

SEVDE KAHRAMAN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2019



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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**FENİLKETONÜRİDE GENOTİP / FENOTİP İLİŞKİSİ:
A300S VE E390G MUTASYONLARI OLAN HASTALARIN
FENİLALANİN TOLERANSI**

SEVDE KAHRAMAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. MÜBECCEL DEMİRKOL**

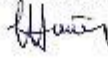
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI
BESLENME TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

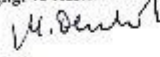
TEZ ONAYI**YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları) Programında Yüksek Lisans öğrencisi Sevdâ KAHRAMAN tarafından Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL'un danışmanlığında hazırlanan " Fenilketonüride Genotip / Fenotip İlişkisi: A300S ve E390G Mutasyonları Olan Hastaların Fenilalanin Toleransı " başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 09/08/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



Jüri - Danışman
Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



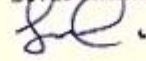
Jüri
Dr. Öğr. Üyesi Nihan ÇAKIR BİÇER
İstanbul Kültür Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü



BEYAN

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

Sevile Kahruman



İTHAF



Aileme...

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile mesleki ve kişisel gelişimime büyük katkı sağlayan, danışmanlığımı üstlenerek, tez çalışmamın her aşamasında sabır ve ilgi ile yol gösteren, hem bilimsel hem de manevi açıdan yanımda olan İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mübeccel Demirkol’a,

Yüksek lisans eğitimimde tecrübe ve bilgilerini paylaşarak beni geliştiren, desteğini her zaman hissettiğim İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gülden Gökçay’a,

Yüksek lisans eğitimim süresinde beni her açıdan destekleyen Doç. Dr. Asuman Gedikbaşı, Dr. Alihan Yeşil, Uzman Dr. Mehmet Cihan Balcı ve tüm İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı ekibine,

Çalıştıkça Çocuk Sağlığı ve Metabolizma alanını daha fazla benimsememe yol açan çocuk ve ailelerine,

Bu süreçte yanımda olan tüm dost ve çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde koşulsuz yanımda olan, güç ve destek veren, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan biricik aileme...

İçtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fenilalanin Metabolizması.....	3
2.2. Fenilalanin Metabolizması Bozuklukları.....	4
2.1. Fenilketonüri	5
2.2. Fenilalanin Hidroksilaz Geni	7
2.3. PKU Prevelansı	7
2.4. Hiperfenilalaninemide Tanı Testleri	8
2.5. Fenilalanin.....	8
2.6. Fenilalanin Toleransı	9
2.7. PKU’da Genotip-Fenotip İlişkisi	9
2.8. p.A300S Mutasyonu	11
2.9. p.E390G Mutasyonu	11
2.10. Fenilketonüride Tedavi Yöntemleri.....	12
2.10.1. Fenilketonüride Tıbbi Beslenme Tedavisi	12
2.10.1.1. Enerji.....	16
2.10.1.2. Protein	16
2.10.1.3. Düşük Proteinli Özel Ürünler.....	16
2.10.1.4. Anne Sütü.....	17
2.10.1.5. Karbonhidrat	17

2.10.1.6. Yağ	17
2.10.1.7. Mikro-Besin Öğeleri	18
2.10.2. Fenilketonüride Alternatif Tedavi Yöntemleri	19
2.10.2.1. Sapropterin (BH4) Tedavisi	19
2.10.2.2. Glikomakropeptitler (GMP).....	19
2.10.2.3. Büyük Nötral Amino Asitler (LNAA)	19
2.10.2.4. Fenilalanin Amonyak Liyaz (PAL).....	19
2.10.2.5. Gen Tedavisi	20
2.11. PKU'da İzlem	20
2.12. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	23
3.2. Araştırmanın Genel Planı.....	24
3.2.1. Bilgi Formu	24
3.2.2. Besin Tedavisinin ve Fenilalanin Toleransının İncelenmesi	25
3.3. Vakaların Son Durum Değerlendirmesi.....	26
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. Demografik Veriler	28
4.2. İlk Tanı, Klinik Fenotip ve Genotip Özellikleri, BH4 Yanıtlılık Durumu	32
4.3. Beslenme Tedavisinin ve Fenilalanin Toleransının Değerlendirilmesi	43
4.4. Vakaların Son Durum Değerlendirmesi.....	53
5. TARTIŞMA	61
5.1. İlk Tanı, Klinik Fenotip ve Genotip İlişkisi.....	62
5.2. Beslenme Tedavisinin ve Fenilalanin Toleransının Değerlendirilmesi	69
6. SONUÇ.....	73
7. KAYNAKLAR	76
FORMLAR	88
ETİK KURUL KARARI	89
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	92
ÖZGEÇMİŞ	93

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: İnsan vücudunda önemli rol oynayan amino asitlerin elzem, koşullu elzem ve elzem olmayan olarak sınıflandırılması	8
Tablo 2: PAH geninde belirlenen mutasyonların sınıflaması ve görülme sıklığı.....	10
Tablo 3: Kan fenilalanin değerlerine göre ($\mu\text{mol/L}$ ve mg/dL cinsinden) Fenilketonüri sınıflaması.....	10
Tablo 4: Fenilketonüride besin değişimleri	13
Tablo 5: Farklı ülkelerde takip edilen Fenilketonüri hastalarında yaşa göre hedeflenen kan fenilalanin değerleri	15
Tablo 6: Fenilketonüri hastalarında önerilen günlük fenilalanin, tirozin ve protein alımları	15
Tablo 7: Beslenme tedavisi alan fenilketonüri hastalarının izlemi.....	21
Tablo 8: Katılımcıların yaş aralıkları ve cinsiyete göre sınıflaması	24
Tablo 9: Takip edilen fenilketonüri hastalarında yaşa göre hedeflenen kan fenilalanin değerleri	24
Tablo 10: Vakaların güncel yaş (yıl), tanı yaşı (ay), ebeveynlerde akrabalık ve derecesi ile ailede benzer vaka bulunma durumu	30
Tablo 11: p.E390G mutasyonuna sahip vakaların anne ve baba memleketlerinin bölgelere göre dağılımı ($n_{\text{aile}}=33$)	31
Tablo 12: p.A300S mutasyonuna sahip vakaların anne ve baba memleketlerinin bölgelere göre dağılımı ($n_{\text{aile}}=39$)	32
Tablo 13: p.E390G ve p.A300S mutasyonu bulunan vakaların ilk tanı klinik fenotipleri ve başvuru kan fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve Phe/Tyr değerleri.....	33
Tablo 14: Alel 2 mutasyonuna göre p.E390G mutasyonu olan vakaların sayısı ($n=38$), aile sayısı ($n=37$) ve ilk tanı klinik fenotip dağılımları	35
Tablo 15: Alel 2 mutasyonuna göre p.A300S mutasyonu olan vakaların sayısı ($n=47$), aile sayısı ($n=41$) ve ilk tanı klinik fenotip dağılımları	36
Tablo 16: Yenidoğanda 24 saatlik tetrahidrobiopterin (BH4) yükleme testi yapılan vakaların ($n=28$) mutasyonlarına göre ilk tanı klinik fenotipi ve BH4 yanıtılık verileri	37

