortalamaları.....	15
<b>Şekil 4.</b> Diyete uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri grupları ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri.....	17
<b>Şekil 5.</b> Diyete uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri grupları ve kontrol grubunun folik asit (a) ve ferritin (b) değerleri.....	19
<b>Şekil 6.</b> Diyete uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri grupları ve kontrol grubunun plazma fenilalanin (a), triptofan (b), lizin (c) ve histidin (d) düzeyleri.....	21



## KISALTMALAR

<b>BH2</b>	: Dihidrobiopterin
<b>BH4</b>	: Tetrahidrobiopterin
<b>DHPR</b>	: Dihidropteridin redüktaz
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>FA</b>	: Fenilalanin
<b>FKU</b>	: Klasik fenilketonüri
<b>GTP</b>	: Guanozin trifosfat
<b>GTPCH</b>	: Guanozin trifosfat siklohidrolaz 1
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>HFA</b>	: Hiperfenilalaninemi
<b>LNAAs</b>	: Büyük nötral amino asit
<b>PCD</b>	: Pterin-4-karbinolamin dehidrataz
<b>PTPS</b>	: 6-piruvol-tetrahidrobiopterin sentaz
<b>SR</b>	: Sepiapterin redüktaz
<b>SDS</b>	: Vücut ağırlığı ve boyları ve standart deviasyon skor

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam sürecinde sürekli yanımda olan, beni geliştiren ve yönlendiren, her zaman sabırlı ve hoşgörülü davranan, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli danışman hocam Prof. Dr. Nur Arslan'a

Tüm yüksek lisans sürecimde destek olan değerli ikinci danışman hocam Dr.Öğr. Üyesi Özlenen ŞİMŞEK PAPUR'a ,

Veri toplama esnasında hoşgörüsü ile bana tüm olanakları sağlayan Uzm.Dr. Bahar KULU 'ya ,

Bugünlere gelmemi sağlayan ,sonsuz sevgi ve şefkati ile bana her zaman inanan canım annem Esin MARMARİSLİ'ye ;her zaman sakin tavırlarıyla beni dengeleyen ve destekleyen canım eşim Ali KOL'a ;tüm hayatım boyunca her süreçte yanımda olan beni ben yapan can arkadaşım Ece Moralı'ya ve bana sevgilerin en güzelini yaşatan canım oğlum Teo Mert KOL'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

# FENİLKETONÜRİLİ HASTALARDA DİYETE UYUM İLE PLAZMA AMİNOASİT VE VİTAMİN DÜZEYLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Yüksek Lisans Tezi

Buse AYTOP KOL

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Moleküler Tıp Anabilim Dalı

## ÖZET

Bu çalışmada diyet tedavisi almakta olan klasik fenilketonürlü hastalarda diyetle uyumun plazma aminoasit ve kan vitamin/mineral düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya 54 klasik fenilketonürlü hastası ve 22 sağlıklı kontrol (76 çocuk, 47 erkek, %61.8) alındı. Hasta grubu, hastaların son bir yıldaki plazma fenilalanin düzeyi ortalamasına göre diyetle uyumlu (16 hasta) ve diyetle uyumsuz (38 hasta) olarak iki gruba ayrıldı. Tüm grupların antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı ve boyları ve standart deviasyon skor değerleri), plazma fenilalanin düzeyi ve aminoasit düzeyleri, hemoglobin, B12 vitamini, folik asit, D vitamini, çinko, ferritin düzeyleri hasta dosyalarından alındı.

Tüm çalışma grubunun yaşı ortalama  $10.1 \pm 3.6$  (minimum: 3.5 – maksimum: 17) yıl idi. Triptofan, diyetle uyumlu olan grupta diyetle uyumsuz grup ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük (sırasıyla,  $p= 0.001$  ve  $p= 0.006$ ); lizin diyetle uyumsuz grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ( $p= 0.016$ ), histidin ise yine diyetle uyumsuz grupta kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptandı ( $p= 0.008$ ). Diyetle uyumlu ve uyumsuz fenilketonürlü grupları arasında plazma fenilalanin düzeyi ile plazma aminoasit düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Diyetle uyumlu ve uyumsuz fenilketonürlü gruplarında B12 vitamini ile homosistein arasında negatif korelasyon tespit edildi (sırasıyla,  $r= -0.684$ ,  $p= 0.003$  ve  $r= -0.487$ ,  $p= 0.002$ ). Diyetle uyumlu, diyetle uyumsuz ve sağlıklı kontrol grubunda D vitamini ile B12 vitamini arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla,  $r= 0.659$ ,  $p= 0.006$ ;  $r= 0.424$ ,  $p= 0.008$  ve  $r= 0.557$ ,  $p= 0.007$ ). Diyetle uyumsuz grupta, hemoglobin ile çinko ve ferritin düzeyi arasında pozitif korelasyon (sırasıyla,  $r= 0.489$ ,  $p= 0.002$  ve  $r= 0.521$ ,  $p= 0.001$ ); D vitamini ile homosistein arasında negatif ( $r= 0.351$ ,  $p= 0.031$ ) ve ferritin arasında pozitif ( $r= 0.362$ ,  $p= 0.026$ ) korelasyon saptandı.

Sonuç olarak diyete uyum gösteren ve antropometrik verileri normal aralıktaki bulunan fenilketonürlü hastalarda vitamin/mineral ve aminoasit değerlerinde anlamlı bozulmalar görülmemektedir. Hastaların fenilalanininden kısıtlı diyete uyumu hem nörolojik etkilenmenin azalmasını, hem de hastanın nütrisyonel açıdan dengeli olmasını sağlayacaktır.

**Anahtar sözcükler:** Diyet, hemoglobin, klasik fenilketonüri, plazma aminoasitleri, vitamin

**Tezin sayfa adedi:**

**Danışman:** Prof. Dr. Nur ARSLAN



**RETROSPECTIVE EVALUATION OF DIET COMPLIANCE  
AND PLASMA AMINO ACID AND VITAMIN LEVELS IN  
PATIENTS WITH PHENYLKETONURIA**

**Master Thesis**

**Buse AYTOP KOL**

**DOKUZ EYLUL UNIVERSITY INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES**

**Molecular Medicine Department**

**ABSTRACT**

In this study, it was aimed to investigate the relationship between dietary adherence and plasma amino acid and blood vitamin/mineral levels in patients with classical phenylketonuria who are receiving diet therapy.

54 patients with classical phenylketonuria and 22 healthy controls (76 children, 47 men, 61.8%) were included in the study. The patient group was divided into two groups as adherent to diet (16 patients) and non-dietary (38 patients) according to the mean plasma phenylalanine level of the patients in the last year. Anthropometric measurements (body weight and height and standard deviation score values), plasma phenylalanine level and amino acid levels, hemoglobin, vitamin B12, folic acid, vitamin D, zinc, ferritin levels of all groups were obtained from patient files.

The mean age of the entire study group was  $10.1 \pm 3.6$  (minimum: 3.5 – maximum: 17) years. Tryptophan was significantly lower in the diet-adherent group than in the non-diet and control groups ( $p= 0.001$  and  $p= 0.006$ , respectively); Lysine was found to be significantly higher in the diet-adherent group than the control group ( $p= 0.016$ ), while histidine was significantly lower in the diet-adherent group than the control group ( $p= 0.008$ ). No significant correlation was found between plasma phenylalanine levels and plasma amino acid levels in phenylketonuria groups that were compatible and incompatible with diet. A negative correlation was found between vitamin B12 and homocysteine in the diet-compliant and non-dietary phenylketonuria groups ( $r= -0.684$ ,  $p= 0.003$  and  $r= -0.487$  and  $p= 0.002$ ), respectively. A positive correlation was found between vitamin D and vitamin B12 in the diet-compliant, non-diet and healthy control groups ( $r= 0.659$ ,  $p= 0.006$ ;  $r= 0.424$ ,  $p= 0.008$ , and  $r= 0.557$  and  $p= 0.007$ ), respectively. Positive correlation between hemoglobin and zinc and ferritin levels in the diet-adherent group ( $r= 0.489$ ,  $p= 0.002$  and  $r= 0.521$ ,  $p= 0.001$ , respectively); There was a negative ( $r= 0.351$ ,  $p= 0.031$ ) correlation between vitamin D and homocysteine, and a positive ( $r= 0.362$ ,  $p= 0.026$ ) correlation between ferritin.

As a result, in patients with phenylketonuria who comply with the diet and whose anthropometric data are in the normal range, no significant deterioration in vitamin/mineral and amino acid values is observed. Compliance of the patients with a diet restricted from phenylalanine will both reduce the neurological effects and ensure that the patient is nutritionally balanced.

**Key words:** Diet, hemoglobin, classical phenylketonuria, plasma amino acids, vitamin

**Page Number:**

**Supervisor:** Prof. Dr. Nur ARSLAN



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fenilalanin vücut için temel bir amino asittir. Fenilalanin, fenilalanin hidroksilaz enzimi aracılığıyla tirozine dönüştürülür. Fenilalanin yüksekliği, kan fenilalanin düzeyinin 2 mg/dL (120 mikromol/L) üzerine çıkması olarak tanımlanır. Hiperfenilalaninemi genetik nedenlerin yanı sıra karaciğer hastalığı, beslenme bozukluğu, katabolizmayı artıran enfeksiyon gibi genetik olmayan faktörlere bağlı olarak da gelişebilir (1). Hiperfenilalaninemi oluşturarak genetik nedenler, fenilalanin hidroksilaz (PAH) enzimini kodlayan PAH genindeki patojenik değişimler, tetrahidrobiopterin (BH4) sentez ve fonksiyonunda rol oynayan beş ayrı genin proteinlerini kodlayan bozukluklar ve aromatik amino asit hidroksilaz enzimleriyle etkileşerek, bu enzimlerin katlanma sürecinde rol oynayan DNAJC12 genindeki kusurlardır (2,3,4).

Klasik fenilketonüri (FKU), PAH enziminin yokluğu nedeniyle plazma fenilalanin düzeyinin 20 mg/dL'nin (1200 mikromol/L) üzerinde olmasıyla belirlenen hiperfenilalanineminin en şiddetli formudur. Fenilalanin düzeyinin yükselmesi bebeğin beynini etkilediğinden, bu hasarın gelişmesinin önlenmesi amacıyla tedavinin derhal başlanması gereklidir. Klasik fenilketonürinin en etkili tedavisi fenilalaninden kısıtlı diyetin ömür boyu sürdürülmesidir. Doğal protein içeren besinlerin çok kısıtlı verildiği bu diyetle bazı vitamin ve mineral eksiklikleri ortaya çıkabilmektedir (5,6).

Dokuz Eylül üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda teşhis edilen klasik fenilketonürlü hastaların diyet durumuna göre antropometrik ölçümleri, plazma amino asitleri, hemoglobini, kan vitaminleri ve mineral düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve incelenmesi hedeflenmektedir. Bu amaçla, diyet tedavisi almakta olan klasik fenilketonüri hastalarının rutin takiplerinde istenmekte olan tüm bu veriler geriye dönük olarak dosyalarından elde edilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

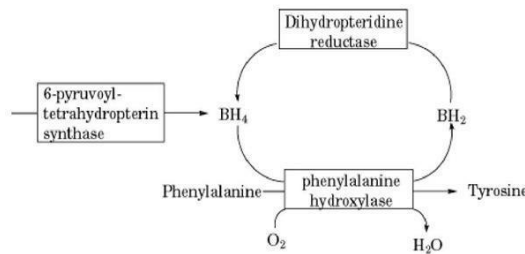
### 2.1 Tarihçe

Fenilketonüri (FKU) fenilalaninin tirozine dönüşümünü katalizleyen fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin eksikliği, kofaktör metabolizması bozukluğu veya aktivatör protein metabolizması bozukluğu sonucu ortaya çıkan ve otozomal resesif geçiş gösteren fenilalanin metabolizması bozukluğudur. Hastalık ilk defa 1961 yılında taranmaya başlanmıştır. Robert Guthrie'nin geliştirdiği bakteriyel inhibisyon testi kullanılmıştır (7). Bu yıldan sonra Amerikan Birleşik Devletleri, hastalığı tarama programlarının içine almıştır.

Türkiye'de FKU taraması 1938 'de başlamış (8), Ankara'dan sonra İzmir ve İstanbul'da da yenidoğan tarama programına alınmıştır. Yenidoğan taraması, ülkemizde 2006 yılından beri T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından başarıyla yürütülmektedir.

### 2.2 Fenilalanin metabolizması ve hiperfenilalaninemi

Fenilalanin hidroksilaz enzimi (PAH), yiyeceklerle vücuda alınan fenilalaninin tirozine dönüşümünde rol oynar. Enzimin kofaktörü tetrahidrobiopterindir (BH<sub>4</sub>) (3) (Şekil 1). Hem enzim hem de kofaktör eksikliğinde hiperfenilalaninemi gelişir. Kofaktör eksikliklerinde hiperfenilalaninemiye ek olarak nörotransmitter eksikliği de ortaya çıkar.



