



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FENİLKETONÜRİ HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
GÖZ BULGULARININ ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Celal Hakan ÖZER
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Alper İbrahim DAI**

GAZİANTEP – 2020

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FENİLKETONÜRİ HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
GÖZ BULGULARININ ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Celal Hakan ÖZER
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Alper İbrahim DAİ**

**Bu tez, Gaziantep Üniversitesi BAP tarafından TF.UT.19.36 proje
numarası ile desteklenmiştir.**

TEZ ONAY SAYFASI

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

TEZİN ADI

Fenilketonüri Hastalığı Olan Çocuklarda Göz Bulgularının Değerlendirilmesi
Dr Celal Hakan Özer

TARİH
29.06.2020

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza)
Prof.Dr.Can Demirel
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)
Prof.Dr. Metin Kılıncı
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza)
Prof.Dr. Alper I. Dai
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Alper DAI (İmza)
2. Prof. Dr. Mehmet Keskin (İmza)
3. Prof. Dr. Mustafa Çalık (İmza)

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan, tezimi tamamlamamda büyük emeği olan, zor günlerimde manevi desteğini esirgemeyen tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Alper İbrahim DAİ'ye,

Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Metin KILINÇ'a ve Sayın Prof. Dr. Mehmet Keskin'e

Tezime sağladıkları katkı ve özverilerinden dolayı Sayın Doç Dr. Alper Mete, Sayın Uzm. Dyt. Burcu Kumru ve Sayın Arş. Gör. Dr. Zeynep Özer Özcan'a

Asistanlık süresi boyunca iyi ve kötü günleri paylaştığım tüm doktor arkadaşlarıma, ayrıca bölümümüzün özveriyle çalışan hemşire ve personellerine,

Eğitim hayatım boyunca desteğini ve sevgisini her zaman yanımda hissettiğim aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Teşekkür ederim.

Dr. Celal Hakan ÖZER

Gaziantep - 2020

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR.....	VI
VI. TABLO LİSTESİ	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	VIII
VIII. RESİM LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Tanım.....	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Patofizyoloji.....	5
2.4.1. Hiperfenilaleninemi Nedenleri	6
2.5. Tanı	6
2.6. Sınıflandırılması	8
2.7. Klinik Bulgular	8
2.8. Tedavi	9
2.9. Fenilketonüri ve Göz	12
2.9.1. Bulbus Oculi	12
2.9.2. Retina	13
2.9.3. Makula Lutea	16
2.9.4. Discus Nervi Optici	17
2.10. Optik Koherans Tomografi	18
2.11. Korneal Topografi	20
2.12. Speküler Mikroskopi	20
2.13. Pakimetri	21
2.14. Biometri.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23

3.1. Çalışmaya Katılan Gönüllüler.....	23
3.2. Subfoveal CT Ölçümü.....	23
3.3. Ölçüm Tekniği	24
3.4. Laboratuvar	24
3.5. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	33
7. KAYNAKLAR	34
8. EKLER	40



III. ÖZET

FENİLKETONÜRİ HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA GÖZ BULGULARININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Celal Hakan ÖZER

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof . Dr. Alper İbrahim DAİ

Haziran - 2020, 51 sayfa

Amaç: Son zamanlarda ilgi metabolik hastalıkların patofizyolojisinde yer alan önemli bir yapı olarak koroid üzerinde yoğunlaşmıştır. Koroid oldukça vasküler bir yapıdır; bu nedenle, çok çeşitli sistemik koşullar bunu etkileyebilir. Tersine, koroid sağlığı da bize sistemik sağlık hakkında bilgi verebilir. Optik koherens tomografinin kullanılmasına başlanmasından sonra koroid kalınlığı ve onu etkileyen faktörler üzerine yapılan araştırmada artış olmuştur. Bu çalışmada Türkiye’de ilk kez fenilketonüri tanısı alan çocukların göz bulgularını inceledik. Böylece ortalama kan fenilalanin düzeyleri, yaş, cinsiyet ve erken geç tanı gibi faktörlerin fenilketonüri tanılı hastalarımızın göz bulgularında yaptığı değişiklikleri tespit etmeye çalışacağız.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Çocuk Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları ve Göz Sağlığı ve Hastalığı polikliniklerine başvuran ve fenilketonüri tanısı alan 17 hasta (9 erkek, 8 kız) alındı. Hastalara yaşı, ilk tanı yaşı, diyetle uyumu, kan fenilalanin düzeyleri ile birlikte tam göz muayenesi, OCT (optik koherens tomografisi), Speküler Mikroskopisi, Korneal Topografisi, Biometri, Pakimetri yöntemleriyle hastaların göz bulguları incelendi.

Bulgular: Çalışma grubu hastalarımızın her iki gözü toplam otuz dört göz analiz edilmiş olup santral korneal kalınlık, ön kamera açısı, retinal sinir lifi kalınlığı, göz içi basıncı, endotel hücre yoğunluğu, hücrel varyasyon katsayısı, heksagonilite yüzdesi ve subfoveal koroid kalınlığı değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Çalışma grubu hastalarının cinsiyete göre göz analizinde hücrel varyasyon katsayısı ve heksoganilite değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Kızların hücrel varyasyon katsayısı değeri erkeklere göre daha yüksek iken erkeklerin heksagonilite yüzdesi değeri kızlara göre daha yüksektir.

Sonuçlar: Fenilketonüri tanılı çocuk 17 hastamızın her iki göz toplam otuz dört göz bulgularını inceledik. Hastalarımızın gözlerinde patolojik herhangi bir durum saptamadık.

Anahtar Kelimeler: Fenilketonüri, Optik Koherans Tomografi, Subfoveal Koroid Kalınlık.

IV. ABSTRACT

INVESTIGATION OF EYE FINDINGS IN CHILDREN DIAGNOSED WITH PHENYLKETONURIA

Dr. Celal Hakan ÖZER

Recidency Thesis, Department of Pediatrics

Supervisor: Prof. Dr. Alper İbrahim DAİ

June - 2020, 51 pages

Introduction And Purpose: Recently, interest has focused on the choroid, an important structure involved in the pathophysiology of metabolic diseases. The choroid is a highly vascular structure; therefore, a wide variety of systemic conditions can affect this. Conversely, choroidal health can also give us information about systemic health. After the use of optical coherence tomography, there has been an increase in research on choroidal thickness and the factors affecting it. In this study, we investigated for the first time diagnosed with phenylketonuria children's eye findings in Turkey. Thus, we will try to detect changes in the eye findings of our patients diagnosed with phenylketonuria, such as mean blood phenylalanine levels, age, gender and early or late diagnosis.

Results: Thity-four eyes of the study group patients were analyzed and central corneal thickness, anterior dept, retinal nerve fiber layer, intraocular pressure endothelial cell densty, coefficient of variation of cell area, hexoganility percentage and subfoveal choroid thickness values did not differ statistically ($p < 0.05$).

When the coefficient of variation of cell area and hexoganility percentage values of the eye analysis of the study group patients were compared according to gender, a statistically significant difference was found ($p < 0.05$). While CV value of girls is higher than boys, HEX% of boys is higher than girls.

Conclusion: We examined both eye findings of our 17 patients with phenylketonuria. We could not detect any pathological condition in both eyes of our patients.

Keywords: Phenylketonuria, Optical Coherence Tomography, Subfoveal Choroid Thickness.

V. KISALTMALAR

BH4	: Tetrahidrobioplerin
EHY	: Endotel Hücre Yoğunluğu
VK	: Hücre Alanı Varyasyon Katsayısı
EEG	: Elektroensefalografi
FA	: Fenilalanin
FKÜ	: Fenilketonüri
HEX	: Hekzagonalite Yüzdesini
HPA	: Hiperfenilalaninemi
İKA	: İridokorneal Açığı
İLM	: İnternal Limitan Membran
İOP	: Göz İçi Basıncı
KK	: Santral Kornea Kalınlığı
OKT	: Optik Koherans Yöntemi
ÖKD	: Ön Kamera Derinliği
PAH	: Fenilalanin Hidroksilaz
RSLK	: Retinal Sinir Tabakası Analizi
RPE	: Retina Pigment Epiteli
SKK	: Santral Korneal Kalınlık
SSS	: Santral Sinir Sistemi

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ülkelere Göre Fenilketonüri Prevelansı	4
Tablo 2. Fenilketonüri Sınıflandırılması	8
Tablo 3. Farklı Ülkelere Göre Önerilen Hedef Kan FA Düzeyleri.....	10
Tablo 4. Çocuklarda Yaşa Göre Önerilen Fenilalanin Miktarı	10
Tablo 5. Çocuklarda Yaşa Göre Önerilen Protein Miktarı	11
Tablo 6. Hastaların Poliklinik İzlem Sıklığı	11
Tablo 7. Hedef Kan FA Değerleri.....	11
Tablo 8. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre Dağılımı	26
Tablo 9. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Klinik Takiplerine Göre Dağılımı	26
Tablo 10. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Tanı Durumlarına Göre Dağılımı	27
Tablo 11. Santral Korneal Kalınlık ve Endotelyal Parametreler.....	27
Tablo 12 Göz İçi Basıncı, Aksiyal Uzunluk, Ön Kamera Derinliği, İridokorneal Açık Değeri.....	28
Tablo 13. Hastaların Subfoveal Kalınlık ve Retinal Sinir Lif Kalınlık Ölçümleri	28

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Fenilalanin Metabolizması	2
Şekil 2. Fenilalaninin Tirozine Dönüştüğü Metabolik Yol	4
Şekil 3. Fenilalaninin Tirozine Dönüşmesi	5
Şekil 4. Bulbus Oculi ve Tabakaları	13
Şekil 5. Retina Tabakalarının Histolojik Görünümü	14
Şekil 6. Optik Koherans Tomografi ile Retina Tabakaları	16
Şekil 7. Makula Lutea	17
Şekil 8. Discus Nervi Optici (Optik sinir başı)	18
Şekil 9. Korneal Topografi	20
Şekil 10. Speküler Mikroskopi	21
Şekil 11. Çalışma Grubundaki Hastalarımızın Cinsiyete Göre Dağılımı	25

VIII. RESİM LİSTESİ

Resim 1. Guthrie Kağıdına Kan Alımı	7
Resim 2. Çalışma Grubu Hastalarımızdan Optik Koherans Görüntüsü	29
Resim 3. Çalışma Grubu Hastalarımızdan Optik Koherans Görüntüsü	29



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fenilketonüri hastalığının göz bulguları ile yayınlanmış makalelerin çoğu yetişkin yaş grubunu içermektedir. Fenilketonüri tanısı alan çocuklarda göz bulguları ile yayınlanmış makale sayısı çok azdır ve bu nedenle FKÜ tanılı çocuklarda hastalığın gözlerde meydana getirdiği patolojik değişiklikler hakkında çok az şey bilinmektedir. Ek olarak, çalışmaların çoğu güncel değildir ve gelişen teknoloji ve son yıllarda tıp alanında yapılan yenilikler sayesinde göz hastalıkları kısa sürede teşhis edilerek tedavi edilebiliyor. Özellikle biyolojik doku katmanlarını, mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen bir tıbbi görüntüleme yöntemi olan OCT (optik koherans tomografi) yalnızca bunlarda biri.