Tablo 17: Yenidoğanda 24 saatlik tetrahidrobiyopterin (BH4) yükleme testi yapılan vakaların (n=28) zigoziteye göre BH4 yanıtılık durumu.....	37
Tablo 18: p.E390G mutasyonuna sahip vakaların alel 2 mutasyonu ve ilk tanı klinik fenotipe göre tetrahidrobiyopterin (BH4) yükleme testi yanıtının dağılımı (n=10)	38
Tablo 19: p.A300S mutasyonuna sahip vakaların alel 2 mutasyonu ve ilk tanı klinik fenotipe göre tetrahidrobiyopterin (BH4) yükleme testi yanıtının dağılımı (n=18)	39
Tablo 20: Vakaların izlem sırasında klinik fenotipe değişimi	40
Tablo 21: p.E390G mutasyonuna sahip izlemde klinik fenotipi değişime uğrayan vakalar ile çalışma grubunda bulunan aynı genotipe sahip vakaların alel 2 mutasyonuna göre ilk tanı/son tanı dağılımları (n=28)	41
Tablo 22: p.A300S mutasyonuna sahip izlemde klinik fenotipi değişime uğrayan vakalar ile çalışma grubunda bulunan aynı genotipe sahip vakaların alel 2 mutasyonuna göre ilk tanı/son tanı dağılımları (n=30)	42
Tablo 23: Zigoziteye göre son tanı klinik fenotipinin değerlendirilmesi	42
Tablo 24: Çalışma vakalarının anne sütü alma ve tamamlayıcı beslenmeye başlanma durumu	43
Tablo 25: p.E390G mutasyonu olan vakaların yaş grubuna ve zigoziteye göre fenilalanin (Phe) toleransı değerlendirmesi	45
Tablo 26: p.A300S mutasyonu olan vakaların yaş grubuna ve zigoziteye göre fenilalanin (Phe) toleransı değerlendirmesi	46
Tablo 27: p.E390G mutasyonu olan vakaların yaş grubuna ve son tanı klinik fenotipine göre fenilalanin toleransı değerlendirmesi.....	48
Tablo 28: p.A300S mutasyonu olan vakaların yaş grubuna ve son tanı klinik fenotipine göre fenilalanin toleransı değerlendirmesi.....	49
Tablo 29: p.E390G mutasyonu olan vakaların üç günlük besin tüketim kaydı verilerinin zigoziteye göre karşılaştırılması (n=25)	51
Tablo 30: p.A300S mutasyonu olan vakaların üç günlük besin tüketim kaydı verilerinin zigoziteye göre karşılaştırılması (n=15)	53
Tablo 31: p.E390G mutasyonu bulunan vakaların (n=25) son başvuru vücut ağırlığı, boy uzunluğu, persentil, kan fenilalanin değerlerinin son tanı klinik fenotipinin cinsiyete göre dağılımı	54

Tablo 32: p.A300S mutasyonu bulunan vakaların (n=16) son başvuru vücut ağırlığı, boy uzunluğu, persentil, kan fenilalanin değerlerinin son tanı klinik fenotipinin cinsiyete göre dağılımı	55
Tablo 33: p.E390G mutasyonu olan vakaların (n=25) son başvuru vücut ağırlığı, boy uzunluğu, tartı ve boy persentili, kan fenilalanin değerlerinin son tanı klinik fenotipine göre dağılımı	56
Tablo 34: p.A300S mutasyonu olan vakaların (n=16) son başvuru vücut ağırlığı, boy uzunluğu, tartı ve boy persentili, kan fenilalanin değerlerinin son tanı klinik fenotipine göre dağılımı	57
Tablo 35: p.E390G mutasyonu bulunan, üç günlük besin tüketim kaydı tutan (n=16) tolerans-fenotip uyumlu gruptaki vakaların, zigoziteye göre yaş, vücut ağırlığı ve boy uzunluğu karşılaştırması	58
Tablo 36: p.A300S mutasyonu bulunan, üç günlük besin tüketim kaydı tutan (n=7) tolerans-fenotip uyumlu gruptaki vakaların, zigoziteye göre yaş, vücut ağırlığı ve boy uzunluğu karşılaştırması	59
Tablo 37: p.E390G mutasyonu bulunan üç günlük besin tüketim kaydı tutan tolerans-fenotip uyumlu gruptaki vakaların son tanı klinik fenotipine göre yaş, vücut ağırlığı ve boy uzunluğunun karşılaştırılması (n=16)	59
Tablo 38: p.A300S mutasyonu bulunan üç günlük besin tüketim kaydı tutan tolerans-fenotip uyumlu gruptaki vakaların son tanı klinik fenotipine göre yaş, vücut ağırlığı ve boy uzunluğunun karşılaştırılması (n=7)	60

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Fenilalanin-tirozin dönüşümü.....	3
Şekil 2. Sağlıklı ve fenilketonürlü bireylerde fenilalanin-tirozin dönüşümü	5
Şekil 3. Fenilalanin amino asidinin hidroksilasyonu	6
Şekil 4. İnsan fenilalanin hidroksilaz geninin monomer yapısı.....	7
Şekil 5. Fenilalanin amino asidinin fenilalanin amonyak liyaz ile enzimatik dönüşümü	20



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

BeBİS	Beslenme bilgi sistemi
BH4	Tetrahidrobiyopterin
BiOPKU	International Database of Patients and Mutations causing PKU
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BTK	Besin tüketim kaydı
GMP	Glikomakropeptit
HPKU	Hafif Fenilketonüri
HHPA	Hafif Hiperfenilalaninemi
HPA	Hiperfenilalaninemi
LNAA	Büyük nötral amino asitler
PAH	Fenilalanin hidroksilaz
PAL	Fenilalanin amonyak liyaz
Phe	Fenilalanin
PKU	Fenilketonüri
RDA	Önerilen günlük besin miktarı (Recommended Dietary Allowences)
KPKU	Klasik Fenilketonüri
L-dopa	3,4-dihidroksifenilalanin
USDA	Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı

ÖZET

Kahraman, S. (2019). Fenilketonüride Genotip / Fenotip İlişkisi: A300S ve E390G Mutasyonları Olan Hastaların Fenilalanin Toleransı. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Amaç: Literatürde tedavi gerektirmeyen hafif hiperfenilalaninemi (HPA) ile tedavi uygulanan hafif fenilketonüri (PKU) klinik tabloları arasında kalan p.A300S ve p.E390G mutasyonu olan vakaların fenilalanin (Phe) toleransını değerlendirerek kesin beslenme tedavisi indikasyonunu ve yaşam boyu Phe toleransı açısından değerlendirilen vakalar aracılığıyla fenotip ile genotip arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel nitelikteki araştırmaya, fenilalanin hidroksilaz geninde p.A300S (n=47) ya da p.E390G (n=38) (sırasıyla, 59 ve 47 alel) mutasyonu bulunan vakalar yaş ayrımı gözetilmeksizin alınmıştır. Vakaların dosyaları değerlendirilerek demografik, ilk tanı, klinik fenotip ve genotip özellikleri, BH4 yanıtılık durumu, beslenme tedavisi ve Phe toleransları incelendi. Hastaların son durumları değerlendirilerek vücut ağırlığı ve boy uzunluğu, Phe'den kısıtlı tirozinden (Tyr) zengin beslenme tedavisi, güncel üç günlük (ikisi hafta içi, biri hafta sonu) besin tüketim kayıtları (BTK) değerlendirildi. BTK verileri, BeBİS 7.2 programıyla analiz edilerek tüketilen doğal protein (gr/gün) ve Phe içermeyen tıbbi L-amino asit formuladan gelen protein (gr/gün), karbonhidrat (gr/gün), yağ (gr/gün), enerji (kcal/gün) ve Phe (mg/gün) miktarı hesaplandı. PKU izleminde beslenme tedavisi sırasında kantitatif Phe düzeyleri yaşa uygun sınırlarda kalan hastaların, doğal proteinden sağlanan Phe toleransları (mg/gün ve mg/kg/gün olarak) hesaplandı. Tüm veriler SPSS 22 programıyla değerlendirildi.

Bulgular: İlk tanı klinik fenotipinin izlemde değişebileceği gözlenmiştir. Değişim, p.A300S mutasyonu olan vakalarda %25,5 (n=12), p.E390G mutasyonuna sahip vakalarda %47,4 (n=18) oranındadır. Hem p.E390G hem de p.A300S mutasyonu olan vakaların Phe toleransı (mg/gün) yaş arttıkça doğrusal bir şekilde artmıştır.

Sonuç: Çalışmamız HPA vakalarının gerçek klinik fenotipinin belirlenmesinde ilk tanı kantitatif Phe düzeyinden çok, izlemdaki bireysel Phe toleransı ile değerlendirilmesinin daha anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, yaşam boyu Phe toleransının belirlenmesinin vazgeçilmez olduğunu ve bireysel beslenme tedavi planının önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Fenilketonüri, Fenilalanin Toleransı, Mutasyon, Genotip, Fenotip

ABSTRACT

Kahraman, S. (2019). Genotype / Phenotype Relationship in Phenylketonuria: Phenylalanine Tolerance of Patients with A300S and E390G Mutations. Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Children Health and Diseases. Nutrition Master's Thesis. Istanbul.

Aim: The aim of the present study was to evaluate phenylalanine (Phe) tolerance of the cases with p.A300S and p.E390G mutations who present clinical manifestations between mild hyperphenylalaninemia (PAH) which does not require any treatment and mild phenylketonuria (PKU), and to reveal the association between the phenotype and genotype through the cases evaluated for definite nutritional therapy indication and lifetime Phe tolerance.

Material and Method: This cross-sectional study included the cases with p.A300S (n=47) or p.E390G (n=38) (59 and 47 alleles) mutations in the phenylalanine hydroxylase gene, regardless of the age. Demographic, initial diagnosis, clinical phenotype and genotype, BH4 responsiveness, nutritional therapy and Phe tolerance were evaluated. Current body weight and height, Phe-restricted Tyrosine (Tyr) rich nutritional therapy, and three-day (two weekdays, one weekend day) food records (FRs) were evaluated. FRs data were analyzed by BeBIS 7.2 program and determined natural protein consumed (gr/day) and Phe-free medical L-amino acid formula protein (gr/day), carbohydrate (gr/day), fat (gr/day), energy (kcal/day) and Phe (mg/day). Phe tolerances (mg/day and mg/kg/day) were calculated in patients with quantitative Phe levels within adequate limits according to the age on nutritional therapy during PKU follow-up. All data were evaluated with SPSS 22 program.

Results: It was observed that clinical phenotype of the first diagnosis may change during follow-up. The change was 25.5% (n=12) in cases with p.A300S mutation and 47.4% (n=18) in cases with p.E390G mutation. Phe tolerance (mg/day) of cases with both p.E390G and p.A300S mutations increased linearly with age.

Conclusion: Our study reveals that, in determining the true clinical phenotype of HPA cases, the initial diagnosis is more meaningful to assess individual Phe tolerance in follow-up than in quantitative Phe level. Furthermore, it is essential to determine the tolerance of life-long Phe tolerance and shows the importance of the individual nutritional treatment plan.

Keywords: Phenylketonuria, Phenylalanine Tolerance, Mutation, Genotype, Phenotype

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fenilketonüri (PKU), amino asit metabolizmasında bozuklukla karakterize otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Hız sınırlayıcı adım olarak fenilalanin (Phe)'in tirozin (Tyr)'e hidroksilasyonunu katalizleyen fenilalanin hidroksilaz (PAH) eksikliğinde görülmektedir. Türkiye, akraba evlilikleri nedeniyle PKU prevalansı yüksek olan ülkeler arasındadır ve her 6,500 doğumdan 1'inde PKU görülmektedir (1,2).

Hiperfenilalaninemi (HPA) metabolik fenotip değişkenlik göstermektedir. Belirli sınırın üzerinde geri dönüşümsüz beyin hasarına neden olmaktadır. *Hafif HPA* vakalarıyla PKU vakalarının ayırıcı tanısı kesinlikle yapılmalıdır. Beslenme tedavisine başlanmadan önceki kan değerine göre *Hafif HPA*'dan *Klasik PKU*'ya kadar sınıflandırılmaktadır. Tedaviye gereksinimi olmayan *Hafif HPA* vakalarının kan değeri 600 (360) $\mu\text{mol/L}$ altında iken erken yenidoğan döneminde tedavi başlanan *Hafif PKU* vakalarının kan değeri 600 (360)-1200 $\mu\text{mol/L}$ arasında ve *Klasik PKU* vakalarının kan değeri $>1200 \mu\text{mol/L}$ 'dir (1,2).

PKU vakalarında, Phe'den kısıtlı beslenme tedavisi uygulanması altın standarttır. Kan Phe miktarı yaşa göre önerilen aralıkta olacak şekilde makro- ve mikro- besin ögesi alımı sağlanarak büyüme ve gelişme istenilen düzeyde sürdürülmelidir. Besinlerdeki doğal proteinden alınan Phe'in kısıtlanması, Phe içermeyen tıbbi amino asit karışımları ile protein eksikliğinin tamamlanması ve bazı bireylerde etkili olan farmakoterapi yöntemleri PKU tedavisinin amacını oluşturmaktadır (2,3).