Şekil 1. Fenilalanin metabolizması

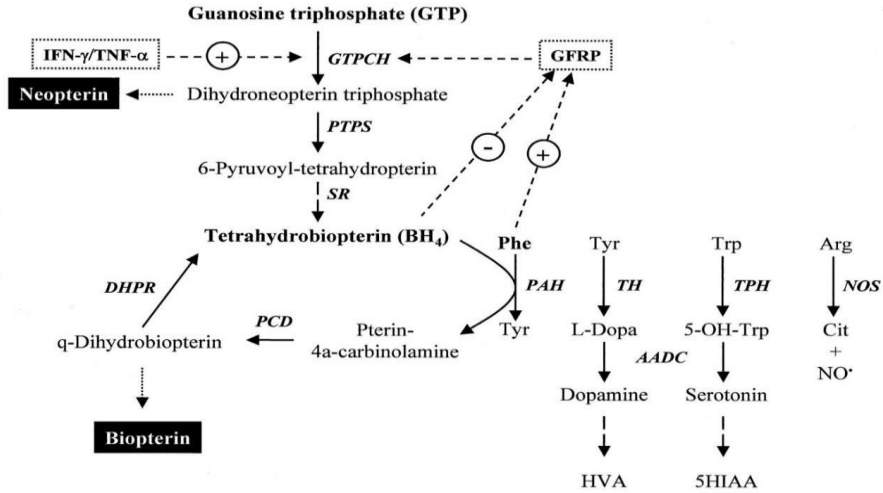
PAH enziminin eksikliği sonucu fenilalanin tirozine dönüşemez ve transaminasyon yoluyla fenilpirüvat ve daha sonra da fenilketon adı verilen fenilasetik asit, fenillaktik asit, feniletilamin, fenilasetil glutamin gibi metabolitlere dönüşür. Fenilketonüri ismi de bu metabolitlerin idrar ile atılmasına dayanmaktadır (9).

### 2.3 Fenilalanin hidroksilaz (PAH) enzimi

PAH enzim geni 12.kromozomdaki q22-q24.1 lokusunda yer alır.Bilinen 900'ü aşkın patojenik mutasyonun bu gen üzerinde olduğu gösterilmiştir. (2,10,11). Bu değişimlerin sıklığı farklı ülkeler arasında değişmektedir (12,13,14,15).

### 2.4 Tetrahydrobiopterin (BH4) metabolizması

Hiperfenilalaninemi olan hastaların yaklaşık % 1-2'lik grubunu köfaktör BH4 metabolizması bozukluğu oluşturur. Tetrahydrobiopterin köfaktörünün sentezinde beş ayrı enzim rol alır. BH4 metabolizması dihydropteridin redüktaz,pterin-4-karbinolamin dehidrataz guanozin trifosfat siklohidrolaz 1,6-piruvol-tetrahydrobiopterin sentaz ve sepiapterin redüktaz enzimlerinin eksikliği ile bozulabilir (Şekil 2) (3).



Şekil 2. Tetrahydrobiopterin metabolizması\*

\*Dihydropteridin redüktaz (DHPR), pterin-4-karbinolamin dehidrataz (PCD) guanozin trifosfat siklohidrolaz 1 (GTPCH), 6-piruvol-tetrahydrobiopterin sentaz (PTPS), sepiapterin redüktaz (SR)

## 2.5 Fenilketonüri sınıflandırması

Hastalık taşımayan bireylerde fenilalaninin serumdaki seviyesi 2mg/dL'den az olduğu bilinmektedir ((120 µmol/L). Fenilalanin düzeyinin 2 mg/dL'nin üzerinde olması durumunda ise hiperfenilalaninemi denir. Fenilketonüri hastalığının sınıflandırılması hastanın tanı anındaki plazma fenilalanin düzeyin göre yapılır.Genel kabul edilen sınıflandırma şu şekildedir.Klasik fenilketonüri: plazma FA düzeyi >20 mg/dL, orta FKU:FA düzeyi 15-20 mg/dL,hafif FKU:FA düzeyi 10-15 mg/dL, hafif HFA: FA düzeyi 6-10 mg/dL, hafif HFA (tedaviye gerek yoktur) : FA düzeyi 2-6 mg/dL (9).

## 2.6 Fenilketonürinin klinik bulguları

Ülkemize yılda fenilketonüri (FKU) tanısı alan ortalama olarak 350-400 arası yenidoğan bebek vardır. Son verilere göre otozomal resesif metabolik hastalık olmasına rağmen sıklığı 1/6500 olarak bilinmektedir (16) .

Doğum sırasında veya yenidoğan döneminde fenilketonüri hastalarında herhangi bir klinik belirti görülmemektedir.Fakat yaklaşık üç-dört ay sonrasında belirti vermeye başlarlar.Bu belirtiler başlarını tutamama ve göz teması kuramama şeklinde farkedilebilen erken nörolojik bozukluklardır.Bu belirtilerin farkedilmesiyle aileler hastaneye başvurmaktadır.Tedavi edilmemiş veya tedaviye geç başlanmış klasik FKU hastalarında mikrosefali, ağır mental retardasyon, nöbet geçirme, ataksi, otizm spektrum bozukluğu belirtileri, saldırganlık ve psikiyatrik bozukluklar gibi klinik bulgular ortaya çıkar (10,11,17,18).

Fenilketonüri hastalarında tirozinden melanin yapımı gerçekleşemediğinden hastaların bir kısmının deri ve saç renkleri diğer aile bireyelerine göre daha açıktır. Hastaların yaklaşık üçte birinde ekzema benzeri deri lezyonları görülebilir. Tedavi edilmemiş hastaların ter ve idrarında küf kokusu algılanabilir (19). Hastalarda bir süre sonra bazı nörolojik patolojiler hastalık bulgusu olarak gelişebilir. Hastaların yarısından fazlasında elektroensefalografide bozukluklar saptanır (20).

## 2.7 Fenilketonürinin tanısı ve taranması

Ülkemizde ve tüm dünyada yenidoğan döneminde bebeklerden alınan topuk kanı ile fenilketonüri hastalığının taraması yapılmaktadır. Hastalığın hayatın erken

aylarında klinik belirti göstermemesi ve erken dönemde başlanan diyet tedavisiyle klinik etkilenmenin önüne geçilebilmesi nedeniyle tarama testi uygulanmaktadır. FKU taraması 2006 yılından beri tüm ülkeye yaygınlaştırılmış olup, son yıllarda yenidoğanlarda tarama oranının %98.7 olduğu bildirilmiştir (21). Bebeğin doğduktan sonra yeterince beslenmesi ve kanda fenilalanin düzeyinin tespit edilebilecek düzeye yükselmesi amacıyla, doğumdan sonraki 48-72. saatte topuktan kan örneği alınmaktadır. Yenidoğan bebeklerde, tarama testi ilk olarak doğumdan sonra alınan ilk topuk kanı örneğinden yapılırken şüpheli durumlarda test ilk iki hafta içinde tekrarlanmalıdır. Doğrulama için pozitif test sonuçları kantitatif yöntemlerle yapılmaktadır (22,23).

## **2.8 Fenilketonüride tedavi ve takip**

Hiperfenilalaninemi tedavisinin hedefi, merkezi sinir sistemi zararını önlemek amacıyla kan fenilalanin düzeyini kabul edilebilir sınırlara indirmektir. Tedaviye, doğumdan sonraki ilk haftada başlanmalıdır. Plazma fenilalanin seviyesi 6 mg/dL'nin üzerinde olan tüm bebekler, diyet veya diğer seçeneklerle tedavi edilmelidir. Fenilketonürlü hastalarda, plazma fenilalanin düzeyinin 120-360 µmol/L (2-6 mg/dL) aralığında tutulması hedeflenir (16). Tedavide fenilalaninden kısıtlı, enerjisi ve protein içeriği yaşa uygun diyet, büyük nötral amino asitlerin kullanılması, BH4 yanıtına göre kofaktör tedavisinin kullanılması, erişkin dönemdeki hastalarda kanda FA'nin parçalanması prensibine dayanan fenilalanin amonium liyaz enzim tedavisi sayılabilir (24,25,26).

Bugünlerde, fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi, en geniş şekilde kabul gören bir tedavi yöntemi olarak bilinmektedir. Tedavinin temeli, hastaların doğal gıdalardan alınan fenilalanin miktarının azaltılması ve diğer amino asitlerin eksikliklerinin önlenmesi için FA içermeyen özel diyet ürünlerin günlük beslenmelerine eklenmesine dayanmaktadır (27). Fenilalaninden kısıtlı diyetin içeriği, fenilalanin miktarı düşük olan doğal besinlerden (karbonhidrat, yağ ve belli bazı sebze-meyveler), orta miktarlarda fenilalanin içeren ve belirli miktarlarda kısıtlı olarak kullanılacak özel üretim mamullerden (bazı sebzeler ve ürünler) ile fenilalanin içermeyen amino asit formüllerinden oluşur. Yüksek miktarda FA içeren ürünler (et ve et ürünleri, süt ve süt ürünleri, kurubaklagiller, kuruyemişler gibi.) diyetten tamamen çıkarılır (28).

Aspartam yapısında %50 oranında FA içerdiği için bunu içeren hazır gıdaların diyetle alınmaması önerilir.

Fenilalaninden kısıtlı diyetin iyi yönetilmediği takdirde pekçok komplikasyonu ortaya çıkabilir. Diyet tedavisi sırasında, hastanın yeterli miktarda esansiyel bir amino asit olan fenilalanini alamaması durumunda, kan fenilalanin düzeyi düşer ve nörolojik belirtiler ortaya çıkabilir. Diyet içeriği yeterince dengeli olmadığında, hasta diyetle uyumadığında veya önerilen amino asit formüllerini düzenli olarak tüketmediğinde büyüme geriliği, protein-enerji malnütrisyonu, cilt lezyonları, anemi, osteopeni/osteoporoz, ishal, saç dökülmesi gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Ağır vakalarda ölüm riski de bulunmaktadır. Sıkı diyet uygulayan hastalarda, selenyum, çinko, demir, retinol, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri ve omega-3 gibi besinlerin eksikliği bazen görülebilir (27,29,30). Hastalarda B12 vitamininin eksikliği ortaya çıkabilmektedir ve bu durum da nörolojik tablonun kötüleşmesine katkıda bulunabilmektedir.

Son yıllarda fenilketonüri hastalarının beslenme durumunu inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (27,29). Bazı araştırmalar makro ve mikro besinlerin durumunu incelemiştir (31,32), bir kısım çalışmada da antropometrik ölçümler analiz edilmiştir (33), ancak diyet yapan klasik fenilketonüri hastalarında fenilalanin ve tirozin düzeyleri dışında diğer esansiyel aminoasitlerin durumunu inceleyen az çalışma olduğu görülmektedir. Bu çalışmanın amacı klasik fenilketonüri hastalarında diyetle uyumlarına göre plazma aminoasitleri ve diğer biyokimyasal belirteçlerin karşılaştırılmasıdır.

### **3.1.Araştırmanın Tipi:**

Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır.

### **3.2.Araştırmanın Yeri ve Zamanı:**

Araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Beslenme Bilim Dalı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı'nda Kasım 2022 ile Haziran 2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

### **3.3. Çalışma Materyali:**

Araştırma , biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji gibi alanlardan elde edilen kan, idrar, doku, radyojik görüntü gibi materyaller ile rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilen materyaller kullanılarak yapılmıştır.

### **3.4. Araştırmanın Değişkenleri:**

**3.4.1 Bağımsız değişkenler:** Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy.

**3.4.2 Bağımlı değişkenler:** Plazma aminoasitleri, hemoglobin, biyokimyasal testler (B12 vitamini, homosistein, folat, 25-OH vitamin D, çinko, ferritin).

### **3.5 Veri Toplama Araçları:**

Hastaların tanı yaşları, hiperfenilalaninemi (HFA) tipi, diyetle uyumları, antropometrik ölçümleri, son yıl ortalama kan FA düzeyleri, kan vitamin, mineral, hemoglobin ve plazma aminoasit düzeyleri hasta dosyalarından alınarak veri kayıt formuna aktarılmıştır.

#### **3.5.1 Yöntem**

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda takip edilmekte olan fenilketonüri hastalarda diyetle uyumun plazma aminoasit ve kan vitamin/mineral düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması amacıyla planlanan kesitsel tanımlayıcı bir araştırmadır.