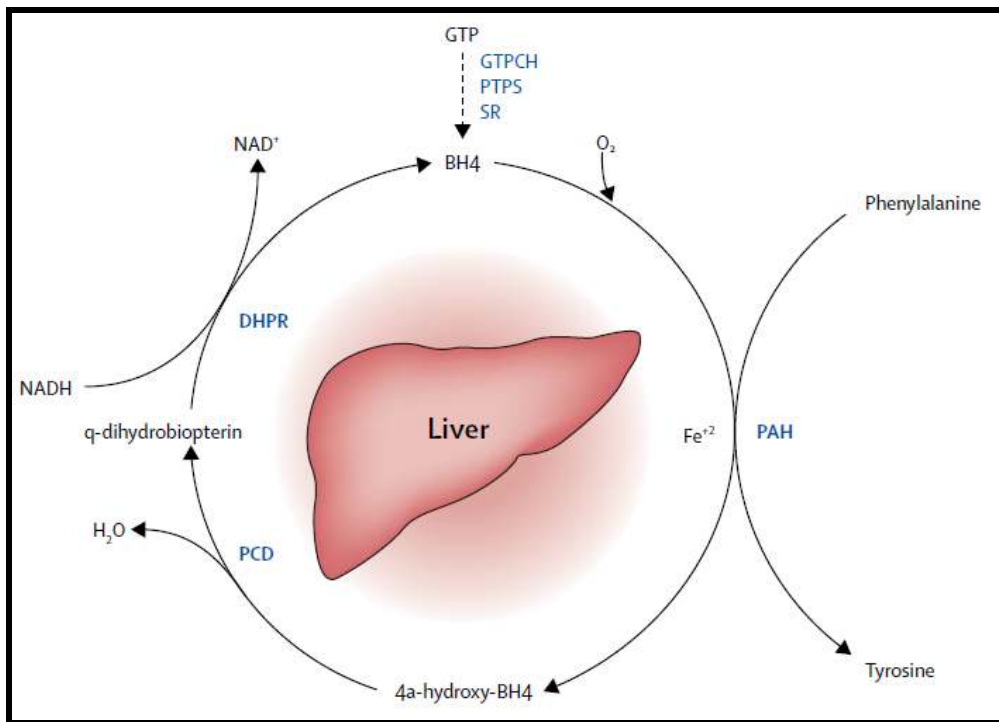
Koroid oldukça vasküler bir yapıdır; bu nedenle, çok çeşitli sistemik koşullar bunu etkileyebilir. Tersine, koroid sağlığı da bize sistemik sağlık hakkında bilgi verebilir. Optik koherens tomografinin ortaya çıkmasıyla birlikte, koroid kalınlığı ve onu etkileyen faktörler üzerine yapılan araştırmalarda artış olmuştur. Sistemik sağlığın koroid üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalar büyük ölçüde kesitsel, prospektif ve vaka çalışmaları şeklindedir [1].

Fenilketonüri, fenilalanin hidroksilaz (PAH) geni mutasyonu ile karakterize doğuştan gelen bir metabolizma hastalığıdır. PAH fenilalanini tirozine dönüştürür bunun için kofaktör olarak tetrahidrobiopterin (BH4),moleküler oksijen ve demiri kullanır. (Şekil 1) PAH aktivitesinin kaybı kan ve beyinde yüksek fenilalanin seviyesiyle sonuçlanır. Tedavi edilmemiş fenilketonüri ilerleyici zihinsel bozukluklarla ilişkilidir, ayrıca egzema, otizm, epilepsi ve psikomotor gelişim geriliği de görülebilir. Gelişimsel sorunlar, anormal davranış ve psikiyatrik belirtiler sıklıkla çocuk büyüdükçe belirginleşir [1].

FKÜ hastalığı doğumda herhangi bir bulgu vermez. Sıklıkla ilk 6 ay içerisinde klinik olarak bulgu vermeye başlar. Daha çok klasik fenilketonüri hastalarda mikrosefali, hipertoni, hiperrefleksi, idrarda fenilasetik asite bağlı olarak fare idrarı

kokusu tipiktir. Hastaların göz, saç ve deride pigmentasyon kaybına bağlı olarak sarı ve ince saçlı ve mavi gözlü fenotipe sahip olabilirler. İleri yaşlarda kendine zarar verme, otistik davranışlar ve hiperaktivite görülmeye başlar. Hastaların bir kısmı nöbet geçirir, buna bağlı olarak hastalarda zeka ve zihinsel gelişme geriliği görülür, ileri yaşlarda geri dönüşümsüz daha ağır klinik sonuçlara yol açar [2].

Bununla beraber, düzenli tedavi alan hastalarda bile fenilalanin ve tirozin dengesizliği merkezi sinir sistemini (SSS) etkiler, örneğin seçici bilişsel işlevler veya görme ile ilişkili olarak kontrast duyarlılığı gibi etkilenmeler olabilir [3].



Şekil 1. Fenilalanin Metabolizması (25) [GTPCH; Guanosine triphosphate siklohidrolaz, PTPS; 6 – piruvoil – tetrahydropterin sentaz, DHPR; Dihidropterinredüktaz, SR; Sepiapterin redüktaz, PAH; Fenilalanin hidroksilaz, PCD; Pterin-4a-karbinolamin dehidrataz]

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin ve Metabolizma Bilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı ve Göz Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı'na gelen fenilketonüri tanısı almış hastalarda göz bulguları değerlendirilerek hastalığın gözlerde yaptığı patolojik değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

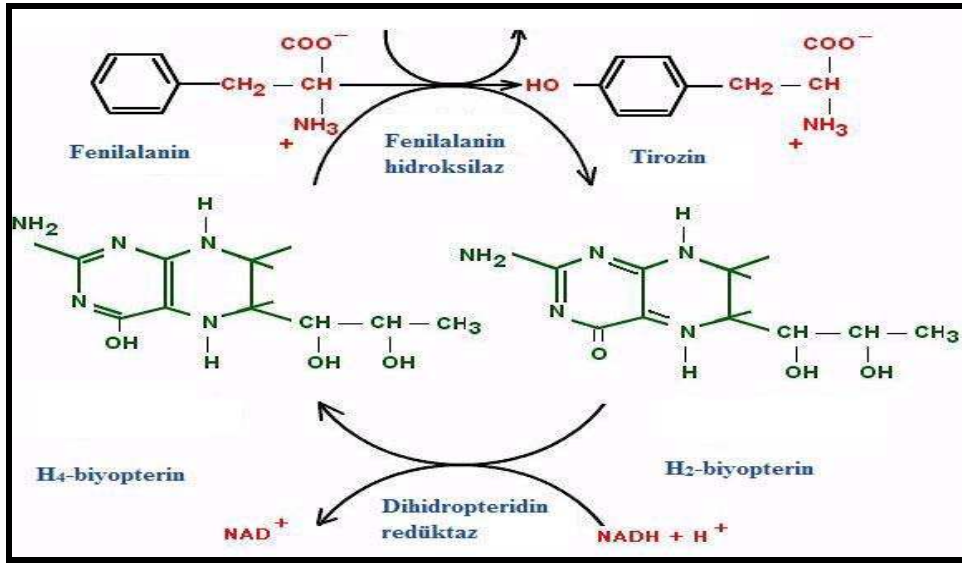
2.1. Tarihçe

1960 yılına kadar fenilketonüri ile doğan çocukların çoğunda mental retardasyon gelişti ve çoğu zaman hayatlarını özel bakım evinde geçirdi. Fenilketonüri'nin erken teşhisi ve modern yönetiminin temelleri üç anahtar bulgu ile atıldı: 1930'larda Asbjørn Følling, kandaki yüksek fenilalanin düzeylerini (hiperfenilalaninemi) nöropsikolojik defisitlerin altında yatan neden olarak tanımladı [4]; 1950'lerde Horst Bickel, fenilketonüriyi tedavi etmek için düşük fenilalaninli bir diyet başlattı [5]; ve 1960'larda Robert Guthrie hiperfenilalaninemi için kitle taramasına uygun bir tanı testi başlattı (Guthrie testi) [2].

2.2. Tanım

Fenilketonüri (FKÜ), fenilalanin hidroksilaz (PAH) geninin mutasyonları ile karakterize doğuştan bir metabolizma hastalığıdır [6]. PAH, fenilalanini tirozine çevirir ve kofaktör olarak tetrahidrobiyopterin (BH4) gereksinim duyar. BH4, PAH'ın katalitik bölgesine tutunur ve kofaktör görev yapar.

PAH mutasyonu olan hastaların fenotipi hafif HPA'dan şiddetli klasik FKÜ'ye kadar değişkendir. Klasik FKÜ'lu hastalar, geri dönüşümsüz nörolojik sekelleri önlemek ve normal bilişsel gelişimi sağlamak için yaşam boyu kısıtlayıcı düşük - fenilalanin diyeti almaları gerekmektedir, ancak hafif HPA'lı hastalara tedavi gerekmebilir [6].



Şekil 2. Fenilalaninin Tirozine Dönüştüğü Metabolik Yol

2.3. Epidemiyoloji

Fenilketonüri prevalansı dünya genelinde büyük farklılıklar göstermektedir. Avrupa'daki prevalans 1:10000 oranında tespit edilmiştir [7], ancak Avrupa'nın bazı bölgelerinde daha yüksek oranda görülebilmektedir. Kalıcı hiperfenilalaninemi, Türkiye'de yüksek akraba evliliği oranına bağlı olarak 1:4000 olarak görülmektedir [8]. Kuzey İrlanda'da ve Finlandiya, 1:100000 ile Avrupa'da en düşük prevalansa sahiptir [9]. ABD'de prevalans 1:15000 [10], Latin Amerika'da 1:25000-50000 arasında değişir [11]. Asya'daki prevalans oranlarında ise Japonya'da 1:70000 oranında görülmektedir [12].

Tablo 1. Ülkelere Göre Fenilketonüri Prevalansı

Bölgeler	Ülkeler	PKU insidansı
Asya	Çin Japonya Tayland	1:15,000 1:70,000 1:200000
Avrupa	İrlanda Finlandiya Türkiye	1:4,500 1:200,000 1:4000
Kuzey Amerika	ABD	1:15,000
Okyanusya	Avustralya	1:10,000

2.4.1. Hiperfenilalaninemi Nedenleri

Hiperfenilalaninemiler (HFA) fenilalaninin tirozine dönüşmesini gerçekleştiren PAH ya da enzimin kofaktörü olan BH4 yapımı ya da döngüsünde aksama sonucunda meydana gelirler. Kan plazma FA seviyesi >2 mg/dl (>120 μ mol/L)'nin üzerinde ölçüldüğü zaman HFA durumunu oluşabilir [14]. fenilalaninin tirozine yapım hızında azalmaya neden olan tüm kalıtsal ya da kazanılmış sebepler vücut sıvılarında ve beyinde fenilalanin seviyesinin artmasına sebep olur [15]

A. Primer (Kalıtsal) hiperfenilalaninemiler

1. Fenilalanin hidroksilaz eksikliği
 - a. Klasik Fenilketonüri
 - b. Hafif – orta FKÜ
 - c. Hafif hiperfenilalaninemiler
 - d. Maternal FKÜ veya hiperfenilalaninemiler
2. Tetrahidrobiopterin (BH4) metabolizma bozuklukları
 - a. Guanozin trifosfat siklohidroksilaz 1 eksikliği
 - b. 6 – piruvoil – tetrahidropterin sentaz eksikliği
 - c. Dihidropteridin redüktaz eksikliği
 - d. Pterin – 4a - karbinolamin dehidrataz eksikliği

B. Sekonder (Edinsel) hiperfenilalaninemiler

1. Tirozinemi
2. Geçici Neonatal hiperfenilalaninemi
3. İlaça bağlı (metotreksat, trimetropim)
4. Ağır enflamatuvar yanıt
5. Renal hastalık
6. Karaciğer hastalığı

2.5. Tanı

İdeal olanı FKÜ'li bebeklerin ilk 15 gün içerisinde tanımlanıp tedaviye alınmasıdır [15]. Kan fenilalanin düzeyi doğumda normal iken yaşamın ilk günlerinde hızlı bir

şekilde artar. FKÜ tanısını kan fenilalanin seviyesine göre konur. FKÜ'li hastaları rutin yenidoğan taraması ile tespit edilir [16]. FKÜ'li yenidoğanların bir kısmında özellikle anne sütü ile beslenenlerde kan fenilalanin seviyesinin daha yavaş yükselebileceği dikkate alınmalıdır, Doğumdan sonrası 48. saatte kapiller kandan ölçülen fenilalanin seviyesi güvenilir netice verir [15]. Guthrie testi pozitif bulunan her hastada klasik fenilketonüri olmayabilir. Bebekte FKÜ veya diğer kalıcı HFA'lardan biri olabileceği gibi geçici HFA ya da yalancı pozitiflik te olması mümkündür [15]. Yenidoğan tarama sonucu pozitif olan hastalarda teşhis kantitatif plazma fenilalanin seviyesi ölçülerek teyit edilmelidir. Kan fenilalanin değeri 20 mg/dl'nin üzerinde tespit edildiğinde büyük ihtimalle hastada klasik FKÜ vardır [15]. İdrarda fenilketon bakmanın tarama testlerinde yeri bulunmamaktadır. Motor-mental gelişme geriliği olan fenilketonüriden şüphelenilen bebeklerde tanısal açıdan demir-3-klorür testi denenebilir ancak bebeklik ve yenidoğan döneminde güvenilirliği azdır. Pozitif saptanması teşhisi kuvvetle düşündürmektedir [17].