Phe toleransı, PKU'lu hastanın yaşına göre hedeflenen kan Phe seviyesini aşmayacak şekilde doğal proteinlerden alabileceği Phe miktarıdır. Güttler (1), 1980 yılında PAH aktivitesine göre Phe toleransının değişebileceğini bildirmiştir. PAH genindeki mutasyonların enzim aktivitesi ve Phe toleransı üzerine etkisi vardır. Kaynaklar değerlendirildiğinde, PAH geninde bulunan çeşitli mutasyonların Phe toleransı ile ilişkisini gösteren çalışmaya rastlanmamıştır, sadece mutasyonların fenotipe

etkisi bildirilmiştir. PKU hastalarının beslenme durumunun izlenmesinde ve hastalığın seyrinde Phe toleransının değerlendirilmesi önemlidir (3).

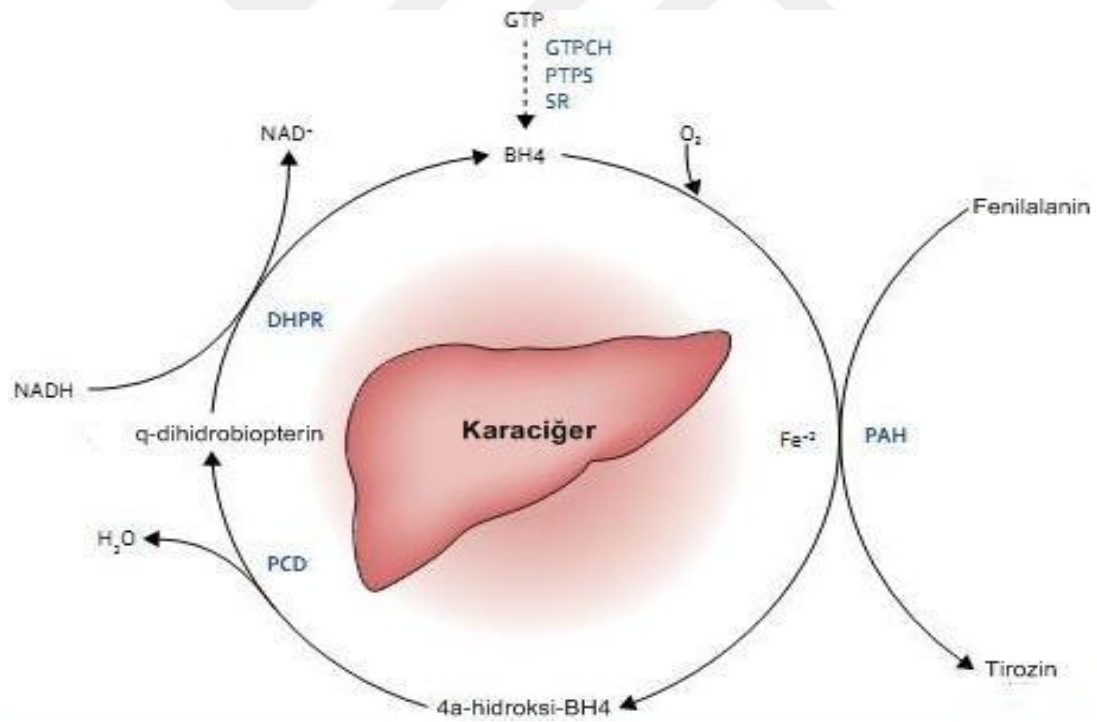
Bu yüksek lisans tez çalışmasında amaç; kaynaklarda tedavi gerektirmeyen *Hafif HPA* ile tedavi uygulanan *Hafif PKU* klinik tabloları arasında kalan p.A300S ve p.E390G mutasyonu olan vakaların Phe toleransını değerlendirerek kesin beslenme tedavisi indikasyonunu belirlemektir. Bu verilerle Phe toleransı açısından fenotip ile genotip arasındaki ilişkiyi ortaya koyarak literatüre ışık tutmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fenilalanin Metabolizması

Fenilalanin (Phe) ve tirozin (Tyr) aromatik amino asitlerdir. Bu iki amino asit fumarata indirgendiğinden kısmen glukojenik, asetoasetata katabolize olduğundan kısmen ketojeniktirler. Phe'in degradasyonundaki ilk adımda karaciğer ve böbrekler önemlidir. Phe, monooksijenaz olarak da adlandırılan fenilalanin hidroksilaz (PAH) enzimi tarafından Tyr'e dönüştürülmektedir. Bu enzim demire bağımlıdır ve tepkime için C vitamini ve kofaktör olarak tetrahidrobiyopterin (BH4) gereklidir. Enzim aktivitesi fosforilasyon/defosforilasyon ile düzenlenmektedir. Glukagon, fosforilasyona dolayısıyla enzim aktivitesine destek olmaktadır. İnsülin ise glukagonun tersine hareket etmektedir. Şekil 1'de Phe'in Tyr'e dönüşümü ve bu döngüde görevli olan moleküller gösterilmiştir (2).



Şekil 1. Fenilalanin-tirozin dönüşümü (2)

PAH: Fenilalanin hidroksilaz; GTP: Guanozin trifosfat; GTPCH: GTP siklohidrolaz I; PTPS: 6-piruvoyl-tetrahidropterin sentaz; SR: Sepiapterin redüktaz; BH4: Tetrahidrobiyopterin; PCD: Karbinolamin-4a-dehidrataz; NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid, DHPR: Dihidropteridin redüktaz

Tyr degradasyonu, B6 vitamini bağımlı Tyr aminotransferaz tarafından transaminasyonla başlamaktadır. Bu tepkime sonrası p-hidroksifenilpirüvat ara ürünü oluşmaktadır. Yüksek Tyr düzeyinin yanı sıra yüksek kortizol seviyesi de Tyr aminotransferaz enzim aktivitesinde artış sağlamaktadır. Tyr amino asidinden ilk olarak oluşan p-hidroksifenilpirüvat dioksijenaz tarafından dekarboksile edilir ve homogentizat oluşur. Homogentizat dioksidaz enzimi homogentizata maleyilasetoasetata dönüştürür. Maleyilasetoasetat ise fumarilasetoasetata izomerleşmektedir. Fumarilasetoasetat bir hidroksilaz tarafından Krebs döngüsünün ara ürünü olan fumarat ve asetoasetata dönüşmektedir (2).