#### **3.5.2 Hasta grubu**

Çalışmaya 3.5-17 yaş arasında olan, klasik fenilketonüri tanısıyla takip ve tedavi edilmekte olan 54 hasta dâhil edildi. Tüm hastalar ulusal yenidoğan tarama programında fenilalanin düzeyi yüksek saptanarak hastanemize yönlendirilen hastalar idi. Klasik fenilketonüri tanısı, bebeğin ilk plazma fenilalanin düzeyinin 20 mg/dL

(1200 µmol/L) üzerinde tespit edilmesi ve daha sonra PAH geninde yapılan genetik çalışma ile patojenik değişimin belirlenmesi sonucu konulur.

Fenilketonüriye ek olarak başka tedavi almasını gerektiren kronik hastalığa sahip olan, mikronütrient eksikliği nedeniyle son üç ayda vitamin/mineral tedavisi almış olan, emilim bozukluğuna yol açacak hastalığı olan (laktoz intoleransı, giardiazis, kistik fibrozis, çölyak hastalığı), büyüme hormonu eksikliği veya hipotiroidi nedeniyle hormon tedavisi almakta olan, ağır mental retardasyonu olan, kontrol altında olmayan epilepsisi olan, plazma aminoasit ve mikronütrient düzeylerini buldukları bölgedeki merkezlerde çalıştırıp hastanemize kontrollere gelen ve düzenli kontrollere gelmeyen hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Ayrıca, BH4 metabolizması bozukluğu olan 3 hasta, hiperfenilalaninemi tanısı ile diyetsiz olarak takip edilen 50 hasta, büyük nötral aminoasit tedavisi almakta olan 20 hasta ve fenilketonüri tanısı ile fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisine ek olarak BH4 tedavisi almakta olan 90 hasta çalışmaya alınmadı. Çalışmaya katılım onayı vermeyen hastalar da çalışmaya dâhil edilmedi.

Fenilketonüri hastası grubu (54 hasta) hastaların son bir yıldaki plazma fenilalanin düzeyi ortalamasına göre ikiye ayrıldı. Son yıldaki ortalama fenilalanin düzeyi 120-360 µmol/L arasında olanlar diyete uyumlu (16 hasta), 360 µmol/L'nin üzerinde olanlar ise diyete uyumsuz (38 hasta) olarak kabul edildi.

### **3.5.3 Kontrol grubu**

Kalıtsal metabolik hastalıklarda ailede bir hastaya tanı konulduğunda diğer aile bireyleri de bu hastalık açısından rutin olarak taranmaktadır. Ailede bir bireye biyotinidaz eksikliği, hiperlipidemi, fenilketonüri, alkaptonüri, Gaucher hastalığı, Fabry hastalığı, glikojen depo hastalığı ve galaktozemi tanıları konulmuş olan ve bu nedenle aile taraması yapılması amacıyla kliniğimize başvuran ve herhangi bir tedavi almayan 2-18 yaşları arasındaki 22 sağlıklı çocuk da kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Bu çocukların da ağırlık, boy ölçümleri ve SDS değerleri hesaplandı, fizik muayeneleri yapıldı; ayrıca hasta grubu ile aynı laboratuvar incelemeler yapıldı.

### 3.5.4 Parametreler

Hastaların yaş ve cinsiyetleri, fenilalaninden kısıtlı diyetle uyumları, antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı ve boyları ve standart deviasyon skor (SDS) değerleri), son yıl ölçülen ortalama plazma fenilalanin düzeyleri dosyalarından kaydedildi. Ayrıca çalışma için son kontrollerinde alınmış olan plazma fenilalanin düzeyi ve aminoasit düzeyleri ( tirozin, triptofan, lösin, izolösin, valin, metionin, lizin, treonin, histidin ve homosistein), hemoglobin, B12 vitamini, folik asit, 25-OH vitamin D, çinko, ferritin düzeyleri hasta dosyalarından alınarak veri kayıt formuna aktarıldı (Ek-1).

Tüm ölçümler gece boyu açlık sonrası sabah alınan kan örneğinde yapıldı. Plazma aminoasit düzeyleri HPLC ile, serum B12 vitamini, folik asit ve ferritin düzeyleri immunoassay yöntemiyle (Unicel DxI800, Beckman Coulter, CA. USA), serum çinko düzeyi ve hemoglobin spektrofotometri ile (AU5800 analizör, Beckman Coulter, CA. USA), 25-OH vitamin D düzeyi ise immunoassay yöntemiyle (Advia Centaur XP Analyzer, Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany) analiz edildi. Mikronütrisyonların sınır değerleri şu şekilde belirlendi: B12 vitamini: 200-1900 pg/mL, folik asit: 3-17.5 ng/mL, ferritin: 14-325 ng/mL, 25-OH vitamin D: 20-42 ng/mL, çinko: 65-140 µg/dL (34,35,36).

### 3.6 Verilerin Değerlendirilmesi:

İstatistiksel analiz, SPSS Software 22.0'da yapıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde (%) ile ifade edildi, buna karşın rakamsal veriler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Grup oranlarının karşılaştırılmasında, beklenen değerlerin 5'in altında olduğu durumlarda Fischer'in kesin ki-kare testi yerine ki-kare testi kullanıldı. Grup ortalamalarının karşılaştırılmasında student t-testi, grupların dağılımı normal dağılım göstermiyor ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Üç grup arasındaki (diyetle uyumlu fenilketonüri, diyetle uyumsuz fenilketonüri ve kontrol grubu) fark Kruskal Wallis testi ile analiz edildi ve post hoc test olarak Mann Whitney-U testi kullanıldı (5). İki grubun ilişkisinin araştırılmasında Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Korelasyon katsayısının (r değeri) 0.10–0.29 arasında saptanması düşük dereceli korelasyon, 0.30–0.49 arasında olması orta dereceli korelasyon ve 0.50'nin

üzerinde olması güçlü dereceli korelasyon olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analizlerde, p değerinin 0.05'in altında bulunması anlamlı olarak değerlendirildi (5).

### **3.7 Araştırmanın Sınırlılıkları:**

Araştırmamızın ilk kısıtlılığı her gruptaki vaka sayısının görece az olmasıdır. Fenilketonüri nadir görülen bir hastalıktır, bu nedenle her merkezde az sayıda hasta takip edilmektedir. Ayrıca çalışmamızda kullandığımız aminoasit düzeyleri ve mikrobesein öğeleri pek çok durumdan etkilendiğinden, bulguların daha sağlıklı yorumlanabilmesi için, çalışmamızda dışlama kriterleri çok fazla sayıda tutulmuştur. Bu da gruplara alınan birey sayısının az olmasına neden olmuştur.

İkinci kısıtlılık, çalışmanın dosya bilgilerinden yapılmış olması nedeniyle sadece rutin kontrollerde incelenen takip parametrelerinin çalışmamızda kullanılmış olmasıdır. İleriye dönük çalışmalarda, bu parametrelere ek olarak, selenyum, esansiyel yağ asitleri, karnitin, A ve E vitamini gibi daha fazla mikrobesein öğesi ile çalışmalar yapılabilir.

Üçüncü kısıtlılık, çalışmamız geriye dönük olarak yapıldığından hastaların günlük olarak diyetle aldıkları vitamin-mineral düzeylerinin hesaplanamamış olmasıdır.

Dördüncü kısıtlılık kemik parametrelerinin değerlendirilmesi için tüm hastalara kemik dansitometre incelemesi yapılmamış olmasından dolayı, çalışmada 25-OH vitamin D düzeyi ile kemik mineral dansitesi arasında korelasyon olup olmadığının incelenememiş olmasıdır. Fenilketonüri hastalara rutin olarak geç adolesan dönemden itibaren kemik mineral dansite ölçümünün 1-2 yılda bir yapılması önerilmektedir (37,38). Çalışmamız farklı yaş gruplarındaki hastaları içerdiğinden homojenitenin sağlanabilmesi için bu inceleme bulguları çalışmamızda kullanılmamıştır.

### **3.8 Etik kurul onayı:**

Dokuz eylül üniversitesi girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulu nun 19.10.2022 tarihli ve 2022/33-03 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır (Ek-2).

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 54 fenilketonüri hastası ve 22 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 76 çocuk (47 erkek, %61.8) dâhil edildi. Tüm çalışma grubunun yaşı ortalama  $10.1 \pm 3.6$  (minimum: 3.5 – maksimum: 17) yıl idi.

### I. Fenilketonüri ve kontrol grubunun ikili karşılaştırmaları:

Fenilketonüri grubu ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet dağılımı ve antropometrik veriler açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). Fenilketonüri grubunda hastaların 19'unda (%35.2) anne baba arasında akrabalık öyküsü varken, kontrol grubunda bu oran %27.2 (6 çocuğun ebeveynleri) idi ( $p= 0.597$ ).

**Tablo 1.** Fenilketonüri grubu ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özellikleri

Parametre	Fenilketonüri grubu (n= 54)	Kontrol grubu (n=22)	p değeri
Yaş (yıl)	$10.7 \pm 3.7$	$8.9 \pm 2.9$	0.056
Cinsiyet (E/K)	30/24	17/5	0.118
Vücut ağırlığı (kg)	$42.7 \pm 17.0$	$35.9 \pm 17.6$	0.132
Vücut ağırlığı SDS	$0.02 \pm 1.02$	$0.24 \pm 1.21$	0.460
Boy (cm)	$145.7 \pm 20.2$	$135.6 \pm 21.5$	0.068
Boy SDS	$-0.08 \pm 1.11$	$0.11 \pm 1.18$	0.521

Tüm hastaların fizik muayeneleri yapıldı ve hiçbir hastada veya kontrol grubundaki çocukta ödem, cilt yaraları, saç dökülmesi, yara iyileşmesinde gecikme, raşitizm bulguları, sık enfeksiyon geçirme gibi makro veya mikrobesein ögesi eksiklik bulgusu saptanmadı. Fenilketonüri hastalarının hiçbirinde izolösin eksikliği bulguları (cilt yaraları, ishal, hipoalbuminemi bulguları) saptanmadı.

Fenilketonüri hasta grubunda hemoglobin, B12 vitamini, folik asit ve 25-OH vitamin D düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 2). Çinko ve ferritin düzeyleri arasında fark saptanmadı. Fenilketonüri grubunda folik asit yüksekliği saptanan hasta oranı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (0.050) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Fenilketonüri grubunun ve kontrol grubunun hemoglobin, vitamin ve mineral düzeyleri

Parametre	Fenilketonüri grubu (n= 54)	Kontrol grubu (n=22)	p değeri
Hemoglobin (g/dL)	13.2 ± 1.3	12.5 ± 1.3	<b>0.035</b>
B12 vitamini (pg/mL)	388.3 ± 224.3	294.0 ± 116.2	<b>0.019</b>
B12 vitamini (<200 pg/mL), n (%)	10 (18.5)	1 (4.5)	0.085
Folik asit (ng/mL)	15.0 ± 4.0	10.9 ± 4.8	<b>0.001</b>
Folik asit (>17.5 ng/mL), n (%)	15 (27.8)	2 (9.1)	<b>0.050</b>
25-OH vitamin D (ng/mL)	26.1 ± 9.8	21.1 ± 6.4	<b>0.012</b>
25-OH vitamin D (<20 ng/mL), n (%)	16 (29.6)	10 (45.5)	0.192
Çinko (µg/dL)	95.1 ± 16.4	98.6 ± 21.4	0.451
Çinko (<65 µg/dL), n(%)	3 (5.6)	0 (0.0)	*
Ferritin (ng/mL)	30.2 ± 16.8	24.5 ± 15.4	0.176
Ferritin (<16 ng/mL), n (%)	8 (14.8)	7 (31.8)	0.058

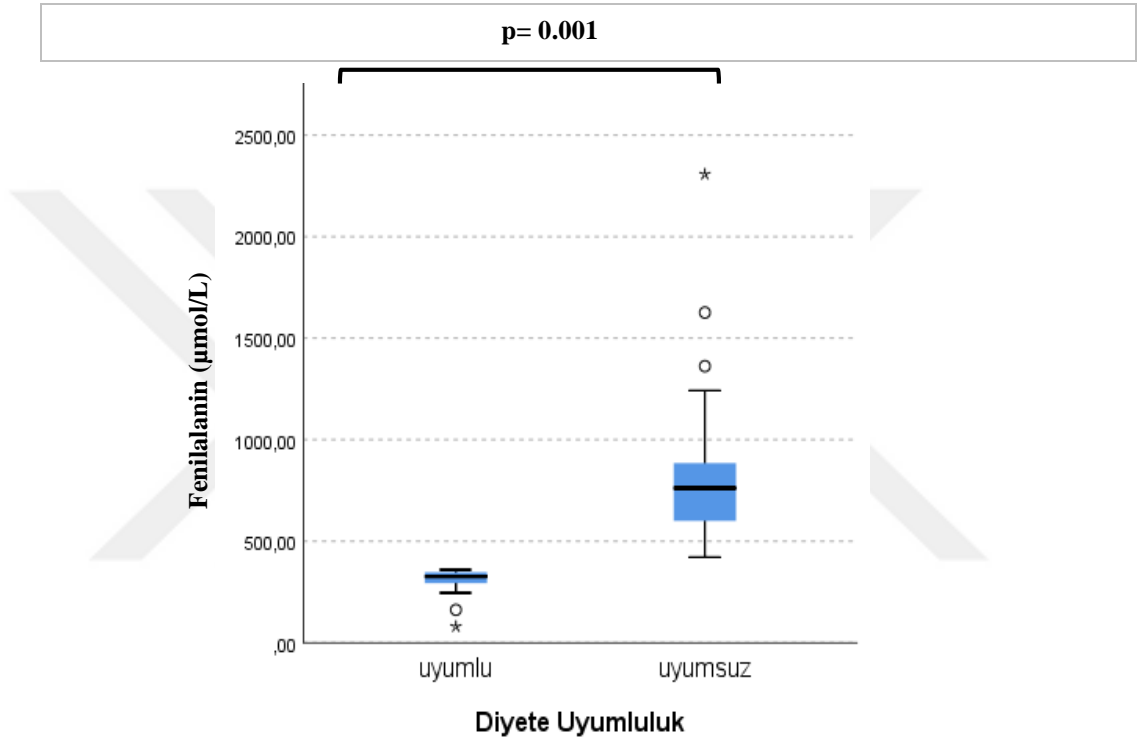
\*Gruplarda 0 değeri olduğundan karşılaştırma yapılamadı

Her iki grup arasında aminoasit değerleri karşılaştırıldığında, plazma fenilalanin, lizin ve histidin düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı (Tablo 3). Araştırılan diğer aminoasitler iki grup arasında benzer bulundu.