Karaciğerin hastalıklarında PAH enzimi esas olarak karaciğerde bulunmasından dolayı fenilalanin düzeylerinde hafif yükseklik tespit edilebilir [15]. Ancak bu gibi hastalıklarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve kan tirozin düzeylerinde de artış olacağından kalıtsal hiperfenilalaninemi nedenlerinden ayırt edilebilir [16].



Resim 1. Guthrie Kağıdına Kan Alımı

2.6. Sınıflandırılması

FKÜ sınıflandırması ilk tanıdaki fenilalanin seviyesine göre yapılmaktadır.

BH4 metabolizması bozukluğuna bağlı hiperfenilalaninemi: BH4 biyosentezi veya rejenerasyonunda sorumlu enzimlerde oluşan mutasyonlardan dolayı tüm HFA'ların yaklaşık %1-3'ü BH4 metabolizması bozukluğuyla ilişkilidir [18].

Hafif derecede (mild) hiperfenilalaninemi: Enzim aktivitesi %30'un üzerindedir. Tedavi almadan kan FA düzeyi 10 mg/dl'nin (<600 µmol/L) altındadır [18].

Hafif derecede (mild) fenilketonüri: Enzim aktivitesi %5'in üzerindedir. Kan fenilalanin düzeyi 10-15 mg/dL (600-900 µmol/L) arasındadır. Hastaların tolere edebildikleri günlük FA düzeyi 25-50 mg/kg'dır [18].

Orta derecede (moderate) fenilketonüri: PAH enzim aktivitesi %1'in üzerindedir. Kan FA düzeyi 15-20 mg/dL (900-1200 µmol/L) arasındadır. Hastaların tolere edebildikleri günlük FA düzeyi 20-25 mg/kg'dır [18].

Klasik fenilketonüri: PAH enziminin tam ya da tama yakın eksikliği söz konusudur. Hastaların tolere edebildikleri günlük FA düzeyi 20 mg/kg civarındadır. Tanı anındaki kan fenilalanin düzeyi >20 mg/dL (>1200 µmol/L)'dir [18].

Tablo 2. Fenilketonüri Sınıflandırılması

FKÜ SINIFLANDIRILMASI	PAH ENZİM AKTİVİTESİ	TANI ANINDAKİ FA DÜZEYİ
Klasik FKÜ	0	>1200 umol/ L (20mg/dl)
Orta FKÜ	> %1	900-1200 umol/ L (15-20mg/dl)
Hafif FKÜ	> %5	600-900 umol/ L (10-15mg/dl)
Hafif HFA	>%30	< 600 umol/ L (10mg/dl)

2.7. Klinik Bulgular

FKÜ'lü yenidoğanlar doğumda normal olarak gözükürler. Nörolojik bulgular yavaş yavaş meydana gelir. Fenilketonüri tedavisine tanı konar konmaz başlanmazsa geri dönüşü mümkün olmayan mental geriliğe'e neden olur. Tedavi almayan hastalarda

nöbetler görülebilir. Hipsaritmik elektroensefalografi (EEG) paternleri, nöbet olmasa bile FKÜ'lü hastalarda saptanmıştır [19].

Erken ya da geç tedavi alan FKÜ hastalarında, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemiyle beyaz cevher patolojileri tespit edilebilir [20]. Beyaz cevher patolojilerinin sıklığı ve derecesi hastanın diyet uyumu ve yaşı ile bağlantılıdır [21].

Tedavi almamış FKÜ'nün tek belirtisi otizm spektrum bozukluğu olabilir ve FKÜ'yi düşündüren başka bir bulgusu olmayan hastalar, yanlış teşhis alabilir [21]. Ayrıca DEHB (dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu) FKÜ hastalarında yaygın görülmektedir [22].

FKÜ hastalarında saptanan psikiyatrik belirtiler ve gelişimsel gerilik, miyelin bozuklukları, kan-beyin bariyerinden taşınan aminoasitlerdeki patolojiler ve bazı nörotransmitter seviyelerinin (dopamin, norepinefrin ve serotonin) düşmesi gibi birçok mekanizma ile belirtilebilir [23].

2.8. Tedavi

Fenilalanin hidroksilaz eksikliği olan ve tedavi almayan hastalarda geri dönüşümü olmayan nörolojik hasarın varlığı bilinmektedir. Nöropatolojik etkilenebilirliğin olmaması amacıyla diyet tedavisinin olabildiğince erken başlanması ve uzun süreli takip gerekmektedir [6]. Yenidoğan döneminde FKÜ tanısı almış olan hastalara mutlaka diyet tedavisi başlanmalıdır. Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi mümkün olan en kısa zamanda başlanmalıdır. Tedavi başlanmasına için gerekli olan plazma fenilalanin seviyesi konusunda görüş birliği olmamasına rağmen genel olarak kabul edilen değer; tanı anında plazma fenilalanin seviyesi 600 $\mu\text{mol/L}$ (10 mg/dl) ve üzerinde olan her hastaya diyet tedavisi vermektir [15, 24]. Avrupadaki birçok klinikte de FKÜ olgularına 600 $\mu\text{mol/L}$ üzerinde diyet tedavisine başlanması önerilmektedir [25]. Tedavi verirken kan fenilalanin düzeyi hedefi birçok merkezlerde değişim göstermekle birlikte 120 – 360 $\mu\text{mol/L}$ olarak tavsiye edilmektedir (Tablo 3). Eğer hastanın kan fenilalanin seviyesi 360 $\mu\text{mol/L}$ nin altında ise diyetsiz takibe devam edilmelidir.

Tablo 3. Farklı Ülkelere Göre Önerilen Hedef Kan FA Düzeyleri [1]

YAŞ	Hedef kan FA düzeyi ($\mu\text{mol/L}$)					
	Almanya	İtalya	İngiltere	ABD	Fransa	Hollanda
0-6 yaş	40-240	120-360	120-360	120-360	120-300	120-360
7-9 yaş	40-240	120-360	120-480	120-360	120-300	120-360
10-12 yaş	40-900	120-360	120-700	120-360	<900	120-360
13-15 yaş	40-900	120-600	120-700	120-600	<900	120-600
16-18 yaş	40-1200	120-600	120-700	120-600	<900	120-600
Adolesan ve erişkinler	40-1200	120-600	120-700	120-900	<1500	120-600

Diyet uygulaması ile ilgili olarak sadece ülkeler arasında değil, aynı ülkedeki merkezler arasında bile tam bir görüş birliği bulunmamaktadır [26]. İlerleyen yaşla birlikte fenilalaninin toksisitesi azaldığından, yaşa uygun olarak alması gereken fenilalanin miktarı arttırılabilir. Yaşa göre önerilen fenilalanin ve protein miktarları Tablo 4 ve 5'de özetlenmiştir [24].

Tablo 4. Çocuklarda Yaşa Göre Önerilen Fenilalanin Miktarı

Yaş	Önerilen fenilalanin miktarı (mg/kg/gün)
Prematüre	90
0-3 ay	60-70
3-6 ay	50-70
6-12 ay	40-50
1-3 yaş	30-40
4-6 yaş	25-30
7-9 yaş	15-25
>10 yaş	10-20
Gebelik	10-15

Tablo 5. Çocuklarda Yaşa Göre Önerilen Protein Miktarı

Yaş (Yıl)	Önerilen total protein miktarı(gr/kg/gün)
Prematüre	3.2
0-3 ay	3.0
3-6 ay	2.5
6-12 ay	2.4
1-3 yaş	1.9
4-6 yaş	1.7
7-9 yaş	1.6
>10 yaş	1.5
Gebelik	1.3

Tablo 6. Hastaların Poliklinik İzlem Sıklığı

Yaş	Kan FA ölçüm sıklığı	Fiziki bakı sıklığı
	Kan FA	Klinik
0 - 3 yaş	Haftalık	3 ayda bir
4 - 6 yaş	2 haftada bir	3 - 6 ayda bir
7 - 9 yaş	2 haftada bir	6 ayda bir
10 - 15 yaş	Aylık	6 ayda bir
> 16 yaş	2 - 3 ayda bir	Yılda bir

Tablo 7. Hedef Kan FA Değerleri

Yaş	Kan FA değerleri (μmol/L)
< 10 yaş	40 - 240
10 - 15 yaş	40 - 600
> 16 yaş	40 - 900
Erişkin	40 - 1200

Hastaların takiplerinde diyetlerindeki uygun olmayan FA alımları sonucu bazen FA eksikliği de görülebilmektedir. Ölümle dahi sonuçlanabilecek bu tür hastalarda megaloblastik anemi, büyüme geriliği, nöbet, protein enerji malnütrisiyonu, deri döküntüleri, ishal ve saç dökülmesi görülebilecek belirti ve bulgulardır.

Özellikle adolesan yaş grubunda beslenme yetersizlikleri, lezzet ve FA kısıtlı diyet tedavisinin pahalı oluşu tedavilerinde zorluklara neden olmaktadır. Daha önceleri çocukluk dönemi sonrası diyetlerin açılması uygulaması yapılmış ancak diyetle devam edenlerde davranış ve kognitif gelişimin, diyeti sonlandıranlardan daha iyi olduğunun kanıtlanması üzerine FA kısıtlı diyetin ömür boyu sürdürülmesi hedef haline gelmiştir.

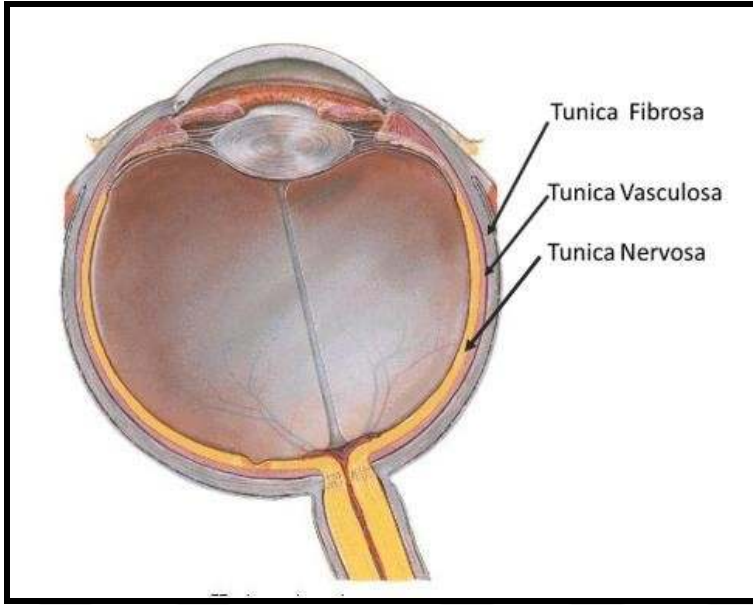
2.9. Fenilketonüri ve Göz

2.9.1. Bulbus Oculi

Embriyonik olarak prosencephalon'dan gelişen bulbus oculi orbita içerisine yerleşmiş, yaklaşık 2,5 cm. çapında ve 7 gr. ağırlığında küre şeklinde bir yapıdır. Dıştan içe tunica fibrosa bulbi, tunica vasculosa bulbi ve tunica nervosa bulbi (Retina) olmak üzere üç katmandan meydana gelmektedir (Şekil 4).