Tyr amino asidi insan vücudunda başka görevlere de sahiptir;

- Nöron ve adrenal medullada nörotransmitterlerin ve hormonların sentezinde kullanılmaktadır. Tyr yıkılırken başlangıçta Tyr hidroksilaz enzimi ile 3,4-dihidroksifenilalanin (L-dopa)'e dönüşmektedir. L-dopa; dopamin, nörepinefrin ve epinefrin gibi katekolaminleri oluşturur. Katekolaminler sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yapmaktadır. Özellikle epinefrin, hormon olarak fonksiyon göstermektedir ve besin ögesi metabolizmasında önemli etkilere sahiptir.

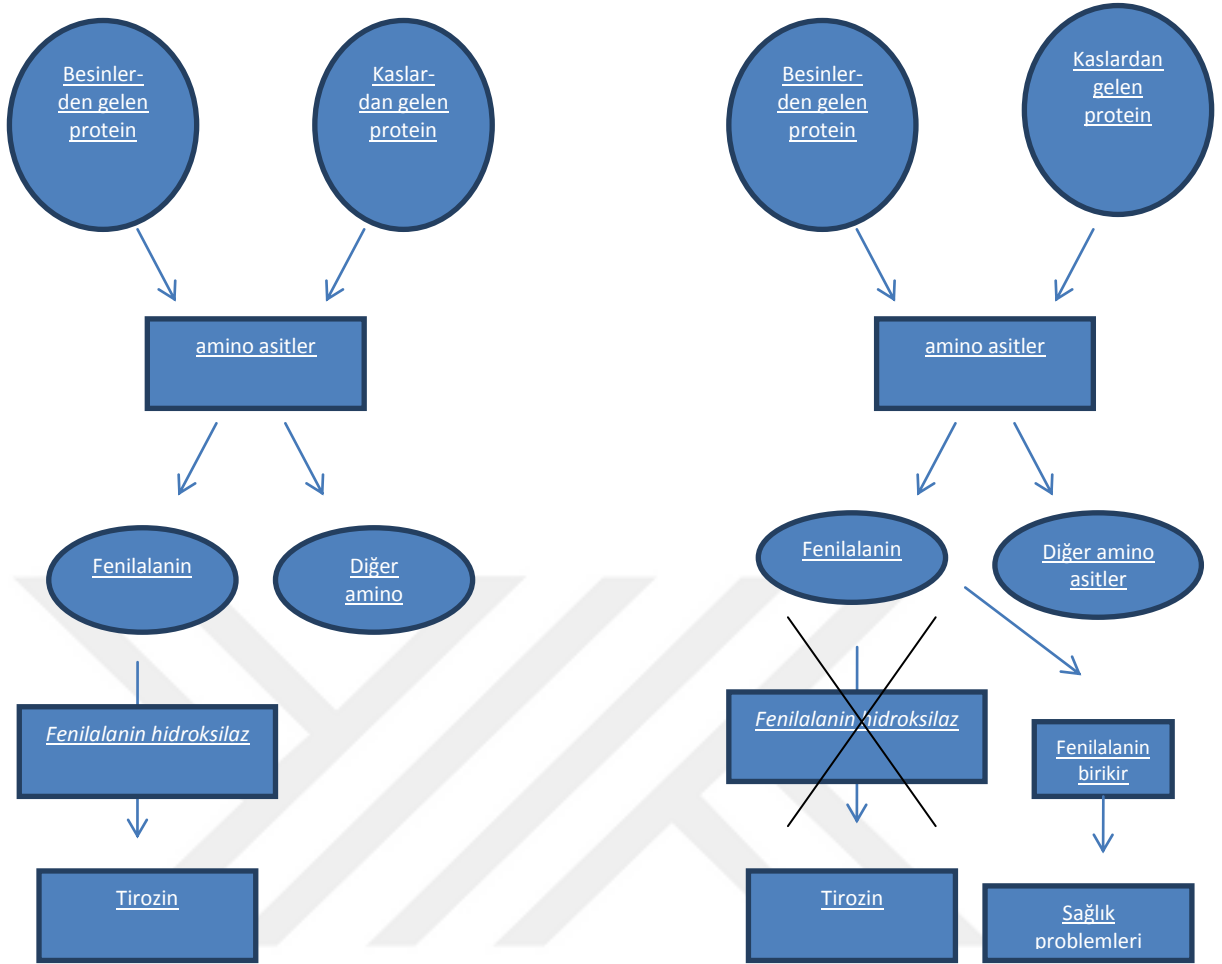
- Saç, göz ve deri hücrelerindeki melanositler tarafından çoklu reaksiyonlar ile melanine dönüştürülmektedir. Melanin ise saç, göz ve deriye renk verici pigmentler içermektedir.

- Tiroid bezinde iyot ile tiroid hormonlarının sentezinde kullanılmaktadır (2, 4, 5).

2.2. Fenilalanin Metabolizması Bozuklukları

Phe amino asidinin, Tyr amino asidine dönüşümünü sağlayan PAH enzim aktivitesinin eksikliğinde kalıtsal metabolizma bozukluğu olan fenilketonüri (PKU) gelişir (5).

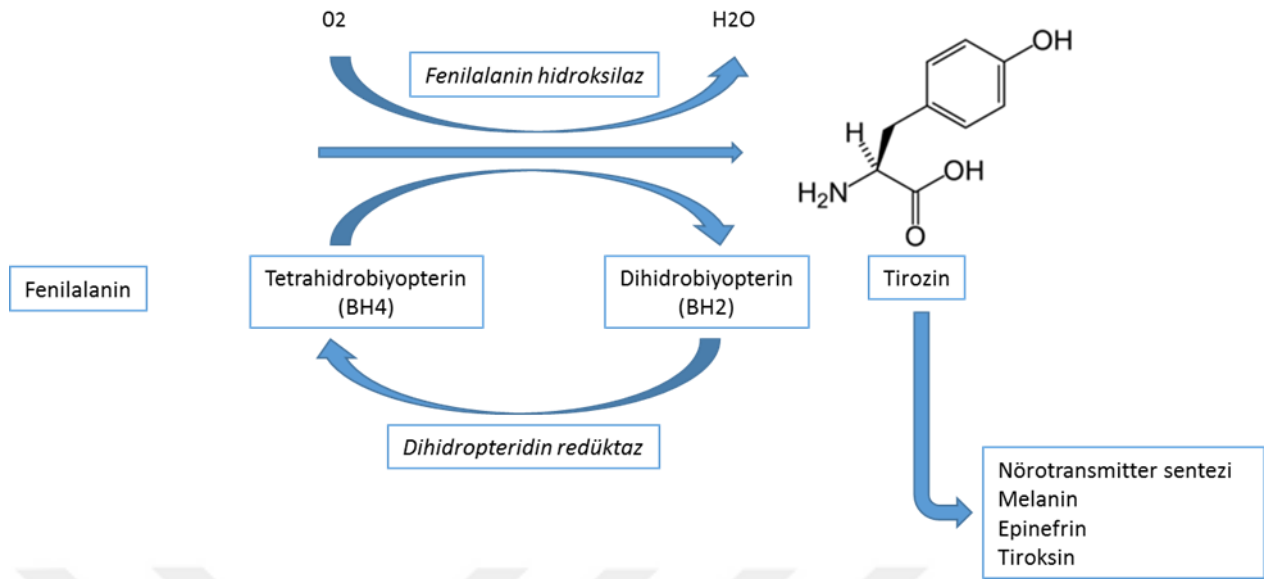
Şekil 2'de sağlıklı bireyler ile PKU hastalarında Phe-Tyr dönüşümü ve aralarındaki farklar gösterilmiştir.