**Tablo 3.** Fenilketonüri grubunun ve kontrol grubunun plazma aminoasit düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ )

Parametre	Fenilketonüri grubu (n= 54)	Kontrol grubu (n=22)	p değeri
<b>Fenilalanin</b>	580.1 $\pm$ 355.5	47.5 $\pm$ 15.9	<b>0.001</b>
<b>Tirozin</b>	68.8 $\pm$ 48.8	64.6 $\pm$ 18.2	0.582
<b>Triptofan</b>	60.1 $\pm$ 26.5	64.0 $\pm$ 16.5	0.528
<b>Lösin</b>	120.9 $\pm$ 86.3	107.9 $\pm$ 35.0	0.496
<b>İzolösin</b>	73.2 $\pm$ 53.5	68.3 $\pm$ 26.5	0.683
<b>Valin</b>	258.3 $\pm$ 132.8	260.3 $\pm$ 90.4	0.947
<b>Metionin</b>	30.2 $\pm$ 14.8	27.1 $\pm$ 6.3	0.353
<b>Lizin</b>	165.6 $\pm$ 66.5	128.5 $\pm$ 44.1	<b>0.019</b>
<b>Treonin</b>	131.7 $\pm$ 53.6	123.3 $\pm$ 39.8	0.510
<b>Histidin</b>	76.0 $\pm$ 20.1	90.8 $\pm$ 18.9	<b>0.004</b>
<b>Homosistein</b>	6.9 $\pm$ 3.8	8.5 $\pm$ 6.3	0.191

Fenilketonürlü hastaların son bir yıldaki plazma fenilalanin düzeyi ortalama  $661.2 \pm 383.1 \mu\text{mol/L}$  idi, kontrol grubunda son bir yıllık fenilalanin ölçümü mevcut değildi. Fenilketonürlü hasta grubu (54 hasta) hastaların son bir yıldaki plazma fenilalanin düzeyi ortalamasına göre iki gruba ayrıldı. Diyete uyumlu olan 16 hastanın son bir yıldaki ortalama fenilalanin düzeyi  $299.0 \pm 77.2 \mu\text{mol/L}$  iken, diyete uyumsuz olan 38 hastanın düzeyi  $813.7 \pm 356.6 \mu\text{mol/L}$  idi ( $p = 0.001$ ) (Şekil 3).



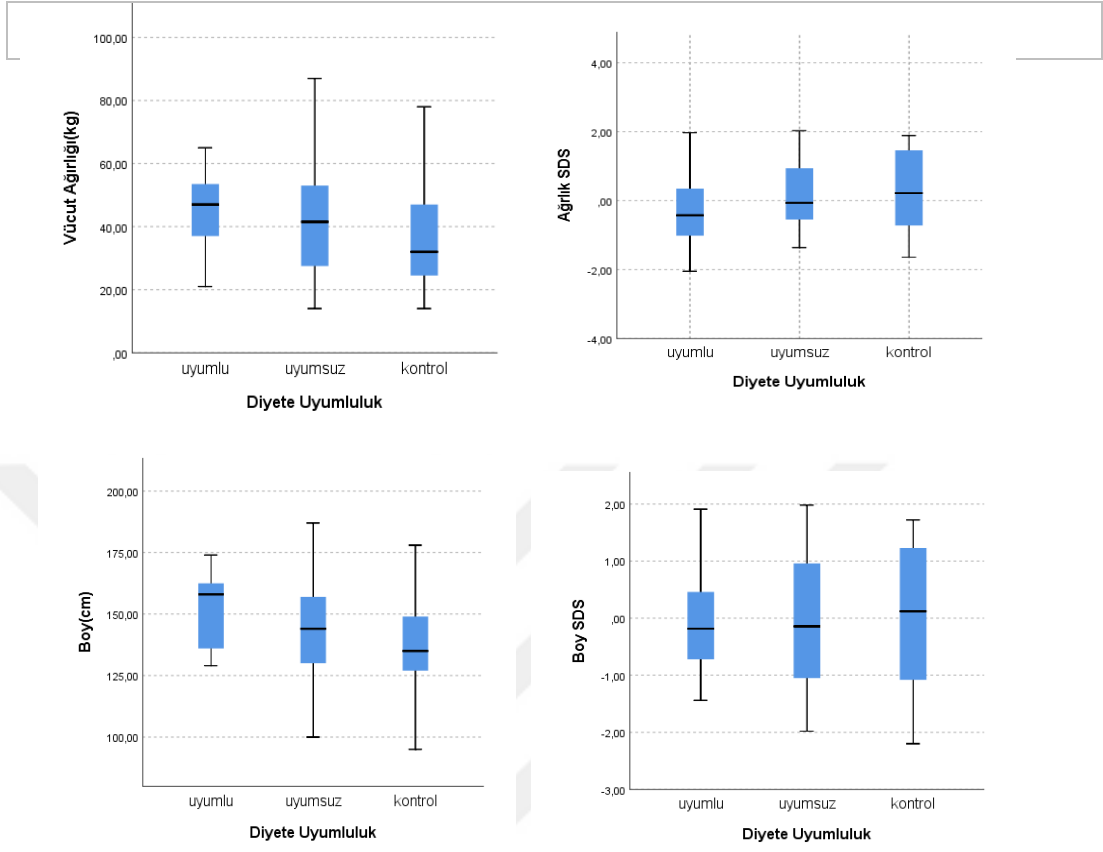
**Şekil 3.** Diyete uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonürlü gruplarının son bir yıldaki plazma fenilalanin düzeyi ortalamaları

## II. Diyete uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri grupları ve kontrol grubunun üçlü karşılaştırmaları:

Diyete uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri grupları ve kontrol grubu arasında yaş ve boy açısından anlamlı fark saptandı (Tablo 4 ve Şekil 4). Ancak, hastaların boy SDS değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 4.** Diyete uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri grupları ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özellikleri

Parametre	Diyete uyumlu FKU grubu (n= 16)	Diyete uyumsuz FKU grubu (n= 38)	Kontrol grubu (n=22)	p değeri
Yaş (yıl)	12.0 ± 3.1	10.1 ± 3.9	8.9 ± 2.9	<b>0.045</b>
Cinsiyet (E/K)	10/6	20/18	17/5	0.166
Vücut ağırlığı (kg)	45.1 ± 12.8	41.7 ± 18.5	35.9 ± 17.6	0.126
Vücut ağırlığı SDS	-0.29 ± 1.08	0.16 ± 0.98	0.24 ± 1.21	0.349
Boy (cm)	152.6 ± 15.0	142.8 ± 21.6	135.6 ± 21.5	<b>0.032</b>
Boy SDS	-0.09 ± 0.86	-0.08 ± 1.22	0.11 ± 1.18	0.793



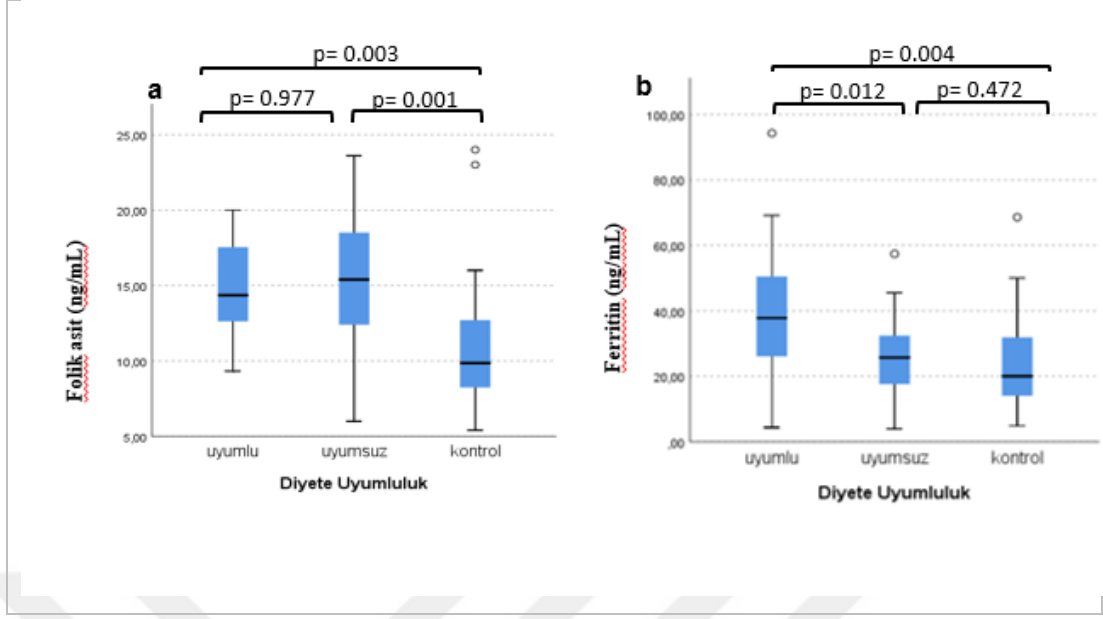
**Şekil 4.** Diyete uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri grupları ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri

Diyete uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri grupları ve kontrol grubunun vitamin ve mineral değerleri karşılaştırıldığında, folik asit ve ferritin düzeyleri açısından üç grup arasında anlamlı fark saptandı (Tablo 5 ve Şekil 5). Bu parametreler açısından ikili grup karşılaştırmaları yapıldığında, folik asit değerinin diyetle uyumlu ve uyumsuz fenilketonüri gruplarında kontrol grubuna göre yüksek olduğu (sırasıyla,  $p= 0.003$  ve  $p= 0.001$ ); ferritin düzeyinin ise diyetle uyumlu grupta diyetle uyumsuz ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptandı (sırasıyla,  $p= 0.012$  ve  $p= 0.004$ ) (Şekil 5).