Histolojik kesitlerde retinanın yapısı incelendiğinde choroidea'dan corpus vitreum'a doğru on katmandan meydana geldiği görülmektedir [27, 28]. Dış tarafta retina pigment epitel (RPE) ile iç tarafta ise vitreus korteksi ile komşuluk yapmaktadır [29]. Işığa hassas olan retinanın kalınlığı gözün arka bölümünde 0.56mm olup ora serrata'ya doğru incelerek 0,1 mm kadar olmaktadır [27].

Retina, pars optica retina ve pars caeca retina olmak üzere iki parçadan oluşur [30]. Retina'nın arka bölümünde axis opticus'un geçtiği 2-4 mm. çapında, sarı pigmentli oval sahaya macula lutea, buradaki çukurluğa da fovea centralis olarak isimlendirilir. Bu alan retinada ışığın en iyi algılandığı bölgedir. Bu bölgenin yaklaşık olarak 3 mm. nasal tarafında nervus opticus'un tutunduğu discus nervi optici yer alır. Discus nervi optici'nin ortasındaki çukurluğa excavatio disci olarak isimlendirilir ve buradan arteria ve vena centralis retina geçer. Bu kısımda ışığa hassas hücreler yer almadığından dolayı kör nokta olarak isimlendirilir [27].



Şekil 4. Bulbus Oculi ve Tabakaları (100)

2.9.2. Retina

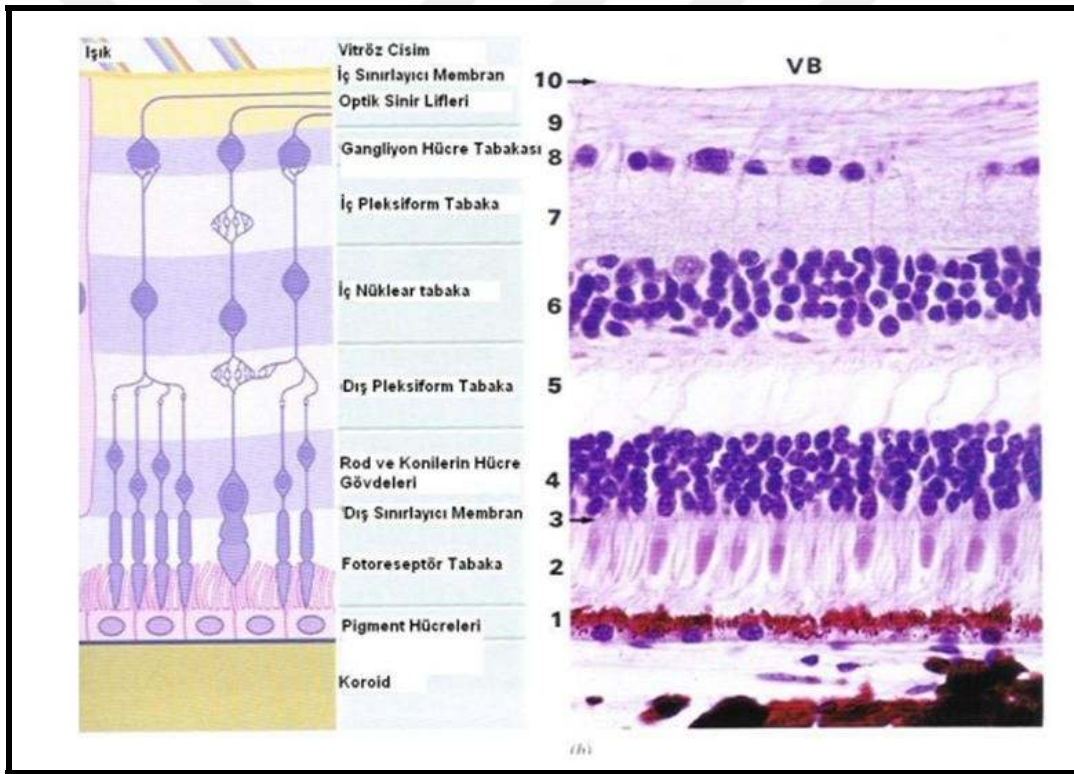
Retina; reseptörler, gangliyon hücreleri, glial destek hücreleri ve aksonları yapısında barındırmasından dolayı birçok anatomist tarafından beynin bir uzantısı olarak kabul edilmektedir. Retinal sinir lif tabakası beyinde bulunan gri cevher tabakası ile benzerlik göstermektedir ve kalınlığındaki oluşan değişiklikler sadece akson hasarına bağlı olarak oluşur. Bu açıdan değerlendirildiğinde ise retinanın, beynin kolayca takip edilebilir bir parçası olduğu kabul edilmektedir [31].

Retina, embriyolojik olarak optik vezikülün iç ve dış tabakalarından farklılaşan nöral ektodermden, invajinasyon sonucu meydana gelir [32, 33]. Optik vezikülün iç katmanından çok katlı nörosensöryal retina tabakası, dış katmanından ise tek sıra hekzagonal hücrelerden oluşan RPE tabakasından meydana gelmektedir [29, 33]. Nörosensöryal tabaka ora serrata'da pigmentsiz silier cisim hücrelerine, RPE tabakası ise pigmentli silier epitel hücrelerine geçiş yaparak sonlanmaktadır [29].

Retinada iki ayrı dolaşım sistemi vardır. Dış pleksiform ve dış nükleer tabakalar, fotoreseptörler ve pigment epitelinden oluşan retinanın 1/3 dış kısmı koroid dolaşımından, 2/3 iç kısmı ise arteria centralis retina'dan beslenir [32].

Retinanın tabakaları histolojik olarak choroidea'dan corpus vitreum'a doğru şu şekilde sıralanmaktadır;

1. Stratum pigmentosum (Retina pigment epitel tabakası)(RPE)
2. Stratum nervosum (Fotoreseptör tabaka)
3. Stratum limitans externum (Dış nükleer tabaka)
4. Stratum nucleare externum (Dış nükleer tabaka)
5. Stratum plexiforme externum (Dış pleksiform tabaka)
6. Stratum nucleare internum (İç nükleer tabaka)
7. Stratum plexiforme internum (İç pleksiform tabaka)
8. Stratum ganglionicum (Ganglion hücre tabakası)
9. Stratum neurofibrarum (Sinir lifi tabakası)
10. Stratum limitans internum (İnternal limitan membran) (İLM) (13) (Şekil 5).



Şekil 5. Retina Tabakalarının Histolojik Görünümü [34]

1. Stratum pigmentosum (Retina pigment epitel tabakası) (RPE): Choroidea ile nöral retina tabakaları arasında yer alır [32]. Yapısındaki melanin granülleri sayesinde ışık saçılmalarını absorbe etmektedirler [35].

2. Stratum nervosum (Fotoreseptör tabaka) (Jacob membranı): Işığa duyarlı olan koni ve basil (çubuk) hücrelerini barındırır [27, 32]. Yaklaşık 110-125 milyon kadar

olan basil hücreleri karanlıkta renksiz olan ışıkların algılanmasını, yaklaşık 7 milyon kadar olan koni hücreleri ise aydınlıkta renklerin algılanmasını sağlamaktadır [27].

3. Stratum limitans externum (External limitan membran): Gerçek bir membran olmayıp komşu fotoreseptörlerin yapışıklıkları ve Müller destek hücrelerinin sitoplazmik uzantılarından oluşur [32]. Fotoreseptörleri meydana getiren koni ve basil hücreleri bu tabakayı delerek geçmektedirler [27].

4. Stratum nucleare externum (Dış nükleer tabaka): Fotoreseptörlerin çekirdeklerinden meydana gelmektedir [32]. Burada bulunan hücrelerin dış uzantılarının bir kısmı basil, bir kısmı da koni hücreleriyle bağlantı içerisindedir. iç uzantıları stratum nucleare internum'daki hücrelerin dış uzantıları ile bağlantı kurmaktadır [27].

5. Stratum plexiforme externum (Dış pleksiform tabaka): Dış ve iç nükleer tabakalardaki hücrelerin uzantılarının bulunduğu yoğun bir ağ içerir [27].

Retinanın birinci sinapsının gerçekleştiği tabakadır. Fotoreseptörlerin sinaptik uzantıları ile horizontal ve bipolar hücreler arası sinapslar gerçekleşir. Makula lutea'da koni ve basil hücrelerinin aksonları daha uzun, foveada ise oblik seyrettikleri için dış pleksiform tabaka daha kalın ve daha fibröz bir yapıya sahiptir [32].

6. Stratum nucleare internum (iç nükleer tabaka): Bipolar hücreler, Müller hücreleri, horizontal ve amakrin hücrelerin nükleuslarının bulunduğu tabakadır [27, 32].

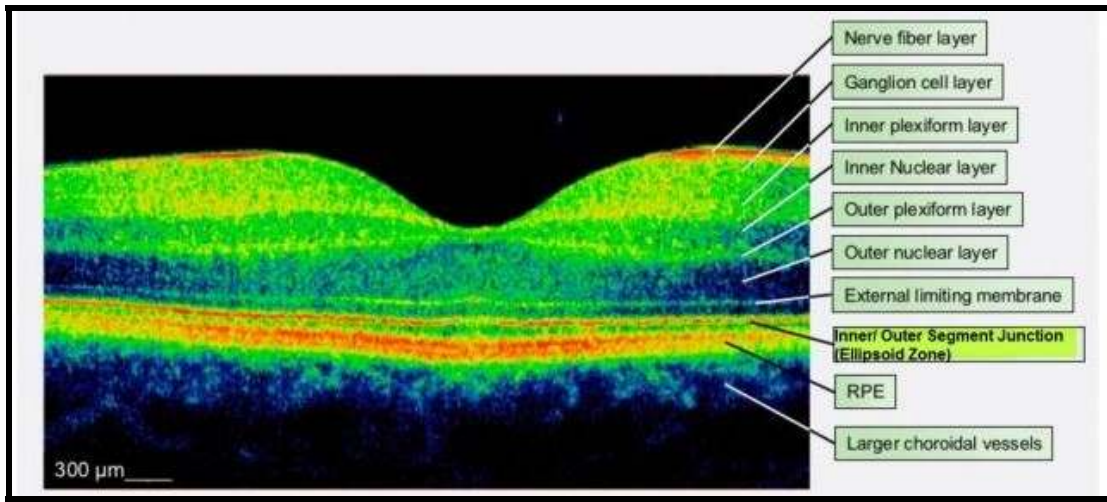
7. Stratum plexiforme internum (iç pleksiform tabaka): Bipolar ve amakrin hücre aksonları ile ganglion hücrelerinin sinapsları bu tabakada gerçekleşir [32].

8. Stratum ganglionicum (Ganglion hücre tabakası): Ganglion hücrelerinin nükleuslarından oluşan bu tabaka görme yolunun 2. nöronlarını oluşturur. Bu tabaka multipolar hücrelerden meydana gelmiştir ve dendritleri bipolar hücre aksonları ve amakrin hücreleri ile sinaps yapar. Periferden makula lutea'ya doğru ganglion katman sayısı artar, foveaya doğru tekrar azalır ve foveada tamamen kaybolur [36].

9. Stratum neurofibrarum (Retina Sinir lifi tabakası) (RSLT): Ganglion hücrelerinin aksonları astrositler, Müller hücrelerinin uzantıları ve retinal damarlar tarafından meydana gelen bu tabaka myelinsiz liflerden oluşmuştur. Ora serrata'da ince olan bu tabakanın discus nervi optici'ye doğru kalınlığı artar. Daha sonra sklera'nın lamina cribrosa'sından geçerek myelin kılıf ile kuşatılır ve nervus opticus olarak devam eder [27, 37]. Retina içinde sinir lifi tabakası bölgelere göre belli bir düzen içinde

dağılım gösterir. Makula lutea'dan uzanan lifler discus nervi optici'ye düz olarak girerek makülapapiller demeti oluştururlar. Retinanın nasal yarımından gelen lifler discus nervi optici'ye direk olarak ulaşırken temporal yarımından gelen lifler ise makülapapiller demetin etrafını üstten ve alttan dolaşarak ark şeklinde bulunurlar [38, 39]

10. Stratum limitans internum (internal limitan membran) (İLM): Gerçek bir membran olmayan bu tabaka Müller hücrelerinin uzantıları ve bazal laminaya yapışıklıklarından meydana gelmiş ince ve delikli bir yapıya sahiptir. Corpus vitreum'un retina'dan ayrılmasını sağlar [27, 40].