Şekil 2. Sağlıklı ve fenilketonürlü bireylerde fenilalanin-tirozin dönüşümü (6)

2.1. Fenilketonüri

PKU hastalığı ilk olarak 1934'te iki kardeşte tanımlanmıştır (7). Phe amino asidinin yıkımında hız sınırlayıcı adım ve Phe'in Tyr'e hidroksilasyonunu katalizleyen hepatik bir enzim olan, 12. kromozomda kodlanan (12q22-q24.2) PAH (*fenilalanin 4-mono-oksijenaz*, EC 1.14.16.1) eksikliğinde ortaya çıkmaktadır. Bu enzimin eksikliği fenilketonların artışına neden olmaktadır. Phe ve metabolitlerinin (fenillaktat, fenilpirüvat, fenilasetat) birikimiyle HPA (hiperfenilalaninemi), kan Tyr değerinde düşüklük ve bunun sonucunda dopamin, norepinefrin, serotonin sentezinde azalma görülmektedir (8-10). Şekil 3'te Phe'in Tyr'e hidroksilasyonu ve tirozin amino asidinin görevleri gösterilmiştir.



Şekil 3. Fenilalanin amino asidinin hidroksilasyonu

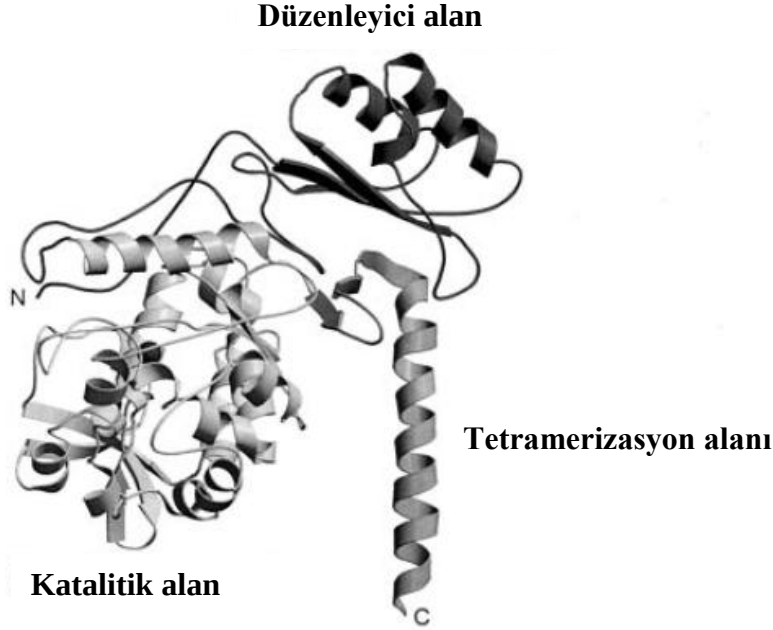
Günümüzde PAH eksikliğinin, PAH genindeki mutasyonlardan kaynaklandığı bilinmektedir. Bugüne kadar 1000'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (11). Bu mutasyonlar, PAH geni boyunca dağılmıştır. Mutasyon tipi ve bulunduğu yere bağlı olarak, PAH yapısı ve aktivitesi normal PAH enzimine kıyasla *Klasik PKU* vakalarında %0-1, *Hafif PKU* vakalarında %1-5 ve *Hafif HPA* vakalarında >%5 enzim aktivitesi göstermektedir (8, 12).

HPA, kan beyin seddinde belirli sınırı aştığında geri dönüşümsüz beyin hasarına neden olmaktadır. PKU hastalarında erken tanı ile tedaviye başlanmadığında; nöbet, hiperaktivite, mikrosefali, zeka geriliği oluşturmaktadır. Bu durumun serebral protein sentezini de etkilediği, miyelin dönüşümünü artırdığı ve nörotransmitter yapımını baskıladığı düşünülmektedir (13-15).

Yenidoğan taraması ile erken tanı ve tedavi sonucu, PKU hastalarında belirtilen komplikasyonlar önlenmektedir.

2.2. Fenilalanin Hidroksilaz Geni

İnsan vücudunda karaciğerde sentezlenen PAH (EC 1.14.16.1) geni, homodimer ve homotetramerlerin pH'ya bağlı bir denge içinde bulunmaktadır. Bu gen, bir N-terminal regülatör (düzenleyici) alan (1-142 rezidü), bir katalitik alan (143-410 rezidü) ve bir C-terminal tetramerizasyon alanı (411-452 rezidü) olmak üzere Şekil 4'te de gösterildiği gibi toplamda 3 alandan oluşmaktadır (16, 17).



Şekil 4. İnsan fenilalanin hidroksilaz geninin monomer yapısı (17)

2.3. PKU Prevelansı

Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan PKU, özellikle akraba evliliklerinin yaygın olduğu bölge ve ülkelerde daha sık görülmektedir. Dünya genelinde yenidoğan tarama yöntemi ile tanı alan PKU hastalarının prevelans çalışmalarında 1: 10,000 ile 1: 25,000 oranında olup her 55 kişiden 1'inin ise taşıyıcı olduğu düşünülmektedir (13, 15, 18). Türkiye ve Kuzey İrlanda'da PKU görülme sıklığı, 1: 4,000 olarak belirtilmiştir (15, 19). Özalp ve ark (20), Guthrie testi ile Yenidoğan Taraması'nda PKU görülme sıklığını 1: 5,049 olarak bildirmişlerdir. İstanbul İli'nde '*Genişletilmiş Yenidoğan Tarama*' ile tandem-kütle spektrometrisi yöntemi kullanılarak HPA prevalansının 1: 1,500 ve PKU sıklığının ise 1: 6,500 olduğu gösterilmiştir (21). Akraba evliliğinin ve doğum sayısının yüksek olduğu Türkiye'de PKU görülme sıklığı fazladır.

2.4. Hiperfenilalaninemide Tanı Testleri

Guthrie ve Susi (22) tarafından 1963 yılında mikrobiyolojik yöntem olarak geliştirilen Guthrie testi ile topuktan alınan bir damla kandan PKU tanısı konulması mümkün olabilmektedir. Günümüzde yenidoğan tarama yöntemleri geliştirilerek PKU taramasında "Tandem Kütle Spektrometrisi" yöntemi tercih edilmektedir (23-26).