**Tablo 5.** Diyetle uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri grupları ve kontrol grubunun hemoglobin, vitamin ve mineral düzeyleri

Parametre	Diyete uyumlu FKU grubu (n= 16)	Diyete uyumsuz FKU grubu (n= 38)	Kontrol grubu (n=22)	p değeri
Hemoglobin (g/dL)	13.1 ± 1.7	13.3 ± 1.1	12.5 ± 1.3	0.071
B12 vitamini (pg/mL)	389.6 ± 201.8	387.8 ± 235.8	294.0 ± 116.2	0.214
B12 vitamini (<200 pg/mL), n (%)	2 (12.5)	8 (21.1)	1 (4.5)	0.170
Folik asit (ng/mL)	14.8 ± 3.3	15.0 ± 4.3	10.9 ± 4.8	<b>0.001</b>
Folik asit (>17.5 ng/mL), n (%)	4 (25.0)	11 (28.9)	2 (9.1)	0.160
25-OH vitamin D (ng/mL)	27.5 ± 9.9	25.5 ± 9.8	21.1 ± 6.4	0.135
25-OH vitamin D (<20 ng/mL), n (%)	4 (25.0)	12 (31.6)	10 (45.5)	0.379
Çinko (µg/dL)	87.7 ± 19.4	98.3 ± 14.2	98.6 ± 21.4	0.172
Çinko (<65 µg/dL), n(%)	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	*
Ferritin (ng/mL)	40.7 ± 22.2	25.8 ± 11.8	24.5 ± 15.4	<b>0.011</b>
Ferritin (<16 ng/mL), n (%)	1 (6.3)	7 (18.4)	7 (31.8)	0.123

\*Gruplarda 0 değeri olduğundan karşılaştırma yapılamadı

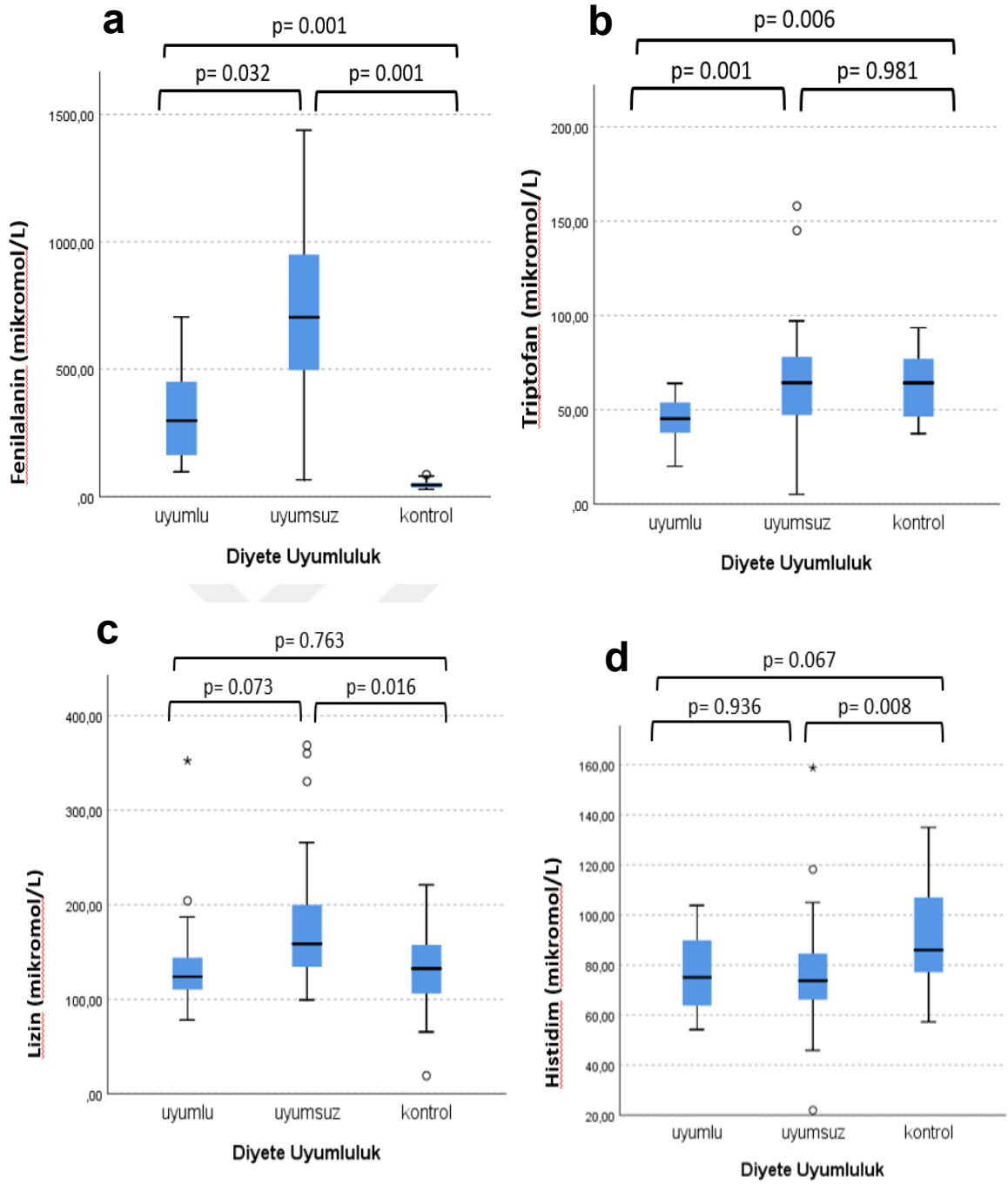


**Şekil 5.** Diyete uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri grupları ve kontrol grubunun folik asit (a) ve ferritin (b) değerleri

Diyete uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri grupları ve kontrol grubu arasında fenilalanin, triptofan, lizin ve histidin değerleri açısından anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p= 0.001$ ,  $p= 0.001$ ,  $p= 0.008$  ve  $p= 0.007$ ) (Tablo 6 ve Şekil 6). Bu parametreler açısından ikili grup karşılaştırmaları yapıldığında, triptofan, diyete uyumlu olan grupta diyete uyumsuz grup ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük (sırasıyla,  $p= 0.001$  ve  $p= 0.006$ ); lizin diyete uyumsuz grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ( $p= 0.016$ ), histidin ise yine diyete uyumsuz grupta kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptandı ( $p= 0.008$ ) (Şekil 6).

**Tablo 6.** Diyete uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri grupları ve kontrol grubunun plazma aminoasit düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ )

Parametre	Diyete uyumlu FKU grubu (n= 16)	Diyete uyumsuz FKU grubu (n= 38)	Kontrol grubu (n=22)	p değeri
<b>Fenilalanin</b>	310.6 $\pm$ 177.6	693.4 $\pm$ 351.6	47.5 $\pm$ 15.9	<b>0.001</b>
<b>Tirozin</b>	69.1 $\pm$ 60.3	68.7 $\pm$ 44.0	64.6 $\pm$ 18.2	0.547
<b>Triptofan</b>	44.9 $\pm$ 12.7	66.5 $\pm$ 28.3	64.0 $\pm$ 16.5	<b>0.001</b>
<b>Lösin</b>	104.7 $\pm$ 57.2	127.7 $\pm$ 95.9	107.9 $\pm$ 35.0	0.608
<b>İzolösin</b>	60.8 $\pm$ 31.4	78.5 $\pm$ 60.1	68.3 $\pm$ 26.5	0.534
<b>Valin</b>	237.9 $\pm$ 101.0	266.8 $\pm$ 144.5	260.3 $\pm$ 90.4	0.640
<b>Metionin</b>	28.1 $\pm$ 11.1	31.0 $\pm$ 16.2	27.1 $\pm$ 6.3	0.878
<b>Lizin</b>	143.6 $\pm$ 63.6	174.8 $\pm$ 66.3	128.5 $\pm$ 44.1	<b>0.008</b>
<b>Treonin</b>	129.3 $\pm$ 46.3	132.7 $\pm$ 56.9	123.3 $\pm$ 39.8	0.956
<b>Histidin</b>	76.7 $\pm$ 15.3	75.7 $\pm$ 21.9	90.8 $\pm$ 18.9	<b>0.007</b>
<b>Homosistein</b>	6.4 $\pm$ 2.6	7.1 $\pm$ 4.2	8.5 $\pm$ 6.3	0.485



**Şekil 6.** Diyetle uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri grupları ve kontrol grubunun plazma fenilalanin (a), triptofan (b), lizin (c) ve histidin (d) düzeyleri

### III. Korelasyon bulguları:

Diyete uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri gruplarında ve kontrol grubunda plazma fenilalanin düzeyi ile hemoglobin ve vitamin/mineral düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (Tablo 7). Tüm fenilketonüri hastalar grubunda ise plazma fenilalanin düzeyi ile ferritin düzeyi arasında düşük dereceli negatif korelasyon saptandı ( $r = -0.269$ ,  $p = 0.049$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Plazma fenilalanin (FA) düzeyleri ile hemoglobin ve vitamin/mineral düzeyleri arasındaki korelasyon bulguları [r değeri (p değeri)]

Grup		Hb.	B12 vit.	Folik asit	D vit.	Çinko	Ferritin
Fenilketonüri grubu (n= 54)	FA	-0.058 (0.678)	0.014 (0.920)	-0.178 (0.197)	-0.071 (0.609)	0.068 (0.623)	<b>-0.269</b> <b>(0.049)</b>
Diyete uyumlu FKU grubu (n= 16)	FA	-0.478 (0.061)	-0.325 (0.219)	-0.194 (0.471)	-0.325 (0.219)	-0.086 (0.752)	-0.101 (0.701)
Diyete uyumsuz FKU grubu (n= 38)	FA	-0.007 (0.968)	0.098 (0.559)	-0.208 (0.210)	0.001 (0.999)	-0.172 (0.302)	-0.111 (0.505)
Kontrol grubu (n= 22)	FA	0.122 (0.590)	0.172 (0.445)	0.064 (0.778)	0.091 (0.686)	0.267 (0.229)	0.126 (0.576)

FA: Fenilalanin, Hb: Hemoglobin

Tüm fenilketonürlü hasta grubunda, ayrıca, diyete uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri gruplarında plazma fenilalanin düzeyi ile plazma aminoasit düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (Tablo 8). Kontrol grubunda ise plazma fenilalanin ve triptofan düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r= 0.513$ ,  $p= 0.015$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Plazma fenilalanin (FA) düzeyleri ile plazma aminoasit düzeyleri arasındaki korelasyon bulguları [r değeri (p değeri)]

Grup		Plazma aminoasitleri				
		Tirozin	Triptofan	Lösin	İzolösin	Valin
Fenilketonüri grubu (n= 54)	FA	0.008 (0.956)	0.108 (0.435)	0.016 (0.910)	0.040 (0.776)	0.045 (0.746)
		<b>Metionin</b>	<b>Lizin</b>	<b>Treonin</b>	<b>Histidin</b>	<b>Homosistein</b>
		-0.051 (0.713)	0.076 (0.586)	-0.90 (0.517)	0.228 (0.097)	-0.062 (0.659)
Diyete uyumlu FKU grubu (n= 16)	FA	<b>Tirozin</b>	<b>Triptofan</b>	<b>Lösin</b>	<b>İzolösin</b>	<b>Valin</b>
		-0.274 (0.324)	0.005 (0.985)	-0.108 (0.690)	-0.202 (0.452)	-0.054 (0.842)
		<b>Metionin</b>	<b>Lizin</b>	<b>Treonin</b>	<b>Histidin</b>	<b>Homosistein</b>
		-0.205 (0.445)	-0.288 (0.280)	-0.375 (0.153)	0.076 (0.781)	0.072 (0.792)
Diyete uyumsuz FKU grubu (n= 38)	FA	<b>Tirozin</b>	<b>Triptofan</b>	<b>Lösin</b>	<b>İzolösin</b>	<b>Valin</b>
		0.078 (0.642)	-0.087 (0.604)	-0.149 (0.370)	-0.078 (0.642)	-0.036 (0.832)
		<b>Metionin</b>	<b>Lizin</b>	<b>Treonin</b>	<b>Histidin</b>	<b>Homosistein</b>
		-0.115 (0.491)	0.022 (0.896)	-0.162 (0.332)	0.213 (0.200)	-0.127 (0.447)
Kontrol grubu (n= 22)	FA	<b>Tirozin</b>	<b>Triptofan</b>	<b>Lösin</b>	<b>İzolösin</b>	<b>Valin</b>
		0.302 (0.172)	<b>-0.513</b> <b>(0.015)</b>	0.146 (0.518)	0.201 (0.369)	0.165 (0.462)
		<b>Metionin</b>	<b>Lizin</b>	<b>Treonin</b>	<b>Histidin</b>	<b>Homosistein</b>
		0.212 (0.343)	0.178 (0.428)	-0.207 (0.356)	0.158 (0.481)	-0.319 (0.148)

Diyete uyumlu, diyete uyumsuz ve kontrol grupları kendi aralarında biyokimyasal nütresyonel parametrelerin olası ilişkileri açısından değerlendirildi. Diyete uyumlu ve uyumsuz fenilketonüri gruplarında B12 vitamini ile homosistein arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi (sırasıyla,  $r = -0.684$ ,  $p = 0.003$  ve  $r = -0.487$  ve  $p = 0.002$ ) (Tablo 9 ve 10). Sağlıklı kontrol grubunda ise B12 vitamini ile homosistein arasında korelasyon saptanmadı ( $r = -0.438$ ,  $p = 0.074$ ) (Tablo 11). Diyete uyumlu, diyete uyumsuz ve sağlıklı kontrol grubunda 25-OH vitamin D ile B12 vitamini arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla,  $r = 0.659$ ,  $p = 0.006$ ;  $r = 0.424$ ,  $p = 0.008$  ve  $r = 0.557$  ve  $p = 0.007$ ) (Tablo 9,10,11). Diyete uyumsuz grupta, hemoglobin ile çinko ve ferritin düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla,  $r = 0.489$ ,  $p = 0.002$  ve  $r = 0.521$ ,  $p = 0.001$ ) (Tablo 10). Yine aynı grupta 25-OH vitamin D ile homosistein arasında negatif ( $r = 0.351$ ,  $p = 0.031$ ) ve ferritin arasında pozitif ( $r = 0.362$ ,  $p = 0.026$ ) korelasyon saptandı (Tablo 10).