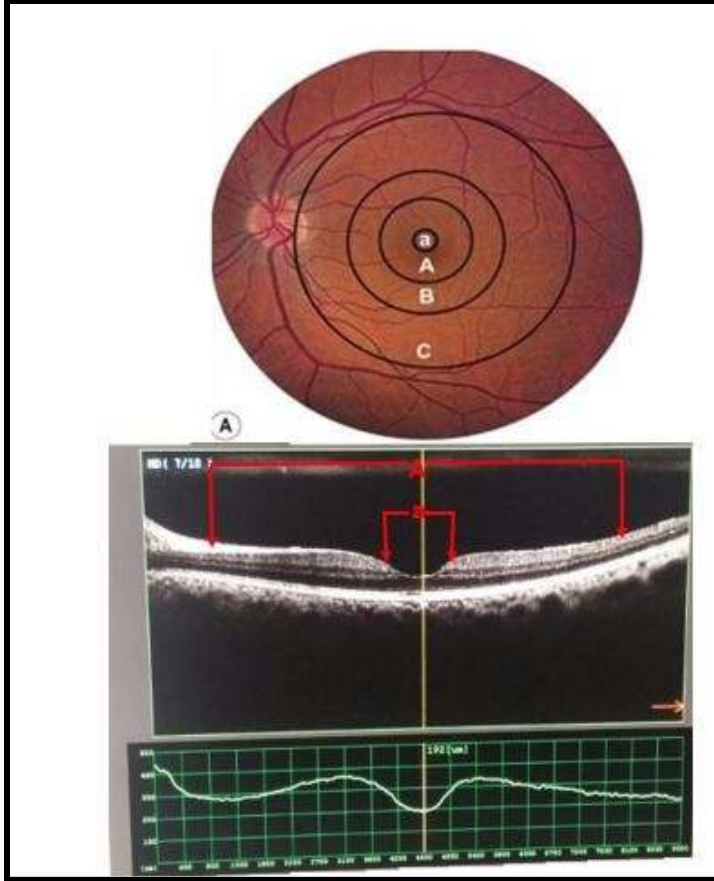


Şekil 6. Optik Koherans Tomografi ile Retina Tabakaları

2.9.3. Makula Lutea

Makula lutea, temporal damarlar arasında bulunan, iki veya daha fazla gangliyon hücre tabakasından oluşan ve ortalama 6 mm. çapında oval bir sahadır [27, 41]. Oksijenlenmiş karotenoidler, özellikle lutein ve zeaksantin'in makula lutea içerisinde birikmesi bölgede sarı rengin oluşmasına neden olur. Bu sebeple macula lutea sarı nokta olarak da isimlendirilir [41]. Discus nervi optici'den 4 mm. temporalde, 0.8 mm. inferiorda ve makula lutea'nın 1.5 mm.'lik merkezi kısmında fovea centralis yer alır. Burası aydınlıkta renkli görmeyi sağlayan koni hücrelerinin en yoğun olduğu yerdir [27, 41]. Fovea centralis'in ortasında 0.33 mm. çapında, 0.15 mm. kalınlığında, avasküler yapıda, yalnızca koni hücrelerinin bulunduğu çukurluk bölgeye foveola olarak isimlendirilir [27]. Foveola ışığın en iyi alındığı yerdir [27, 41]. Foveolanın merkezinde

0.15 mm. - 0.2 mm. çapında retinanın en keskin görmeyi sağlayan kısmı olan umbo bulunur. Foveayı çevreleyen yaklaşık 0.5 mm. genişliğinde halkasal bölgeye parafovea, parafoveayı çevreleyen 1.5 mm. genişliğindeki halkasal alana ise perifovea olarak isimlendirilir [41].



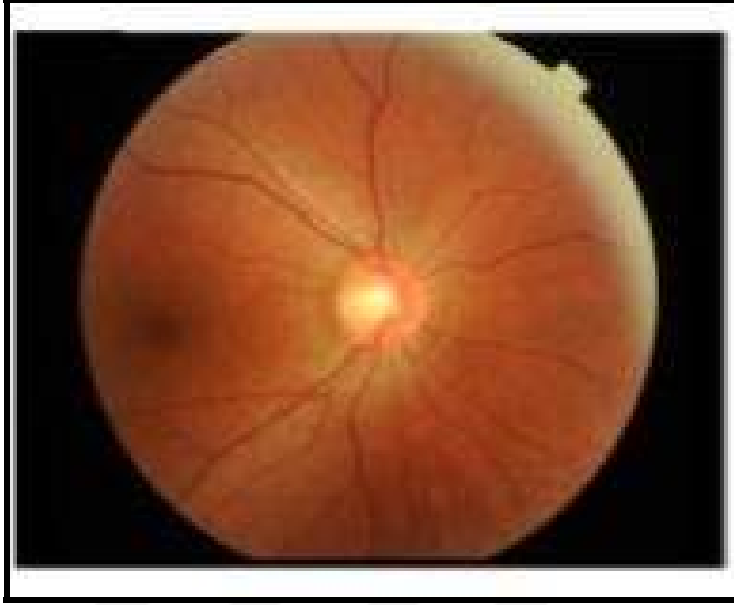
Şekil 7. Makula Lutea

A–C: Maküla lutea'nın topografik anatomisi ve histopatolojisi. A: Fovea: foveola (a). B: Parafovea. C: Perifovea.

2.9.4. Discus Nervi Optici (Optik Sinir Başı) (OSB)

İlk kez William Briggs tarafından tanımlanan discus nervi optici, optik disk, optik sinir başı (OSB) veya optik papilla olarak da isimlendirilebilir. Discus nervi optici retina ganglion hücre aksonlarının gözü terk etmek üzere içinden geçtikleri skleral kanalın göz içine bakan yüzeyine verilen tanımlamadır [42]. Macula lutea'nun 3mm. nasalinde

nervus opticus'un bağlandığı alana yerleşmiştir [27]. Temelde retina ganglion hücre aksonlarının optik sinir kanalında toplanmasıyla oluşmaktadır [42]. Bu bölgede ışığa duyarlı hücreler olmamasından dolayı kör nokta olarak da adlandırılır. Arteria ve venae centralis retinanın geçtiği ortasındaki çukurluğa excavatio disci olarak tanımlanmaktadır [27].



Şekil 8. Discus Nervi Optici (Optik sinir başı) (115)

2.10. Optik Koherans Tomografi (OKT)

Manyetik rezonans, bilgisayarlı tomografi, röntgen ve ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri zamanla tıpta yaygın uygulama alanları bulmuştur. Bu tekniklerden her biri farklı bir fiziksel özelliği ölçerek belirli uygulamalar için avantajlı olduğunu kanıtlayan bir çözünürlük ve nüfuz etme aralığına sahiptir [43]. Bu çalışmada görüntüleme tekniği olarak kullanılan optik koherans tomografi (OKT) yöntemi oftalmoloji kliniklerinde ilk defa 1995 yılında kullanılmaya başlanmıştır [44]. Discus nervi optici'nin topoğrafisini ve içyapısını, makula lutea hastalıklarının değerlendirilmesini, RSLT ve intraretinal tabakaların haritasının elde edilmesini ve böylece daha sağlıklı ayırıcı tanı yapılmasını ve tanıya uygun tedavilerin de belirlenmesini sağlar [44], [45], [46].

OKT ile biyolojik dokularda içyapıların kesitsel görüntülemesini kendi optik yansımalarını ölçerek gerçekleştirmek mümkündür [43]. Düşük koherans interferometri tekniği ile retina'nın farklı tabakalarından yansıyan ışığın, iki boyutlu gerçek olmayan renkli görüntülerini oluşturma esasına dayanır [47]. OKT'de ultrasonografide kullanılan ses dalgalarının yerine ışık kullanılır ve dokunun farklı tabakalarından yansıyan ışıklardaki gecikmeyi ölçerek görüntüler alınır [46].

Oftalmoloji kliniklerinde kullanılan OKT cihazlarında yüksek ayınlatmalı 840 nm diod lazer kullanılmaktadır [48]. Göze gönderilen ışık farklı optik davranışlara ve farklı kırma indislerine sahip bütün yüzeylerden yansıtılır. Kullanılan ışık monokromatik olduğundan dolayı görüntü gri skala üzerinde siyah-beyaz olarak görülür [49]. Daha sonra elde edilen görüntüde, yalancı renklendirmeyle retina tabakalarının yapısal özelliğine bağlı olarak değişik renk skalası ortaya çıkarılmaktadır. Işığı yansıtma özelliği yüksek olan RSLT ve retina pigment epiteli tabakaları daha parlak olan kırmızı renkte görünürken, iç ve dış nükleer tabakalar gibi ışığı yansıtma özelliği daha az olan tabakalarda ise yeşil renkte izlenir [44, 46, 49].

Zamana bağımlı (Time Domain OKT) ve Fourier bağımlı (Spektral Domain OKT) (SD_OKT) olmak üzere iki çeşit OKT bulunmaktadır. Zamana bağımlı OKT (TD-OKT)'de 1.28 saniyede, 8-10 mikron aksiyel çözünürlükle, 512 aksiyel tarama yapılabilir. Son yıllarda optik interferometrelerin kullanılmasıyla birlikte zamana bağımlı OKT'nin yerini Spektral Domain OKT (SD-OKT) almıştır. SD-OKT'ler ile 1 saniyeden daha kısa sürede 3-7 mikron duyarlılıkla görüntüler elde edilebilmektedir [46, 50].

OKT yönteminde genellikle herhangi bir ilaç kullanmadan, pupil dilatasyonuna ihtiyaç olmadan, kısa bir sürede, non contact ve non invaziv olarak kolay ve hızlı bir şekilde görüntüler elde edilebilmektedir. Aynı tip cihaz kullanıldığı sürece ölçümlerin doğruluğu kişiye bağlı olarak değişmemektedir. Bu nedenle yinelenen ölçümlerde sapmalar çok azdır ve aynı tip cihazın kullanılması halinde farklı merkezlerde yapılan ölçümlerin karşılaştırılmalarına imkan sağlar [50].

OKT ile RSLT ölçümleri, hastalarda ganglion hücre ve RSLT hasarının değerlendirilmesinde bir indeks olarak kullanılır [51]. Elde edilen OKT görüntüleri birçok nörolojik hastalığın patofizyolojisinin ortaya çıkarılmasında önemli katkılar

sağlamakta, hastalık prognozlarını belirlemekte ve tedaviye yanıtın izlenmesinde yardımcı olabilmektedir. Fakat kesin tanı koymada tek başına yeterli değildir [50].

2.11. Korneal Topografi

Sirius sistemi, monokromatik 360 derece dönen bir Scheimpflug kamera ve bir Placido diskini birlikte bulduğu, birkaç saniye içinde kornea ve ön kamaranın 25 radyal kesit görüntüsünü her iki kaynaktan elde ederek ön segmenti analiz eden bir topografiya cihazıdır. Tek bir taramada, ön ve arka korneal yüzeylerin teğetsel ve eksenel eğrilik verileri, korneanın global refraktif gücü, çeşitli yapıların biyometrik tahmini değerleri, tam korneal pakimetri ve dalga cephesi analizi elde edilebilir. Mavi 475 nm LED ışığı kullanılarak kornea ön yüzeyindeki 35.632 nokta ve arka kornea yüzeyindeki 30.000 nokta ölçülmektedir. Daha sonra, ön ve arka kornea yüzeyi verileri ile noktadan noktaya pakimetrik harita oluşturulmaktadır.