HPA vakalarında kan Phe seviyesi $>360 \mu\text{mol/L}$ olduğunda BH4 yükleme testinin yapılması önerilmektedir. Bu testin 24. saatinde, kan Phe seviyesinde başlangıca göre %30 ve üzeri düşüş halinde vaka '*BH4 yanıtı*' olarak değerlendirilmektedir. HPA vakalarının %1-2'sinde BH4 sentez ve döngüsünde bozukluk (*BH4 eksikliği*) bulunmaktadır (27, 28).

2.5. Fenilalanin

İnsanın beslenme ile aldığı ve vücudunda önemli rol oynayan amino asitler Tablo 1'de sınıflandırılmıştır. Bir besin; histidin, izolösin, lösin, lizin, metiyonin, Phe, treonin, triptofan ve valin olarak adlandırılan elzem amino asitlerin tamamını yapısında bulundurduğunda, insan vücudundaki besinsel proteinin (tam protein) biyolojik kalitesi anne sütü ve yumurta da olduğu gibi yüksektir (29-31).

Tablo 1: İnsan vücudunda önemli rol oynayan amino asitlerin elzem, koşullu elzem ve elzem olmayan olarak sınıflandırılması (32)

Elzem Amino Asitler	Koşullu Elzem Amino Asitler	Elzem Olmayan Amino Asitler
Histidin	Sistein	Alanin
İzolösin	Tirozin	Arjinin
Lösin		Aspartik asit
Lizin		Asparajin
Metiyonin		Glutamik asit
Fenilalanin		Glutamin
Treonin		Glisin
Triptofan		Prolin
Valin		Serin

Phe, moleküler ağırlığı 165.2, izoelektrik noktası 5.48 olan elzem ve aromatik bir amino asittir. 3-fenil-2-aminopropiyonik asitten oluşmaktadır. Hayvansal protein

kaynaklı yani amino asit örüntüsü ve elzem amino asit içeriği yüksek olan besinlerde Phe içeriği, bitkisel protein kaynaklı besinlere göre daha fazladır. Bu nedenle PKU'lu bireylerde, yüksek Phe içeriğinden dolayı hayvansal kaynaklı besinler yasaklanmaktadır. Phe, elzem bir amino asit olduğu için PKU hastalarının Phe toleransına göre mümkün olabilecek miktarda doğal protein beslenme tedavisinde verilebilmektedir (33).

2.6. Fenilalanin Toleransı

Phe toleransı, PKU'lu hastanın yaşına göre hedeflenen kan Phe düzeyini aşmayacak şekilde bir gün içerisinde doğal proteinlerden alabileceği en fazla Phe miktarı (mg/gün)'dir. Phe toleransı, günlük alınan Phe (mg)'in, vücut ağırlığına (kg) bölünmesiyle de hesaplanabilir (mg/kg/gün). Güttler (1), 1980 yılında PAH aktivitesine göre Phe toleransının değişebileceğini bildirmiştir. Phe toleransı; *Klasik PKU*'lu bireylerde <20 mg/kg/gün (250-350 mg/gün), *Hafif PKU*'da 20-50 mg/kg/gün (350-600 mg/gün), *Hafif HPA*'da ise >50 mg/kg/gün (>600 mg/gün) olarak bildirilmiştir. PAH enzim aktivitesindeki farklılık nedeniyle Phe toleransı bireysel değerlendirilmelidir (34, 35). BH4 tedavisi uygulanan PKU'lu hastalarda, herhangi bir olumsuz etki olmaksızın, Phe toleransı artarak daha az kısıtlı beslenme tedavisi uygulanmasına olanak sağlamıştır (36).

2.7. PKU'da Genotip-Fenotip İlişkisi

PKU'da metabolik ve klinik fenotip; PAH enzimini kodlayan mutasyonlardan etkilenmektedir (37-39). PAH proteini; düzenleyici, katalitik ve tetramerizasyon olmak üzere farklı fonksiyonlara sahip üç ayrı alandan oluşur (Şekil 4) (40). 13 ekzon ve bunların intronları (12 adet) mevcuttur (41). PKU otozomal resesif geçişlidir; PAH geninde iki alel birden mutasyona uğradığında ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyonlar, herhangi bir ekzonda, intronların bağlantı yerlerinde, promotor bölgede veya genin henüz tanımlanmamış diğer alanlarında da meydana gelebilir. Tek alelde PAH mutasyonuna sahip olan bireyler taşıyıcıdır ve PKU'nun biyokimyasal veya klinik özelliklerini göstermezler (3, 42, 43).

Birçok hasta (%76) *bileşik heterozigot* PAH geni mutasyonuna sahiptir. Mutasyona uğramış bir alel, mutasyona uğramış ikinci alel aktivitesini etkileyebilmektedir, bu durum sonucunda hastalığın seyrinde pozitif ya da negatif etkiler oluşabilmektedir (44-46). Tablo 2’de PAH geninde belirlenen mutasyonların sınıflaması ve görülme sıklığı gösterilmiştir.

Tablo 2: PAH geninde belirlenen mutasyonların sınıflaması ve görülme sıklığı (47)

Genetik Mekanizma	Mutasyonun Görülme Sıklığı (%)
Yanlış anlamalı	62
Delesyon (küçük baz dizi kaybı)	13
Kırılma hatası	11
Sessiz	6
Anlamsız	5
İnsersiyon (dizi arasına baz eklenmesi)	2
Büyük delesyon ve duplikasyonlar (ekzon veya tüm gen)	<1

PKU’nun fenotip sınıflamasının temelinde klinik ile metabolik fenotip arasında ilişki bulunmaktadır. Fenotip; beslenme tedavisine başlanmadan önceki kan Phe değerlerine göre *Hafif HPA*, *Hafif PKU* ve *Klasik PKU* olarak Tablo 3’te gösterildiği şekilde sınıflandırılmaktadır (3).

Tablo 3: Kan fenilalanin değerlerine göre ($\mu\text{mol/L}$ ve mg/dL cinsinden) Fenilketonüri sınıflaması (3)

Fenilketonüri sınıflaması	Kan değeri ($\mu\text{mol/L}$)	Kan değeri (mg/dL)
Hafif HPA	120-600 (360)	2-10 (6)
Hafif PKU	600 (360)-1200	10 (6)-20
Klasik PKU	>1200	>20

Hiperfenilalaninemi vakalarının yaklaşık %1-2'sinde kofaktör eksikliği görülmektedir. Phe'in Tyr'e hidroksilasyonunda PAH enziminin kofaktörü BH₄'dir. Bu kofaktörün sentez veya döngüsünde bozukluk sonucu *BH₄ eksikliği* gelişmektedir (3, 6).