**Tablo 9.** Diyete uyumlu grupta (n= 16) biyokimyasal nütresyonel parametrelerin korelasyon bulguları [r değeri (p değeri)]

	B12 vit.	Hcy	Folik asit	D vit.	Çinko	Ferritin
Hb.	-0.012 (0.965)	0.256 (0.339)	<b>0.575</b> <b>(0.020)</b>	-0.070 (0.795)	0.236 (0.378)	0.430 (0.096)
B12 vit.		<b>-0.684</b> <b>(0.003)</b>	0.199 (0.480)	<b>0.659</b> <b>(0.006)</b>	-0.296 (0.266)	-0.053 (0.847)
Hcy			-0.098 (0.717)	-0.318 (0.230)	0.195 (0.469)	0.332 (0.208)
Folik asit				-0.031 (0.910)	0.052 (0.848)	0.339 (0.199)
D vit					-0.208 (0.439)	0.314 (0.236)
Çinko						0.341 (0.196)

**Tablo 10.** Diyete uyumsuz grupta (n= 38) biyokimyasal n trisyonel parametrelerin korelasyon bulguları [r değeri (p değeri)]

	<b>B12 vit.</b>	<b>Hcy</b>	<b>Folik asit</b>	<b>D vit.</b>	<b>inko</b>	<b>Ferritin</b>
<b>Hb.</b>	-0.234 (0.158)	<b>0.326</b> <b>(0.046)</b>	-0.016 (0.923)	0.109 (0.515)	<b>0.489</b> <b>(0.002)</b>	<b>0.521</b> <b>(0.001)</b>
<b>B12 vit.</b>	/	<b>-0.487</b> <b>(0.002)</b>	0.221 (0.182)	<b>0.424</b> <b>(0.008)</b>	-0.029 (0.862)	0.027 (0.874)
<b>Hcy</b>	/	/	-0.272 (0.098)	<b>-0.351</b> <b>(0.031)</b>	0.191 (0.250)	-0.010 (0.951)
<b>Folik asit</b>	/	/	/	0.208 (0.211)	0.014 (0.935)	0.182 (0.275)
<b>D vit</b>	/	/	/	/	0.214 (0.197)	<b>0.362</b> <b>(0.026)</b>
<b>inko</b>	/	/	/	/	/	0.298 (0.069)

**Tablo 11.** Kontrol grubunda (n= 22) biyokimyasal n trisyonel parametrelerin korelasyon bulguları [r değeri (p değeri)]

	<b>B12 vit.</b>	<b>Hcy</b>	<b>Folik asit</b>	<b>D vit.</b>	<b>inko</b>	<b>Ferritin</b>
<b>Hb.</b>	0.197 (0.381)	0.051 (0.821)	-0.201 (0.361)	<b>0.453</b> <b>(0.034)</b>	0.402 (0.063)	0.183 (0.414)
<b>B12 vit.</b>	/	-0.438 (0.074)	<b>0.495</b> <b>(0.019)</b>	<b>0.557</b> <b>(0.007)</b>	0.151 (0.503)	0.083 (0.713)
<b>Hcy</b>	/	/	-0.336 (0.126)	-0.179 (0.425)	0.113 (0.617)	-0.235 (0.292)
<b>Folik asit</b>	/	/	/	0.156 (0.489)	-0.180 (0.423)	-0.070 (0.757)
<b>D vit</b>	/	/	/	/	0.228 (0.307)	0.002 (0.992)
<b>inko</b>	/	/	/	/	/	-0.042 (0.853)

## 5.TARTIŞMA

Bu çalışmada fenilketonüri hastalarında fenilalaninden kısıtlı diyetle uyumun, hastaların nütrisyonel parametreleri üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada diyet tedavisine ek olarak BH4 veya büyük nötral aminoasit tedavisi alan hastaların çalışmaya alınmaması, diyetle uyumun ve kullanılan aminoasit formüllerinin mikronütrientler ve plazma aminoasit düzeyleri üzerine etkisinin olup olmadığını daha iyi analiz etmemizi sağlamıştır. Fenilketonüri hasta grubunda hemoglobin düzeyi, B12 vitamini, folik asit ve 25-OH vitamin D düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çinko ve ferritin düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Diyetle uyumlu ve uyumsuz gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında ise diyetle uyumlu grupta diyetle uyumsuz ve kontrol grubuna göre ferritin düzeyinin anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Çinko eksikliğinin ise sadece diyetle uyumlu hasta grubunda ortaya çıktığı görülmüştür.

Bu çalışmada, fenilketonüri hasta grupları ile kontrol grubu arasında ağırlık ve boy SDS değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Klasik fenilketonüri hastalarında plazma fenilalanin düzeyini düşürebilmek ve bu düzeyi beyine zarar vermeyecek aralıkta tutmak için fenilalaninden kısıtlı bir diyet uygulanmakta ve bu diyet hastalarda büyüme geriliğine neden olabilmektedir (39,40). Buna karşın son yıllarda, fenilketonüri hastaların fenilalaninden kısıtlı çok fazla sayıda besin seçeneği olduğundan, obezite sıklığının bu hasta grubunda yıllar içinde arttığı tespit edilmektedir (41,42). Bu konuda yapılmış çalışmaların değerlendirildiği bir sistematik derlemede erişkin FKU hastalarında obezite prevalansının %4.5-72 arasında değiştiği, kadın hastalarda obezite riskinin kontrol grubuna göre 2-3 kat arttığı ve her iki cinsiyette de vücut kütle indeksi ortalamasının sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunduğu saptanmıştır (43). Obesitede vitamin/mineral metabolizmasında farklılıklar olabileceğinden çalışmamızda obes hasta bulunmamakta idi. Ayrıca, fenilketonüri hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubu arasında antropometrik değerler açısından fark saptanmadı.

Çalışmamızda hemoglobin, B12 vitamini, folik asit, 25-OH vitamin D düzeyi fenilketonüri hastalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı olarak yüksek saptandı. Diyetle uyum gösteren hasta grubunda ferritin düzeyi diyetle uymayan hasta grubu ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak, diyetle uyumlu ve

uyumsuz olan fenilketonüri gruplarında ve kontrol grubunda plazma fenilalanin düzeyi ile hemoglobin ve vitamin/mineral düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi. Fenilalaninden kısıtlı diyet yapan hastalarda et, tavuk, balık, yumurta, kurubaklagiller ve kuruyemişler gibi proteinden zengin olan doğal besinler diyetten tamamen çıkarıldığından, bu hasta grubunda nütrisyonel anemiler sıklıkla ortaya çıkabilmektedir (5,39,44). Fenilketonüri hastalar günlük protein ihtiyaçlarını karşılamak için fenilalanin içermeyen aminoasit karışımları veya formulları tüketmek zorundadır. Özellikle son on yılda fenilketonüri hastaların mikrobesein eksikliği ile ilgili veriler artmakta; bu verilere dayanılarak, bu formullara mikrobesein öğeleri eklenmekte ve formulların içerikleri güncellenmektedir. Fenilketonüri hastalar günlük protein ihtiyacının yaklaşık %80'ini karşılayan bu ürünleri düzenli olarak her gün üç ya da dört öğünde tüketmekte, aynı zamanda da bu ürünler hastaların vitamin, mineral ve esansiyel yağ asidi gereksinimlerini tamamlamaktadır. Diyete uyumlu hastaların bu formulları düzenli bir şekilde tüketmeleri nedeniyle, artık uyumlu grupta mikrobesein eksiklikleri nadiren ortaya çıkmaktadır (45,46). Diyete uymayan fenilketonüri hastalarında, diyet kaçakları genellikle ekmek, patates, pirinç gibi demir, çinko, esansiyel yağ asidi, kalsiyum ve B12 vitamininden fakir gıdalarla yapılmaktadır. Bu gıdaların izin verilenden fazla tüketilmesi, hastaların şişmanlamasına, ancak buna karşın fenilalanin düzeyinin artmasına ve vitamin/mineral alımlarının azalmasına ve bu besin öğelerinin kan değerlerinin düşmesine yol açmaktadır. Çalışmamızda, diyete uyumsuz grupta, hemoglobin ile çinko ve ferritin düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanması da bu hipotezi desteklemektedir. Son dekatta yapılan çalışmalarda klasik fenilketonüri hastalarında çinko düzeylerinde %5-14 eksiklik oranları bulunmuştur (34,44,45). Daha önce kliniğimizde yürüttüğümüz çalışmamızda klasik fenilketonüri hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında serum çinko düzeyi açısından fark saptanmamış; çinko eksikliği hasta grubunda %0.9, kontrol grubunda ise %5.6 oranında tespit edilmiştir (5). Bu çalışmada ise 3 hastada çinko eksikliği saptandı, kontrol grubunda ise eksiklik olan hasta bulunmamakta idi. Bu durum her üç grupta yer alan birey sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda fenilketonüri hastalarda hemoglobin, B12 vitamini, folik asit, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı olarak yüksek saptandı. 1990'lı yıllarda

fenilketonürlü hastaların yaklaşık %10'unda folik asit ve %30'unda B12 vitamini eksikliği saptanırken, son zamanlarda yapılan çalışmalarda da folik asit ve B12 vitamini düzeylerinin fenilketonürlü hastalarda kontrol grubu ile benzer veya sağlıklı kontrollerden yüksek saptandığı görülmektedir (5,46,47). Bu durumun, hem hastaların folik asit açısından zengin sebze ve meyveleri kontrol gruplarından daha fazla tüketmeleri, hem de aminoasit formulalarının folik asit ve B12 vitamini içeriğinin zengin olması, hasta grubunda folik asit ve B12 vitamini eksikliğinin olmamasını veya sıklığının azalmasını sağlamıştır

Tüm fenilketonürlü hasta grubunda, ayrıca, diyetle uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonürlü gruplarında plazma fenilalanin düzeyi ile plazma aminoasit düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi. Diyet tedavisi yapmakta olan fenilketonürlü hastalarda fenilalanin ve tirozin haricindeki aminoasitlerin kan düzeylerini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Fenilalaninin plazma konsantrasyonlarının artması kan beyin bariyerindeki taşıyıcı protein olan LAT1 için diğer büyük nötral aminoasitlerle yarışmasına ve daha yüksek oranda beyine geçmesine neden olmaktadır (48,49). Konsantrasyona bağlı olarak yarışmalı bir geçiş olduğundan diğer aminoasitlerin beyin omurilik sıvısı ve beyin dokusundaki miktarları düşmektedir (50). Benzer bir şekilde ince bağırsakta da LAT1 taşıyıcısı bulunur ve diyetle fenilalanin fazla ise emilim için diğer aminoasitlerle yarışır. Hem intestinal sistemde hem de kan beyin bariyerinde bu yarışma yoluyla fenilalaninin emiliminin azaltılması için hastalara diyetle büyük nötral aminoasit tedavileri verilmektedir. Ancak, yapılan çalışmalarda büyük nötral aminoasit tedavisi alan hastalarda, bu tedavi yönteminin plazma fenilalanin düzeyinin düşmesi üzerine bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (51). Bu konu hala araştırmaya açıktır ve bu konuda daha fazla çalışma yapmak gereklidir. Bizim çalışmamızda büyük nötral aminoasitlerin plazma fenilalanin düzeyinin düşüşüne olan etkisini ortadan kaldırmak için bu tedaviyi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Fenilketonürlü grubu ve kontrol grubu plazma aminoasit değerleri açısından karşılaştırıldığında, fenilketonürlü grupta plazma lizin düzeyi anlamlı olarak yüksek, histidin düzeyi ise düşük saptandı. Diğer aminoasit düzeyleri arasında fark bulunmadı. Üç grup arasında karşılaştırma yapıldığında ise, triptofan, diyetle uyumlu olan grupta diyetle uyumsuz grup ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük; lizin diyetle

uyumsuz grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, histidin ise yine diyetle uyumsuz grupta kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptandı. Fenilketonüri hastalarında yapılmış olan az sayıda çalışmanın sonuçları arasında çelişkiler bulunmaktadır. Çin’de yapılmış olan bir çalışmada hem diyetle uyumlu hem de uymayan fenilketonüri hastaları içeren grupta tirozin, alanin, asparagin, glutamin, metionin, arginin, glisin, glutamin, ornitin, treonin kontrol grubundan anlamlı olarak düşük; valin, histidin ve serin düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (52). Bir başka çalışmada ise ilk tanı anında hastalarda arginin, sitrüllin, valin, metionin düzeylerinin yüksek, tirozin düzeyinin ise düşük olduğu, hastalara fenilalanin kısıtlı diyet ve aminoasit formüllerinin verilmesiyle birlikte, sitrüllin ve valin düzeylerinin yüksekliğinin devam ettiği, ancak diğer aminoasit düzeylerinde düzelmeler görüldüğü saptanmıştır (48,52). Çalışmamızda tedavi öncesi bebeklerin plazma fenilalanin düzeyi ölçümü yapılmamıştır, ancak her iki çalışmanın sonuçları ve bizim çalışmamızın sonuçları tam olarak örtüşmemektedir. Tüm bu farklılıklar hastaların tedavi uyumları, verilen aminoasit formüllerinin içeriği, doğal proteinlerin kaynakları, hastaların genel nutrisyonel durumlarının farklılıklarından kaynaklanabilir. Çalışmamızda hastaların diyetle aldıkları aminoasit ve vitamin/mineral miktarları hesaplanmamıştır.