Şekil 9. Korneal Topografi

2.12. Speküler Mikroskopi

Kornea gözümüzün ön tarafındaki saydam tabakadır. Korneanın saydam kalması için kornea arkasındaki endotel hücrelerinin de yeterli sayıda bulunması ve hücrelerin görevlerini de eksiksiz yapması gereklidir. Speküler mikroskopi korneanın endotel

hücrelerinin sayısını belirlememezi sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca speküler mikroskopi ile endotel hücrelerinin şekilleri ve büyüklükleri de belirlenir. Göze yapılan bazı cerrahiler ile kornea endotel hücrelerinin bir kısmı hasar görebilir. Speküler mikroskopi ile endotel sayısı az olan riskli hastaların ameliyatlarında bazı tedbirler alınır.



Şekil 10. Speküler Mikroskopi

2.13. Pakimetri

Pakimetri. Gözün en önündeki saydam tabaka (kornea) kalınlığının ölçülmesidir. Günümüzde pakimetri, göze herhangi bir cihaz/alet teması olmadan bilgisayar sistemleriyle yapılmaktadır ve ölçme işlemi kısa sürede tamamlanmaktadır. Normal korneada merkez kalınlığının ortalama 550 mikron olması beklenir.

2.14. Biometri

Katarakt ameliyatı öncesinde yapılan ultrasonik bir göz ölçümüdür. Göz küresinin ön-arka uzunluğu belirlenir ve kornea eğiminin bir veri olarak eklenmesiyle, inceleme yapılan gözün optik sistem ayrıntıları elde edilir. Biometri, katarakt ameliyatında göz içine

yerleştirilecek olan merceğin numarasını (dioptri) öğrenmemizi sağlar. Ölçüm, göze herhangi bir temas olmadan yapılır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gözlemsel ve kesitsel çalışmamıza 17 fenilketonüri tanılı çocuğun her iki gözü dahil edildi. Çalışma Helsinki Bildirgesi'nin etik standartlarına uygun olarak yapıldı. Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. Her katılımcının anne ve babasından ayrıntılı bilgilendirilmiş onam alındı.

3.1. Çalışmaya Katılan Gönüllüler

Tüm katılımcılara tam bir göz muayenesi yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, kan fenilalanin ortalama değerleri, tanı zamanı gibi demografik ve klinik verileri kaydedildi. Bu çalışmada -1.00 ile +1.00 diyoptri arasında kırma kusurları olan sağlıklı denekler kabul edildi. Katılımcılar göz içi basınç değerleri > 20 mmHg olanlar çalışmadan hariç tutuldu. Santral kornea kalınlığı (SKK), ön kamera derinliği (ÖKD; kornea endotelinden anterior lens kapsülüne kadar olan mesafe), iridokorneal açısı (İKA) ölçümleri tek renkli bir araya getiren Sirius® Scheimpflug KORNEA topografisi (Costruzione Strumenti Oftalmici, Floransa, İtalya) yöntemi ile tek hekim tarafından ölçülmüştür. Tekrarlanan iki ölçüm yapıldı ve ortalamaları kaydedildi.

3.2. Subfoveal CT Ölçümü

Subfoveal koroid kalınlığı ölçümleri optik koherens tomografisi taramaları deneyimli bir hekim tarafından Heidelberg® Spectralis® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) spektral-alan optik koherens tomografi (SD-OCT) kullanılarak yapıldı. Her göz için kullanılan tarama deseni Spectralis® üzerinde, 768 A-taramasından oluşan 30°'lik bir çizgi taraması yapıldı. Bu görüntüler 100 taramanın ortalaması otomatik ortalama alma kullanılarak alındı. Subfoveal Koroid Kalınlık retinanın dış yüzeyinden foveadaki skleranın iç yüzeyine dik mesafe olarak tanımlandı.

Subfoveal korneal tomografi değerleri bağımsız deneyimli oftalmolog (Z.Ö.Ö.) tarafından tüm hastaları aynı saatte sabah 09:00 da ölçüldü.

Göz içi basınç (GİB), aynı doktor tarafından non kontakt tonometre (Nidek Co., Ltd, Gamagori, Japonya) kullanılarak ölçüldü.

3.3. Ölçüm Tekniği

Tüm ölçümler için CEM-530 (Nidek Co., Ltd, Gamagori, Japonya) temassız speküler mikroskop kullanıldı. Hastalardan ölçüm öncesi bir kez gözlerini kırpmaları istendi, tüm ölçümler deneyimli bir personel tarafından alınmıştır. Hastaların her iki göz ölçümü alındı. Her hasta için ardışık 2 ölçümler yapıldı ve SKK, endotel hücre yoğunluğu (EHY) (hücre / mm²), hücre alanı varyasyon katsayısı (CV,%) ve hegzagonalite yüzdesini kaydedildi.

3.4. Laboratuvar

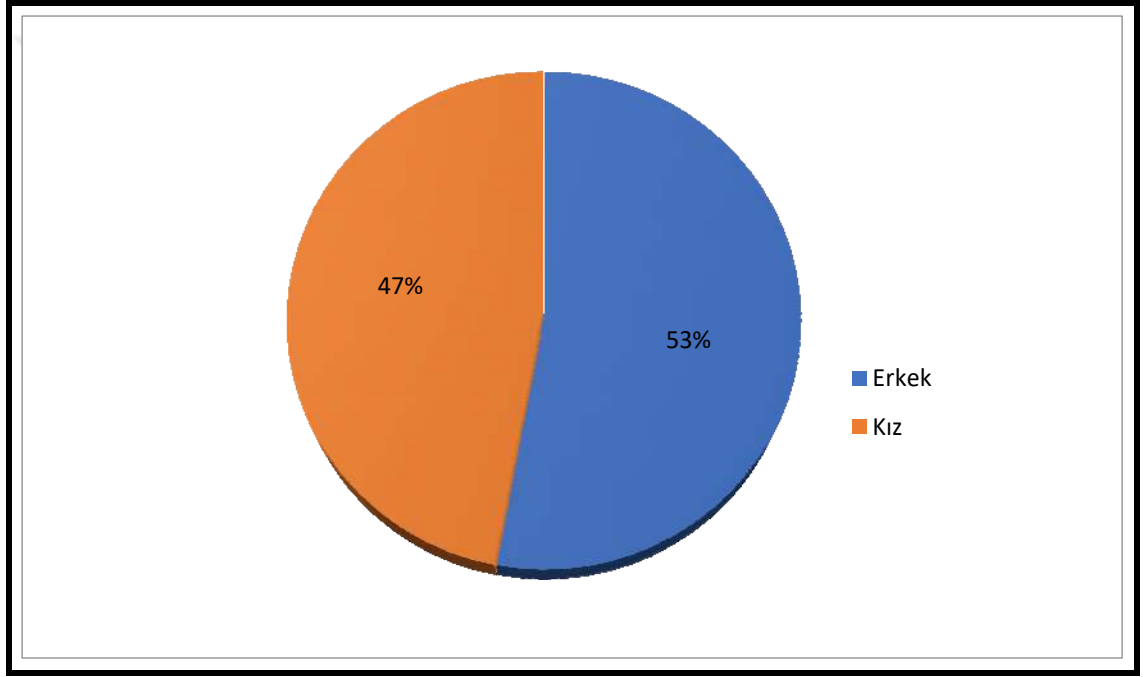
Çalışma grubundaki tüm hastaların fenilalanin değeri ölçümleri HPLC (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi) yöntemiyle yapılmıştır

3.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin analizinde kategorik veriler için frekans ve yüzde dağılımı, sayısal değişkenler için ise ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Ayrıca cinsiyete göre yapılan karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U testinden ve ki-kare analizinden yararlanılmıştır. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin ve Metabolizma polikliniğinde takipli 17 fenilketonüri hastası dahil edilmiştir.



Şekil 11. Çalışma Grubundaki Hastalarımızın Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 8. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre Dağılımı

Çalışma Grubu 34 göz (%)		p değeri
Yaş, Yıl		
Ortalama±SD	10,3 ±3,93	0,782
Aralık	(4-18)	
Cinsiyet		
Kız	8 (%45)	0,693
Erkek	9 (%55)	
Fenilalanin Ortalaması (μmol/L)		
Ortalama±SD	812,53 ±457,19	0,441
Aralık	(195,20-1524)	

*Ki-kare testi kullanılmıştır
SD: Standart Sapma

Hastaların yaş aralığı, 4 yaş – 18 yaş arasındadır, yaş ortalaması $10,3 \pm 3,93$ yıldır. Cinsiyetlerine göre dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p > 0,05$) olmamakla birlikte hastaların 9'u (%59,3) erkek, 8'i (%40,7) kızdır. Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Hastaların son bir yıl bakılan ortalama fenilalanin düzeylerine göre sınıflandırıldığında en düşük fenilalanin ortalaması 195 μmol/L, en yüksek fenilalanin ortalaması 1524,42 μmol/L, çalışma grubundaki hastalarımızın kan fenilalanin ortalaması cinsiyete göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak herhangi bir fark saptanmadı.

Tablo 9. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Klinik Takiplerine Göre Dağılımı

			kontrol		Toplam	P değeri
			iyi kontrol	kötü kontrol		
Cinsiyet	Erkek	Sayı	3	6	9	0,563
		Yüzde (%)	33,3	66,7	100,0	
	Kadın	Sayı	2	6	8	
		Yüzde (%)	25,0	75,0	100,0	
Toplam		Sayı	5	12	17	
		Yüzde (%)	29,4	70,6	100,0	

Çalışma grubu hastalarımızın iyi ya da kötü kontrol olması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 10. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Tanı Durumlarına Göre Dağılımı

			tanı		Total	p
			erken tanı	geç tanı		
cinsiyet	erkek	Sayı	7	2	9	0,665
		Yüzde (%)	77,8%	22,2%	100,0%	
	kadın	Sayı	6	2	8	
		Yüzde (%)	75,0%	25,0%	100,0%	
Total		Sayı	13	4	17	
		Yüzde (%)	76,5%	23,5%	100,0%	

Çalışma grubu hastalarımızın tanı alma durumlarına göre hastaların erken ya da geç tanı olması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 11. Santral Korneal Kalınlık ve Endotelyal Parametreleri

Korneal Parametreler	Çalışma Grubu	p değeri
SKK , μm		
Ortalama $\pm$ SD	560 $\pm$ 30	0,918
Aralık	490-610	
EHY (hücre/ mm^2)		
Ortalama $\pm$ SD	3218,8 $\pm$ 274,47	0,606
Aralık	2510-3664	
VK , %		
Ortalama $\pm$ SD	26 $\pm$ 5,69	0,208
Aralık	17-39	
Hexoganilite , %		
Ortalama $\pm$ SD	64,24 $\pm$ 8,76	0,227
Aralık	48-80	

SD: Standart sapma; **SKK:** Santral korneal kalınlık; **EHY:** Endotel Hücre Yoğunluğu; **VK:** Hücre alanı varyasyon katsayısı

Çalışma grubundaki hastaların 34 adet göz analizinde santral korneal kalınlık, endotel hücresel yoğunluk, hücre alanı varyasyon katsayısı ve hegzagonalite yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 12. Çalışma Grubu Hastalarımızın Göz İçi Basıncı, Aksiyal Uzunluk, Ön Kamera Derinliği, İridokorneal Açık Değerleri

Parametreler	Ortalama $\pm$ SD	p değeri
GİB, mmHg	17,14 $\pm$ 2,5	0,473
AU, mm	23,65 $\pm$ 0,87	0,571
ÖKD, mm	3,22 $\pm$ 0,32	0,210
İKA, derece	44,35 $\pm$ 5,79	0,606

GİB= göz içi basıncı; AU= aksiyal uzunluk; ÖKD=ön kamera derinliği; İKA=iridokorneal açı; SD= standart sapma.

Çalışma grubundaki hastaların 34 adet göz analizinde göz içi basıncı, aksiyel uzunluk, ön kamera derinliği ve iridokorneal açı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

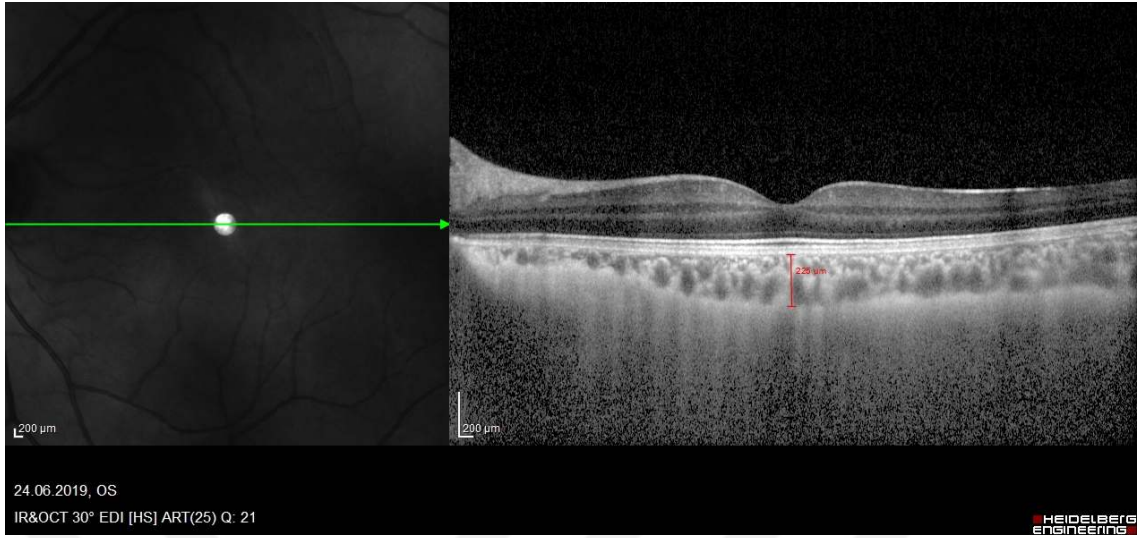
Tablo 13. Çalışma Grubu Hastalarımızın Subfoveal Kalınlık ve Retinal Sinir Lif Kalınlık Ölçümleri

Parametreler	Ortalama $\pm$ SD	p değeri
Sağ RSLK	124 $\pm$ 16,87	0,730
İnferior RSLK	126,75 $\pm$ 19,57	0,905
Nazal RSLK	87,25 $\pm$ 17,35	1,000
Temporal RSLK	79,5 $\pm$ 24,53	0,556
Subfoveal Koroid Kalınlık	306,3 $\pm$ 95,83	0,815

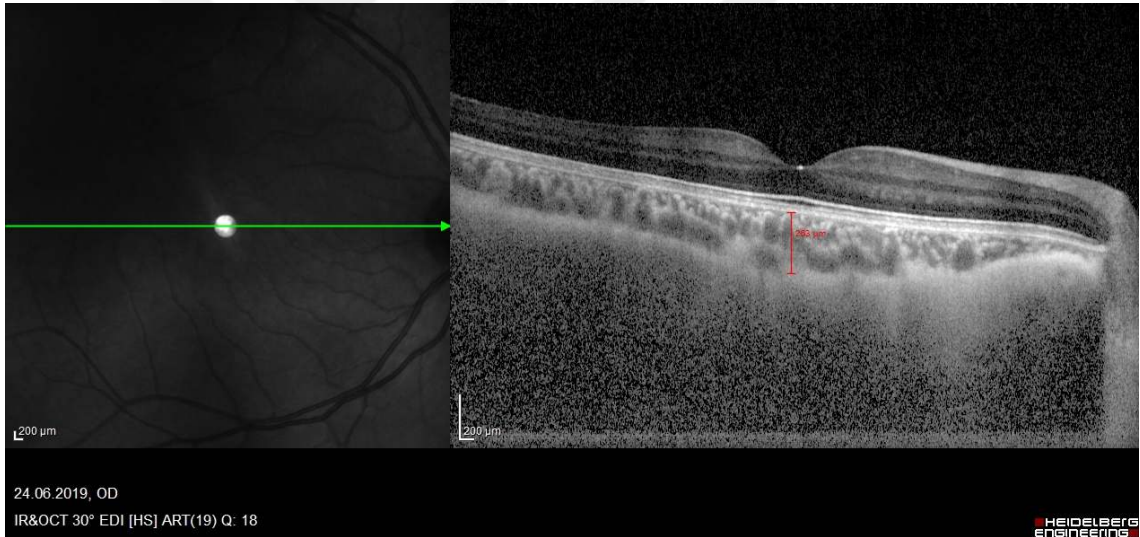
Tüm ölçümler mikrometre olarak yapılmıştır. RSLK =Retinal sinir lifi kalınlığı; SD= standart sapma. *

Çalışma grubundaki hastalarımızın 34 adet göz analizinde subfoveal kalınlık, sağ RSLK, inferior RSLK, nazal RSLK ve temporal RSLK istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir

Resim 2. Çalışma Grubu Hastalarımızdan Optik Koherans Görüntüsü



Resim 3. Çalışma Grubu Hastalarımızdan Optik Koherans Görüntüsü



Çalışma grubu hastalarının cinsiyete göre göz analizinde hücre alanı varyasyon katsayısı ve hekzagonalite yüzdesi değerleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Kızların hücre alanı varyasyon katsayısı değeri erkeklere göre daha yüksek iken erkeklerin hekzagonalite yüzdesi değeri kızlara göre daha yüksektir.

5. TARTIŞMA

Fenilketonüri tanısı alan çocuklarda göz bulguları ile yayınlanmış makale çok azdır ve güncel değildir [53-55], fenilketonüri hastalarında ilk kez optik koherens tomografisi, speküler mikroskopisi, korneal topografisi, biometri ve pakimetri yöntemleriyle göz bulgularını incelemiş olduk.

Son zamanlarda ilgi metabolik hastalıkların patofizyolojisinde yer alan önemli bir yapı olarak koroid üzerinde yoğunlaşmıştır. Koroid oldukça vasküler bir yapıdır; bu nedenle, çok çeşitli sistemik koşullar bunu etkileyebilir. Tersine, koroid sağlığı da bize sistemik sağlık hakkında bilgi verebilir. Optik koherens tomografinin ortaya çıkmasıyla birlikte, koroid kalınlığı ve onu etkileyen faktörler üzerine yapılan araştırmada artış olmuştur [1].

Birçok fizyolojik faktör koroid kalınlığını etkileyebilir. Daha ince koroid kalınlığının ileri yaş, daha uzun aksiller uzunluk, artmış miyopi, daha yüksek göz içi basıncı ve daha kalın santral korneal kalınlık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [56].

Bizim yaptığımız çalışmada 17 hastanın her iki göz subfoveal koroid kalınlık ölçümleri yapılmış, hastalarımızın her iki göz subfoveal koroid kalınlık ölçümleri normal olarak değerlendirilip kan fenilalanin ortalama düzeyi, yaş, erken ya da geç tanı alma ve cinsiyete bağlı faktörlerle korele bulmadık. Fenilketonüri gibi metabolik hastalık olan tip 1 diyabet hastalarında Sayin ve arkadaşları [56] 2013 yılında yaptığı çalışmada 41 diyabetik retinopati olmayan tip 1 diyabetis mellitus tanılı çocuk hastada subfoveal koroid kalınlık ölçümleri yapmış, ortalama subfoveal koroid kalınlık değeri diyabetli gözlerde $375.3 \pm 66.5 \mu\text{m}$ ve kontrol grubunda $356.4 \pm 52.0 \mu\text{m}$ bulunmuş. Subfoveal koroid kalınlık değeri, açlık glikoz seviyesi, HbA1c, yaş veya diyabet süresi ile korele bulunmamış. Daha güncel bir çalışma 2020 yılında Ortiz ve arkadaşları [57] tarafından yapılmış olup, 132 Tip 1 diyabet hastası ve 32 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada diyabet hastalığının diyabetik retinopati olmadan dahi koroid kalınlığındaki

değişiklikler yaptığı koroid kalınlığının diyabet takibinde kullanılabileceği sonucuna varmışlar.

Çalışmamızda ölçüm yapılırken hasta uyumu çok önemliydi, çalışmaya alınan hastalarımızın birçoğu hafif orta düzeyde mental gerilik mevcut olduğu için retinal sinir kılıf ölçümünü çalışmaya aldığımız bazı hastalarımızda hasta uyumu olmadığı için ölçemedik. Bizim çalışmamızda hastalarımızın RNFL değerlerini normal olarak değerlendirdik. Leung ve arkadaşları [58] 2010 yılında 6-17 yaş arasında herhangi bir göz rahatsızlığı bulunmayan 104 hastada retinal sinir lif kalınlığı ile ilgili çalışma yapmış, aksiyal uzunluk ve retinal sinir kılıf arasında negatif bir korelasyon olduğu sonucuna varmışlar.

Fenilketonüri insidansı, toplum kaynaklı çalışmalarda Türkiye için 1/3500-4500 olarak bulunmuştur [59]. Çalışmaya aldığımız 17 hastanın 8 (%40,7)'i kız 9 (%59,3)'u erkek olarak hesaplandı, yaş ve cinsiyet açısından dengeli bir grup olarak değerlendirildi ($p=0,915$). Bizim çalışmamızda erkek/kız oranı 1,12 olarak hesaplanmıştır.

Fenilketonüri ile çok eski yapılan çalışmalar vardır. 1983 yılında Johan Zwaan ve arkadaşları [53] yetişkin 11 fenilketonüri hastasının göz bulguları ile çalışma yapmış, 6 hastada katarakt bulunmuş. 1 hastada bilateral fitizis bulbi ve bir hastada monoküler fitizis tespit edilmiş, hiçbir hastada korneal opasiteye rastlanılmamış. Bizim çalışmamızda hiçbir hastada fitizis bulbi, korneal opasite ve monoküler fitizis e rastlamadık.

1985 yılında L. Cotticelli ve arkadaşları [54] 14 fenilketonüri hastasının göz bulguları konulu çalışma yapmış, hastaların % 64,8 inde korneal astigmatizm saptanmış, 6 hastada şaşılık, 3 hasta hipermetropi, 1 hastada konjenital bilateral katarakt saptanmış ve 1 hastada göz tembelliği saptanmış ancak bizim çalışmamızda hiçbir hastada astigmatizm, şaşılık, hipermetropi, konjenital bilateral katarakt ve göz tembelliği saptamadık.

Bizim çalışmamızda tüm hastaların göz içi basıncını normal olarak değerlendirdik, 2007 yılında Akinci ve arkadaşlarının [60] 72 obez çocuk ve 72 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı çalışmada obezitenin göz içi basıncını bağımsız bir faktör olarak artırdığı sonucuna varmışlar.

Bizim çalışmamızda çalışma grubundaki hastalarımızın endotel hücre yoğunluk değerini normal aralıkta olarak saptadık. 2013 yılında Raczyńska ve arkadaşlarının [61] 123 tip 1 diyabet ve 132 kontrol grubuyla yaptığı çalışmada diyabetis mellituslu çocuklarda ve ergenlerde endotel hücre yoğunluğu değerinin azaldığı ve subfoveal koroid kalınlığı arttığı, aynı zamanda diyabet süresinin endotel hücresel yoğunluğu ve subfoveal koroid kalınlığı etkileyen faktör olduğu sonucuna varmışlar.

2014 yılında Farhan ve arkadaşlarının [62] 412 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmada hücre alanı varyasyon katsayısı ve hegzoganilite yüzdesi değerinin yaş ile değişmediği sonucuna varmışlar.

Çalışma grubumumuzdaki hastalarının cinsiyete göre göz analizinde hücre alanı varyasyon katsayı değeri ve hegzoganilite yüzde değerleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Kızların hücre alanı varyasyon katsayısı değeri erkeklere göre daha yüksek iken erkeklerin hegzogonalite yüzdesi değeri kızlara göre daha yüksektir. Kısıtlı bir popülasyonda çalıştığımızdan dolayı bu anlamlı değeri insidental olarak yorumladık.

Bu çalışmanın çeşitli kısıtlamaları vardı. Çalışma grubundaki hastalarımızın çoğunda hafif – orta mental gerilik olması nedeniyle hasta uyumu gerektiren ölçümleri yapmakta zorlandık. koroid kalınlık ölçümlerinin gün içi dalgalanmalar göstermesinden dolayı subfoveal koroid kalınlık ölçümlerini aynı saatte ve aynı kişi tarafından ölçülmesini sağladık.