Tüm fenilketonüri hasta grubu ile kontrol grubu arasında, ayrıca, diyetle uyumlu ve uyumsuz olan fenilketonüri grupları ile kontrol grubu arasında plazma tirozin düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde fenilketonüri gruplarda plazma fenilalanin ile tirozin düzeyleri arasında da korelasyon tespit edilmedi. Klasik fenilketonüri hastalarda fenilalanini tirozine çeviren fenilalanin hidroksilaz enziminin tam eksikliği söz konusu olduğundan, bu hastalarda tirozin sentezinin yapılamaması sonucu tirozin eksikliği ortaya çıkabilir (52). Hatta tirozinden melanin sentezlenemediği için bu hastalarda açık cilt, saç ve göz rengi görülebilir (52,53). Daha önce de belirtildiği gibi fenilketonüri hastalar protein ihtiyaçlarının %80’den fazlasını fenilalanin içermeyen aminoasit karışımlarından sağlarlar. Fenilketonüri hastalarda sekonder olarak tirozin eksikliğinin ortaya çıkmaması için bu aminoasit karışım ürünleri tirozinden zenginleştirilmiştir. Bu nedenle günümüzde fenilketonüri hastalarda tirozin eksikliği görülmemektedir. Çalışmamızdaki fenilketonüri hastalarda tirozin düşüklüğü saptanmadı. Çalışmaya alınan hastalarda cilt, saç rengi değişikliği de mevcut değildi.

Sonuç olarak diyetle uyum gösteren ve antropometrik verileri normal aralıktaki bulunan fenilketonüri hastalarında vitamin/mineral ve aminoasit değerlerinde anlamlı bozulmalar görülmemektedir. Bu nedenle, fenilketonüri hastalarında fenilalaninden kısıtlı diyetle uymak ve düzenli olarak vitamin/mineral takiplerinin yapılması gereklidir.



## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Fenilketonürlü hasta grubunda hemoglobin düzeyi, B12 vitamini, folik asit ve 25-OH vitamin D düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çinko ve ferritin düzeyleri açısından fark saptanmamıştır.
2. Diyetle uyumlu ve uyumsuz gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında diyetle uyumlu grupta diyetle uyumsuz ve kontrol grubuna göre ferritin düzeyinin anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır.
3. Diyetle uyum gösteren ve antropometrik verileri normal aralıkta bulunan fenilketonürlü hastalarda vitamin/mineral ve aminosit değerlerinde anlamlı bozulmalar görülmemektedir. Bu nedenle, fenilketonürlü hastalarda fenilalaninden kısıtlı diyetle uymak ve düzenli olarak vitamin/mineral takiplerinin yapılması gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Odagiri S, Kabata D, Tomita S, Kudo S, Sakaguchi T, Nakano N, Yamamoto K, Shintaku H, Hamazaki T. Clinical and Genetic Characteristics of Patients with Mild Hyperphenylalaninemia Identified by Newborn Screening Program in Japan. *Int J Neonatal Screen.* 2021 Mar 18;7(1):17. doi: 10.3390/ijns7010017. PMID: 33803550; PMCID: PMC8006226.
2. Elhawary NA, AlJahdali IA, Abumansour IS, Elhawary EN, Gaboon N, Dandini M, Madkhali A, Alosaimi W, Alzahrani A, Aljohani F, Melibary EM, Kensara OA. Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Hum Genomics.* 2022 Jul 19;16(1):22. doi: 10.1186/s40246-022-00398-9. PMID: 35854334; PMCID: PMC9295449.
3. Opladen T, López-Laso E, Cortès-Saladelafont E, Pearson TS, Sivri HS, Yildiz Y, Assmann B, Kurian MA, Leuzzi V, Heales S, Pope S, Porta F, García-Cazorla A, Honzík T, Pons R, Regal L, Goetz H, Artuch R, Hoffmann GF, Horvath G, Thöny B, Scholl-Bürgi S, Burlina A, Verbeek MM, Mastrangelo M, Friedman J, Wassenberg T, Jeltsch K, Kulhánek J, Kuseyri Hübschmann O; International Working Group on Neurotransmitter related Disorders (iNTD). Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) deficiencies. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 May 26;15(1):126. doi: 10.1186/s13023-020-01379-8. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Aug 5;15(1):202. PMID: 32456656; PMCID: PMC7251883.
4. Blau N, Martinez A, Hoffmann GF, Thöny B. DNAJC12 deficiency: A new strategy in the diagnosis of hyperphenylalaninemias. *Mol Genet Metab.* 2018 Jan;123(1):1-5. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.11.005. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29174366.
5. Kose E, Arslan N. Vitamin/mineral and micronutrient status in patients with classical phenylketonuria. *Clin Nutr.* 2019 Feb;38(1):197-203. doi: 10.1016/j.clnu.2018.01.034. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29433755.
6. Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A, MacDonald A, Dokoupil K, Gokmen Ozel H, Lammardo AM, Goyens P, Feillet F. Micronutrient status in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2013;110

- Suppl:S6-17. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.09.009. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24113686.
7. Guthrie, R., Susi, A. (1963) A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. *Pediatrics*, 32,338-343
  8. İHSM. (2012). Yenidoğan Tarama Programı, 2014, Ağ Sitesi: [www.ihsm.gov.tr/indir/acsap/yenidogan\\_tarama\\_programi.doc](http://www.ihsm.gov.tr/indir/acsap/yenidogan_tarama_programi.doc)
  9. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 May 20;7(1):36. doi: 10.1038/s41572-021-00267-0. PMID: 34017006; PMCID: PMC8591558.
  10. Rovelli V, Longo N. Phenylketonuria and the brain. *Mol Genet Metab*. 2023 May;139(1):107583. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107583. Epub 2023 Apr 15. PMID: 37105048.
  11. Ferreira BK, Rodrigues MT, Streck EL, Ferreira GC, Schuck PF. White matter disturbances in phenylketonuria: Possible underlying mechanisms. *J Neurosci Res*. 2021 Jan;99(1):349-360. doi: 10.1002/jnr.24598. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32141105.
  12. Çınar M, Kılıç Yıldırım G, Kocagil S, Çilingir O. Spectrum of *PAH* gene mutations and genotype-phenotype correlation in patients with phenylalanine hydroxylase deficiency from Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022 Mar 30;35(5):639-647. doi: 10.1515/jpem-2022-0047. PMID: 35355500.
  13. Gundorova P, Zinchenko RA, Kuznetsova IA, Bliznetz EA, Stepanova AA, Polyakov AV. Molecular-genetic causes for the high frequency of phenylketonuria in the population from the North Caucasus. *PLoS One*. 2018 Aug 1;13(8):e0201489. doi: 10.1371/journal.pone.0201489. PMID: 30067850; PMCID: PMC6070269.
  14. Alibakhshi R, Mohammadi A, Salari N, Khamooshian S, Kazemian M, Moradi K. Spectrum of *PAH* gene mutations in 1547 phenylketonuria patients from Iran: a comprehensive systematic review. *Metab Brain Dis*. 2021 Jun;36(5):767-780. doi: 10.1007/s11011-021-00698-4. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33625639.

15. Rovelli V, Cefalo G, Ercoli V, Zuvadelli J, Olivia T, Graziani D, Luisella A, Bassi D, Re Dionigi A, Selmi R, Paci S, Salvatici E, Banderali G. Hyperphenylalaninemias genotyping: Results of over 60 years of history in Lombardy, Italy. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2023 Mar;6(2):e396. doi: 10.1002/edm2.396. Epub 2022 Dec 19. PMID: 36537053; PMCID: PMC10000623.
16. Coşkun T, Çoker M, Mungan NÖ, Özel HG, Sivri HS. Recommendations on phenylketonuria in Turkey. *Turk J Pediatr.* 2022;64(3):413-434. doi: 10.24953/turkjped.2021.4098. PMID: 35899555.
17. Demirci E. Autism Spectrum Disorder and Phenylketonuria: Dizygotic Twins with Double Syndrome. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2017 Mar;54(1):92-93. doi: 10.5152/npa.2016.12500. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28566968; PMCID: PMC5439481.
18. Trimarco B, Manti F, Nardecchia F, Melogno S, Testa M, Meledandri G, Carducci C, Penge R, Leuzzi V. Executive functioning, adaptive skills, emotional and behavioral profile: A comparison between autism spectrum disorder and phenylketonuria. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Mar 9;23:100577. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100577. PMID: 32181141; PMCID: PMC7066217.
19. Shreevastava NK, Pandey AS. Screening Mentally Retarded Children for Inborn Errors of Metabolism. *J Nepal Health Res Counc.* 2017 Jan;15(1):20-25. doi: 10.3126/jnhrc.v15i1.18008. PMID: 28714487.
20. Campistol Plana J. Fenilcetonuria de diagnóstico precoz. Bases fisiopatológicas del daño neuronal y opciones terapéuticas [Early diagnosis of phenylketonuria. Physiopathology of the neuronal damage and therapeutic options]. *Medicina (B Aires).* 2019;79 Suppl 3:2-5. Spanish. PMID: 31603834..
21. Tezel B, Dilli D, Bolat H, Sahman H, Ozbaş S, Acıcan D, Ertek M, Köse MR, Dilmen U. The development and organization of newborn screening programs in Turkey. *J Clin Lab Anal.* 2014 Jan;28(1):63-9. doi: 10.1002/jcla.21645. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24375520; PMCID: PMC6807568.

22. Moat SJ, Schulenburg-Brand D, Lemonde H, Bonham JR, Weykamp CW, Mei JV, Shortland GS, Carling RS. Performance of laboratory tests used to measure blood phenylalanine for the monitoring of patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2020 Mar;43(2):179-188. doi: 10.1002/jimd.12163. Epub 2019 Oct 2. PMID: 31433494; PMCID: PMC7957320.
23. Gao L, Smith N, Kaushik D, Milner S, Kong R. Validation and application of volumetric absorptive microsampling (VAMS) dried blood method for phenylalanine measurement in patients with phenylketonuria. *Clin Biochem*. 2023 Mar 30;116:65-74. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2023.03.012. Epub ahead of print. PMID: 37001750.
24. van Wegberg A, Evers R, Burgerhof J, van Dam E, Heiner-Fokkema MR, Janssen M, de Vries MC, van Spronsen FJ. Effect of BH4 on blood phenylalanine and tyrosine variations in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2021 May;133(1):49-55. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.02.008. Epub 2021 Mar 6. PMID: 33766497.
25. Burton BK, Longo N, Vockley J, Grange DK, Harding CO, Decker C, Li M, Lau K, Rosen O, Larimore K, Thomas J; PAL-002 and PAL-004 Investigators. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of the phase 2 dose-finding studies with long-term follow-up. *Mol Genet Metab*. 2020 Aug;130(4):239-246. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.06.006. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32593547.
26. Puurunen MK, Vockley J, Searle SL, Sacharow SJ, Phillips JA 3rd, Denney WS, Goodlett BD, Wagner DA, Blankstein L, Castillo MJ, Charbonneau MR, Isabella VM, Sethuraman VV, Riese RJ, Kurtz CB, Brennan AM. Safety and pharmacodynamics of an engineered *E. coli* Nissle for the treatment of phenylketonuria: a first-in-human phase 1/2a study. *Nat Metab*. 2021 Aug;3(8):1125-1132. doi: 10.1038/s42255-021-00430-7. Epub 2021 Jul 22. Erratum in: *Nat Metab*. 2022 Sep;4(9):1214. PMID: 34294923.
27. Procházková D, Jarkovský J, Vinohradská H, Konečná P, Macháčová L, Doležel Z. Controlled diet in phenylketonuria and hyperphenylalaninemia may cause serum selenium deficiency in adult patients: the Czech experience. *Biol*