Özet olarak çalışmamızda fenilketonüri tanılı hastalarımızın yaşı, cinsiyeti, kan fenilalanin düzeyi, erken ya da geç tanı alması gibi faktörlerin gözlerde herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığını tespit ettik, ancak kısıtlı hasta popülasyonda çalışmamız ve hasta uyumu gibi zorluklar çalışmamızı sınırlandırdı. Fenilketonüri gibi aminoasit metabolizma bozukluğu ile giden hastalıklarda özellikle çocuk hastalarda çok fazla klinik çalışma olmadığı için daha fazla klinik araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrin ve Metabolizma Bilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı ve Göz Sağlığı ve Hastalıklarına başvuran 4-18 yaş aralığında hastaların katılımıyla gerçekleştirildi. Çalışmaya fenilketonüri tanısı almış olan 17 hasta dahil edildi.

1. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

2. Çalışma grubu hastalarının toplam 34 gözü analiz edildiğinde santral korneal kalınlık, ön kamera açısı, aksiyal uzunluk, iridokorneal açı, retinal sinir lifi kalınlığı, endotel hücresel yoğunluk, subfoveal koroid kalınlık, hücre alanı varyasyon katsayısı ve hekzagonalite yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

3. Çalışma grubu hastalarının cinsiyete göre göz analizinde hücre alanı varyasyon katsayısı ve hekzagonalite yüzdesi değerleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Kızların hücre alanı varyasyon katsayısı değeri erkeklere göre daha yüksek iken erkeklerin hekzagonalite yüzdesi değeri kızlara göre daha yüksektir.

4. Fenilketonüri tanılı hastalarda göz bulguları ile ilgili daha anlamlı sonuçlara ulaşabilmek için çalışmanın daha fazla sayıda hasta grubu ile prospektif olarak önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Blau, N., F.J. van Spronsen, and H.L. Levy, Phenylketonuria. *The Lancet*, 2010. 376(9750): p. 1417-1427.
2. Guthrie, R. and A. Susi, A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*, 1963. 32(3): p. 338-343.
3. Gramer, G., et al., Visual functions in phenylketonuria—evaluating the dopamine and long-chain polyunsaturated fatty acids depletion hypotheses. *Molecular genetics and metabolism*, 2013. 108(1): p. 1-7.
4. Fölling, A., Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*, 1934. 227(1-4): p. 169-181.
5. Bickel, H., Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* ii, 1953. 812.
6. Scriver, C.R., Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*, 2002: p. 1667-1724.
7. Loeber, J.G., Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, 2007. 30(4): p. 430-438.
8. Ozalp, I., et al., Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *The Turkish journal of pediatrics*, 2001. 43(2): p. 97-101.
9. Guldberg, P., et al., Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. *Journal of medical genetics*, 1995. 32(12): p. 976-978.
10. Panel, N.I.o.H.C.D., National institutes of health consensus development conference statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics*, 2001. 108(4): p. 972-982.

11. Borrajo, G.J.C., Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, 2007. 30(4): p. 466-481.
12. Aoki, K., M. Ohwada, and T. Kitagawa, Long-term follow-up study of patients with phenylketonuria detected by the newborn screening programme in Japan. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, 2007. 30(4): p. 608-608.
13. Sumaily, K.M. and A.H. Mujamammi, Phenylketonuria: A new look at an old topic, advances in laboratory diagnosis, and therapeutic strategies. *International Journal of Health Sciences*, 2017. 11(5): p. 63.
14. Hanley, W.B., Adult phenylketonuria. *The American journal of medicine*, 2004. 117(8): p. 590-595.
15. Coşkun, T., Amino asit metabolizması ve bozuklukları. Ankara, Alp ofset ve matbaacılık, 2003.
16. Hendriksz, C. and J. Walter, Update on phenylketonuria. *Current Paediatrics*, 2004. 14(5): p. 400-406.
17. Ogden, C.L., et al., Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. *Jama*, 2010. 303(3): p. 242-249.
18. Blau, N., et al., Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Molecular genetics and metabolism*, 2011. 104: p. S2-S9.
19. Gross, P.T., et al., EEG in phenylketonuria: Attempt to establish clinical importance of EEG changes. *Archives of neurology*, 1981. 38(2): p. 122-126.
20. Antenor-Dorsey, J.A.V., et al., White matter integrity and executive abilities in individuals with phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*, 2013. 109(2): p. 125-131.

21. Schiff, M., et al., Should metabolic diseases be systematically screened in nonsyndromic autism spectrum disorders? PLoS One, 2011. 6(7).
22. Burton, B., et al., A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria. Molecular genetics and metabolism, 2015. 114(3): p. 415-424.
23. Roato, I., et al., Bone impairment in phenylketonuria is characterized by circulating osteoclast precursors and activated T cell increase. PLoS One, 2010. 5(11).
24. Köksal, G. and H. Gökmen, Çocuk hastalıklarında beslenme tedavisi. Hatipoğlu Yayınları, 2000. 124.
25. Blau, N., et al., Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries. Molecular genetics and metabolism, 2010. 99(2): p. 109-115.
26. Ahring, K., et al., Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. Clinical nutrition, 2009. 28(3): p. 231-236.
27. Elhan A, A.K., Anatomi, 4. Baskı. Ankara, Güneş Kitapevi. 2006.
28. Runge MS, G.M.N.s.I.M.Ç.Ü.S., Demir M. , Netter İç Hastalıkları, 1. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2009.
29. Hogan MJ, A.J., Weddell JE, Histology of the Human Eye. Philadelphia, WB Saunders. 1971.
30. Y., A., Her Yönüyle Anatomi, 1. Baskı. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevleri. 2017: p. 540-541. .
31. A., M., Nöro-oftalmolojik hastalıklarda optik koherans tomografisi. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2011: p. 2(1): 5-9. .
32. Rossato, G., et al., Cerebral distribution of white matter lesions in migraine with aura patients. Cephalalgia, 2010. 30(7): p. 855-859.

33. FE., N., Ophthalmology. Principles and Concepts, 6th ed. St Louis, Mosby Published. 1986.
34. E, Ö., Vitamin D Eksikliğinin Kontrast Duyarlılık Fonksiyonu Üzerine Olan Etkisi., in Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, . 2018: Malatya: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,.
35. Marmor, M., Structure, function, and disease of the retinal pigment epithelium. The retinal pigment epithelium, 1998.
36. Payne, J., et al., Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy. Endocrine Practice, 2012. 18(2): p. 185-193.
37. Arden, G. and J. Jacobson, A simple grating test for contrast sensitivity: preliminary results indicate value in screening for glaucoma. Investigative ophthalmology & visual science, 1978. 17(1): p. 23-32.
38. Apaydın C. Anatomi. içinde: Aydın P, A.Y., Temel Göz Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi. 2001.
39. Tamçelik N. Görme Fonksiyonu. içinde: Turaçlı ME, Ö.M., Yalvaç IS (editörler). , Glokom. 1. Baskı. Ankara, SFN Yayınevi. 2003.
40. Fahy, J., D. Glynn, and M. Hutchinson, Contrast sensitivity in multiple sclerosis measured by Cambridge Low Contrast Gratings: a useful clinical test? Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1989. 52(6): p. 786-787.
41. Krebs, W. and I.P. Krebs, Quantitative morphology of the central fovea in the primate retina. American Journal of Anatomy, 1989. 184(3): p. 225-236.
42. E., Y. Optik Sinir Başı Muayene Yöntemleri, Anatomi Ve Histoloji. içinde Glokom, ed. Ö.M. Turaçlı ME, Yalvac IS (editörler). 2003, Ankara, SFN Yayınevi.

43. Avila Jr, C.P., et al., Retinal blood flow measurements in branch retinal vein occlusion using scanning laser Doppler flowmetry. American journal of ophthalmology, 1998. 126(5): p. 683-690.
44. tomografisi, M.A.N.-o.h.o.k., Nöro-oftalmolojik hastalıklarda optik koherans tomografisi. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2011: p. 2(1): 5-9.
45. Ekinci, M., et al., Retinal nerve fibre layer, ganglion cell layer and choroid thinning in migraine with aura. BMC ophthalmology, 2014. 14(1): p. 75.
46. Adhi, M. and J.S. Duker, Optical coherence tomography–current and future applications. Current opinion in ophthalmology, 2013. 24(3): p. 213.
47. BATIOĞLU, F., Optik koherens tomografi temel prensipler. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji-Özel Konular, 2010. 3(1): p. 1-11.
48. JG., F., Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. Nat Biotechnol, 2003: p. 21(11): 1361-7. .
49. Huang, D., et al., Optical coherence tomography. science, 1991. 254(5035): p. 1178-1181.
50. Mudun, A., Nöro-Oftalmolojik Hastalıklarda Optik Koherens Tomografisi. 2011.
51. Sorkhabi, R., et al., Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in migraine. Iranian journal of neurology, 2013. 12(2): p. 51.
52. Tan, K.-A., et al., State of science: choroidal thickness and systemic health. Survey of Ophthalmology, 2016. 61(5): p. 566-581.
53. Sayin, N., et al. Evaluation of subfoveal choroidal thickness in children with type 1 diabetes mellitus: an EDI-OCT study. in Seminars in Ophthalmology. 2014. Taylor & Francis.
54. El-Fayoumi, D., et al., Retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thicknesses are reduced in children with type 1 diabetes with no evidence of

vascular retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2016. 57(13): p. 5355-5360.

55. Zwaan, J., Eye findings in patients with phenylketonuria. *Archives of Ophthalmology*, 1983. 101(8): p. 1236-1237.
56. Cotticelli, L., et al., Ophthalmological findings of phenylketonuria: a survey of 14 cases. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*, 1985. 22(2): p. 78-79.
57. Niestrata-Ortiz, M., et al., Determining the effect of diabetes duration on retinal and choroidal thicknesses in children with type 1 diabetes mellitus. *Retina*, 2020. 40(3): p. 421-427.
58. Leung, M.M., R.Y. Huang, and A.K. Lam, Retinal nerve fiber layer thickness in normal Hong Kong Chinese children measured with optical coherence tomography. *Journal of glaucoma*, 2010. 19(2): p. 95-99.
59. Özalp, I., et al., Neonatal PKU screening in Turkey: 7 years experience in a developing country. *Screening*, 1995. 4(3): p. 139-147.
60. Akinci, A., et al., Relationship between intraocular pressure and obesity in children. *Journal of glaucoma*, 2007. 16(7): p. 627-630.
61. Urban, B., et al., Evaluation of corneal endothelium in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Mediators of Inflammation*, 2013. 2013.
62. Al Farhan, H., W. Albaow, and W. Masoud, Normal corneal endothelial morphology of healthy Saudi children aged 7-12 years. *Journal of the Egyptian Ophthalmological Society*, 2014. 107(2): p. 63.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Karar Formu

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Doğuştan aminoasit metabolizması bozukluğu olan hastalarda göz bulgularının incelenmesi'		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	68		
KARAR BİLGİLERİ	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
	Karar No:2019/68	Tarih: 13.03.2019	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr.Aysun BARANSEL ISIR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr.Aysun BARANSEL ISIR	ADLI TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr. Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Özlem ALTINDAĞ	FİZİK TEDAVİ ve REHABİLİTASYON	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Birgül ÖZÇİRPİCİ	HALK SAĞLIĞI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Muradiye NACAK	TIBBİ FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM	ÇOCUK HEMATOLOJİ ve ONKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Umut ELBOĞA	NÜKLEER TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Serkan GÜRGÜL	BIYOFİZİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Eda Didem YALÇIN	AĞIZ DIŞ ve ÇENE RADYOLOJİSİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Günay KOZAN	KULAK, BURUN, BOĞAZ HASTALIKLARI	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Emine Aybiken YILDIRIM	AVUKAT (Hukukçu)	Gaziantep Barosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Recep TÜRK	BANKACI (Kamu Yönetimi)	Ziraat Bankası Gaziantep Bölge Yöneticisi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.