- Trace Elem Res. 2013 Aug;154(2):178-84. doi: 10.1007/s12011-013-9724-6. Epub 2013 Jun 15. PMID: 23771645.
28. Banta-Wright SA, Press N, Knafl KA, Steiner RD, Houck GM. Breastfeeding infants with phenylketonuria in the United States and Canada. *Breastfeed Med.* 2014 Apr;9(3):142-8. doi: 10.1089/bfm.2013.0092. Epub 2013 Dec 18. PMID: 24350704; PMCID: PMC3993072.
29. Stroup BM, Nair N, Murali SG, Broniowska K, Rohr F, Levy HL, Ney DM. Metabolomic Markers of Essential Fatty Acids, Carnitine, and Cholesterol Metabolism in Adults and Adolescents with Phenylketonuria. *J Nutr.* 2018 Feb 1;148(2):194-201. doi: 10.1093/jn/nxx039. PMID: 29490096; PMCID: PMC6251508.
30. Evans S, Ashmore C, Daly A, Dhadwar P, Syed A, Lecocq O, Jackson R, Pinto A, MacDonald A. Efficacy of a New Low-Protein Multimedia Diet App for PKU. *Nutrients.* 2022 May 24;14(11):2182. doi: 10.3390/nu14112182. PMID: 35683982; PMCID: PMC9182776.
31. Zamani R, Karimi-Shahanjarini A, Tapak L, Moeini B. Improving phenylalanine and micronutrients status of children with phenylketonuria: a pilot randomized study. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Nov 12;16(1):475. doi: 10.1186/s13023-021-02094-8. PMID: 34772434; PMCID: PMC8588614.
32. Brantley KD, Douglas TD, Singh RH. One-year follow-up of B vitamin and Iron status in patients with phenylketonuria provided tetrahydrobiopterin (BH4). *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Oct 30;13(1):192. doi: 10.1186/s13023-018-0923-2. PMID: 30373601; PMCID: PMC6206913.
33. Scheinin M, Junnila J, Reiner G, MacDonald A, Muntau AC. Nitrogen Balance after the Administration of a Prolonged-Release Protein Substitute for Phenylketonuria as a Single Dose in Healthy Volunteers. *Nutrients.* 2021 Sep 14;13(9):3189. doi: 10.3390/nu13093189. PMID: 34579066; PMCID: PMC8466970.
34. Crujeiras V, Aldámiz-Echevarría L, Dalmau J, Vitoria I, Andrade F, Roca I, Leis R, Fernandez-Marmiesse A, Couce ML. Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab.* 2015

- Aug;115(4):145-50. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.06.010. Epub 2015 Jun 27. PMID: 26123187.
35. de Romaña DL, Olivares M, Uauy R, Araya M. Risks and benefits of copper in light of new insights of copper homeostasis. *J Trace Elem Med Biol.* 2011 Jan;25(1):3-13. doi: 10.1016/j.jtemb.2010.11.004. Epub 2011 Feb 20. PMID: 21342755.
36. Lin CN, Wilson A, Church BB, Ehman S, Roberts WL, McMillin GA. Pediatric reference intervals for serum copper and zinc. *Clin Chim Acta.* 2012 Mar 22;413(5-6):612-5. doi: 10.1016/j.cca.2011.12.005. Epub 2011 Dec 13. PMID: 22192859.
37. de Castro MJ, de Lamas C, Sánchez-Pintos P, González-Lamuño D, Couce ML. Bone Status in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020 Jul 20;12(7):2154. doi: 10.3390/nu12072154. PMID: 32698408; PMCID: PMC7400926.
38. Dobrowolski SF, Tourkova IL, Sudano CR, Larrouture QC, Blair HC. A New View of Bone Loss in Phenylketonuria. *Organogenesis.* 2021 Oct 2;17(3-4):50-55. doi: 10.1080/15476278.2021.1949865. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34432558; PMCID: PMC9208802.
39. Akış M, Kant M, Işık İ, Kısa PT, Köse E, Arslan N, İşlekel H. Functional vitamin B12 deficiency in phenylketonuria patients and healthy controls: An evaluation with combined indicator of vitamin B12 status as a biochemical index. *Ann Clin Biochem.* 2020 Jul;57(4):291-299. doi: 10.1177/0004563220935140. PMID: 32482081.
40. Arnold GL, Kirby R, Preston C, Blakely E. Iron and protein sufficiency and red cell indices in phenylketonuria. *J Am Coll Nutr.* 2001 Feb;20(1):65-70. doi: 10.1080/07315724.2001.10719016. PMID: 11293470.
41. Tummolo A, Carella R, Paterno G, Bartolomeo N, Giotta M, Dicintio A, De Giovanni D, Fischetto R. Body Composition in Adolescent PKU Patients: Beyond Fat Mass. *Children (Basel).* 2022 Sep 4;9(9):1353. doi: 10.3390/children9091353. PMID: 36138662; PMCID: PMC9497631.
42. Rodrigues C, Pinto A, Faria A, Teixeira D, van Wegberg AMJ, Ahring K, Feillet F, Calhau C, MacDonald A, Moreira-Rosário A, Rocha JC. Is the

- Phenylalanine-Restricted Diet a Risk Factor for Overweight or Obesity in Patients with Phenylketonuria (PKU)? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021 Sep 28;13(10):3443. doi: 10.3390/nu13103443. PMID: 34684443; PMCID: PMC8538431.
43. Tankeu AT, Pavlidou DC, Superti-Furga A, Gariani K, Tran C. Overweight and obesity in adult patients with phenylketonuria: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Feb 22;18(1):37. doi: 10.1186/s13023-023-02636-2. PMID: 36814307; PMCID: PMC9945382.
  44. Demirdas S, van Spronsen FJ, Hollak CEM, van der Lee JH, Bisschop PH, Vaz FM, Ter Horst NM, Rubio-Gozalbo ME, Bosch AM. Micronutrients, Essential Fatty Acids and Bone Health in Phenylketonuria. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(2):111-121. doi: 10.1159/000465529. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28334709; PMCID: PMC5516403.
  45. de Almeida BNF, Laufer JA, Mezzomo TR, Shimada NC, Furtado IHF, Dias MRMG, Pereira RM. Nutritional and metabolic parameters of children and adolescents with phenylketonuria. *Clin Nutr ESPEN*. 2020 Jun;37:44-49. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.03.024. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32359754.
  46. Ahmadzadeh M, Sohrab G, Alaei M, Eini-Zinab H, Mohammadpour-Ahramjani B, Rastgoo S, Namkhah Z. Growth and Nutritional Status of Phenylketonuric Children and Adolescents. *BMC Pediatr*. 2022 Nov 17;22(1):664. doi: 10.1186/s12887-022-03715-2. PMID: 36384480; PMCID: PMC9668698.
  47. Stølen LH, Lilje R, Jørgensen JV, Bliksrud YT, Almaas R. High dietary folic Acid and high plasma folate in children and adults with phenylketonuria. *JIMD Rep*. 2014;13:83-90. doi: 10.1007/8904\_2013\_260. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24136656; PMCID: PMC4110334.
  48. Wan Z, Rosenbaum ER, Liu W, Song B, Yue X, Kong Y, Li T, Zhai Y, Ma Z, Cao Z. Benchmark Examination of Blood Amino Acids Patterns in Phenylketonuria Neonates and Young Children on Phenylalanine-Restricted Dietary Treatment. *Fetal Pediatr Pathol*. 2022 Jun;41(3):443-450. doi: 10.1080/15513815.2020.1846647. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33198547.

49. van Vliet D, Bruinenberg VM, Mazzola PN, van Faassen MH, de Blaauw P, Pascucci T, Puglisi-Allegra S, Kema IP, Heiner-Fokkema MR, van der Zee EA, et al. Therapeutic brain modulation with targeted large neutral amino acid supplements in the Pah-enu2 phenylketonuria mouse model. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(5):1292–300. doi:10.3945/ajcn.116.135996.
50. Ahring KK, Dagnæs-Hansen F, Brüel A, Christensen M, Jensen E, Jensen TG, Johannsen M, Johansen KS, Lund AM, Madsen JG, Brøndum-Nielsen K, Pedersen M, Sørensen LK, Kjolby M, Møller LB. The effect of casein glycomacropptide versus free synthetic amino acids for early treatment of phenylketonuria in a mice model. *PLoS One.* 2022 Jan 11;17(1):e0261150. doi: 10.1371/journal.pone.0261150. PMID: 35015767; PMCID: PMC8751992.
51. KISA, Pelin Teke, et al. The Effect of Large Neutral Amino Acids on Blood Phenylalanine Levels in Patients with Classical Phenylketonuria. *Journal of Basic and Clinical Health Sciences*, 2017, 1.3: 79-81.
52. Liang L, Ye J, Han L, Qiu W, Zhang H, Yu Y, Zhu T, Xu F, Zhan X, Bao P, Ji W, Gu X. Examining the blood amino acid status in pretherapeutic patients with hyperphenylalaninemia. *J Clin Lab Anal.* 2020 Mar;34(3):e23106. doi: 10.1002/jcla.23106. Epub 2019 Nov 24. PMID: 31762087; PMCID: PMC7083473.
53. Scheinin M, Barassi A, Junnila J, Lovró Z, Reiner G, Sarkkinen E, MacDonald A. Amino Acid Plasma Profiles from a Prolonged-Release Protein Substitute for Phenylketonuria: A Randomized, Single-Dose, Four-Way Crossover Trial in Healthy Volunteers. *Nutrients.* 2020 Jun 2;12(6):1653. doi: 10.3390/nu12061653. PMID: 32498426; PMCID: PMC7352445.

## EKLER

### EK-1: VERİ KAYIT FORMU

<b>Adı/ Soyadı:</b>	<b>Tarih:</b>
✓ <b>Yaş / Cinsiyet:</b>	
✓ <b>Vücut ağırlığı:</b>	.....kg .....persantil .....sds W/H: % .....
✓ <b>Vücut boyu:</b>	.....cm .....persantil .....sds BMI: .....
✓ <b>Son 12 ay ortalama Phe değeri?</b>	
<b>Akrabalık</b>	Var / Yok
<b>Diyette kaçak yapıyor mu?</b>	Evet / Hayır
<b>Plasma aminoasitleri( mmol/L)</b>	<b>Değeri</b>
Fenilalanin Tirozin Triptofan Lösin İzolösin Valin Methionin Lizin Treonin Histidin	
<b>Hemoglobin değeri</b>	
<b>Biyokimyasal testler</b>	<b>Değeri</b>
Vitamin B12 Homosistein Folat Vitamin D Çinko Ferritin	

## EK-2: ETİK KURUL ONAYI

### DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Nur Arslan

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUNUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	0 232 412 22 43 goack@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	7526-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> MÜNFERİT ARAŞTIRMA <input type="checkbox"/> ÖÇM <input type="checkbox"/> YÜKSEKLİSANS <input checked="" type="checkbox"/> DOKTORA <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Fenilketonürlü Hastalarda Diyete Uyum ile Plazma Aminoasit ve Vitamin Düzeylerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADUSUYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Nur Arslan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/33-03	Tarih:19.10.2022			
	Prof.Dr. Nur Arslan'ın sorumlusu olduğu "Fenilketonürlü Hastalarda Diyete Uyum ile Plazma Aminoasit ve Vitamina D8zeylerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
<b>ETİK KURUL ÜYELERİ</b>					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr. Emel Çalıkoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Nil Hocaoğlu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr. Meryem Öztürk Hancı	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>

Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur çalışmada yardımcı araştırmacı olduğu için çalışma görüşülürken toplantıda bulunmamıştır.

## EK-3: ÖZGEÇMİŞ



**BUSE AYTOP KOL**

### Kişisel Bilgiler

#### İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

#### Öğrenim Bilgileri

17 Eylül 2012 - Şu Anda (10 yıl 9 ay)  
Yüksek Lisans, Tezli Program, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, MOLEKÜLER TIP (YL) (TEZLİ)  
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.11 / 4.0

08 Eylül 2008 - 06 Temmuz 2012 (3 yıl 10 ay)  
Lisans, İkinci Öğretim, BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE  
FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ, BİYOLOJİ PR. (İÖ)  
Diploma Numarası: 01-0005030  
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 2.56 / 4.0

09 Ekim 2006 - 10 Aralık 2010 (4 yıl 3 ay)  
Lisans, Açıköğretim, ANADOLU ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE  
İŞLETME FAKÜLTESİ, İŞLETME PR. (AÇIKÖĞRETİM)  
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 0.49 / 4.0

#### Deneyim / İşyeri Bilgileri

01 Ekim 2017 - Şu Anda (5 yıl 8 ay) (Tam Zamanlı)  
DİĞER, CRM-CRO  
İdari Görev: DİĞER

## TÜBİTAK Burs ve Destekleri

### Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0