PKU vakalarına tedaviye başlamadan önce yapılan 'BH₄ yükleme testi'nde kan Phe düzeyinde 24. saatte %30 ve üzerinde düşme gösteren vakalar *BH₄ yanıtı* olarak tanımlanmaktadır (28, 48).

2.8. p.A300S Mutasyonu

Nükleotit aberasyonu c.898C→T, protein varyantı p.Ala300Ser olan p.A300S mutasyonu, ekzon 11'de yer alır. Enzimin katalitik bölümüne etki eden fonksiyon kaybı yaratır. BIOPKU veri tabanında, *in vitro* PAH enzim aktivitesi %65, alelik fenotip değeri 9,1 olarak belirlenmiştir. Bu veri tabanına kayıtlı hastalar fenotipik olarak *Hafif PKU* (%16,67), *Hafif HPA* (%83,33) olarak bildirilmiştir. p.A300S mutasyonu bulunan vakaların %60'ı BH₄ yükleme testine yanıtı iken %40'ı kısmi yanıtı olarak bulunmuştur (11, 49).

‘‘İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı’’ izlemindeki çocuklarda 2010 yılında yayınlanan çalışmada, 588 HPA vakasında 88 farklı mutasyon tanımlanmıştır. En sık görülen mutasyonlar alel sıklığına göre sırasıyla IVS10-11G>A (%24,6), p.R261Q (%8,7), p.P281L (%8,4), p.L48S (%7,0), p.R408W (%6,4), p.A300S (%5,0), p.E390G (%4,1), IVS4+5G>T (%3,0) olarak tespit edilmiştir. BH₄ yanıtı ile ilişkili olan ve en yaygın görülen mutasyonlar arasında p.A300S (%31 PAH aktivitesine sahip, BH₄ yanıtı, *Hafif HPA* fenotipli) yer almaktadır (50).

2.9. p.E390G Mutasyonu

Nükleotit aberasyonu c.1169A→G, protein varyantı p.Glu390Gly olan p.E390G mutasyonu, ekzon 11'de yer alır. Enzimin katalitik bölümüne etki eden fonksiyon kaybı yaratır. BIOPKU veri tabanında, *in vitro* PAH enzim aktivitesi %62, alelik fenotip

değeri 7 olarak belirlenmiştir. Bu veri tabanına kayıtlı hastalar fenotipik olarak *Hafif PKU* (%21,05), *Hafif HPA* (%78,95) olarak bildirilmiştir. p.E390G mutasyonu bulunan vakaların %100'ü BH4 yükleme testine yanıtı olarak bulunmuştur (11, 49).

Dobrowolski ve ark. (50), Türk çocuklarında %4,1 oranında görülen p.E390G mutasyonunu BH4 yanıtılık ile ilişkili (%42,5 PAH aktivitesine sahip, BH4 yanıtı, *Hafif HPA* fenotipli) tanımlamışlardır.

2.10. Fenilketonüride Tedavi Yöntemleri

2.10.1. Fenilketonüride Tıbbi Beslenme Tedavisi

PKU vakalarının, tedavi gerektirmeyen *Hafif HPA* vakalarından ayırıcı tanısı yapılarak Phe'den kısıtlı beslenme tedavisine erken başlanması altın standarttır (51). Bir besinin Phe miktarı, içeriğindeki protein ile ilişkilidir. Bu hastalarda doğal protein kaynaklarından (et, süt, yumurta, kuru baklagiller vb.) kısıtlı, Phe içermeyen, Tyr'den zengin tıbbi amino asit karışımlar ile günlük protein ihtiyacının tamamlanacağı bir beslenme tedavisi uygulanmakta ve tüketilen Phe belirli sınırlarda tutulmaktadır. Yüksek miktarda Phe içeren besinler yumurta, et, süt, kuru baklagiller ve kuru yemişler, orta düzeyde Phe içeren besinler ise tahıllardır. Sebze ve meyvelerin Phe içeriği düşük olarak kabul edilmektedir. Buna yönelik Phe değişim tablosu kullanılmakta ve günlük tüketilebilecek olan Phe miktarına göre besinler kendi aralarında değiştirilerek tüketilebilmektedir (6, 52-54). PKU vakalarında kullanılan Phe ve protein miktarı belirtilen besin değişim listesi Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Fenilketonürde besin değişimleri (55)

Besin Adı	Miktarı (g)	Fenilalanin Miktarı (mg)	Protein Miktarı (g)
MEYVELER			
Karpuz	320 g	30	0,8
Elma	280 g	30	0,8
Ayva	250 g	30	0,8
Armut	215 g	30	0,8
Ananas	170 g	30	0,8
Kavun	135 g	30	0,8
Şeftali	130 g	30	0,8
Kayısı	125 g	30	0,8
Greyfurt	115 g	30	0,8
Çilek	110 g	30	0,8
Nar	100 g	30	0,8
Mandalina, vişne, incir	95 g	30	0,8
Kiraz	90 g	30	0,8
Portakal	80 g	30	0,8
Muz	60 g	30	0,8
Portakal suyu (hazır veya taze sıkılmış)	105 cc	30	0,9
Kuş üzümü	85 g	30	1
Kuru üzüm	60 g	30	1
SEBZELER			
Salatalık	215 g	30	0,8
Domates	150 g	30	0,8
Bal kabağı	120 g	30	0,8
Havuç	90 g	30	0,8
Patlıcan, pancar	80 g	30	0,8
Biber (sivri, dolma)	75 g	30	0,8
Kıvırcık salata, beyaz lahana	60 g	30	0,8
Kabak, karnabahar, kereviz (yumrusu), kuşkonmaz, taze fasulye	45 g	30	0,8
Bamya, brokoli	35 g	30	0,8
Ebegümeci, semizotu, domates salçası	30 g	30	0,8
Enginar, ıspanak	25 g	30	0,8
Bezelye, maydanoz, taze mısır	15 g	30	0,8
EKMEK (UNLU BESİN) DEĞİŞİMİ			
Patates	35 g	30	0,6
Pirinç	10 g	30	0,6

Phe esansiyel bir amino asit olduğundan, hastanın tolere edebildiği Phe miktarına göre doğal protein tüketimi sağlanmalıdır. Klasik PKU'lu süt çocukları günde 200 mg Phe'i tolere edebilirken yaş büyüdükçe bu miktar 600 mg/gün'e kadar yükselebilmektedir. Kan Phe düzeyi ile birlikte Tyr seviyesi de kontrol edilerek, düşüklük gözlemlendiğinde desteklenmelidir (56, 57). Yaşa göre normal tartı alımı ve boy uzunluğu makro-besin öğelerinin yeterli alımının göstergeleridir (58, 59).

Yaşam boyu beslenme tedavisinin amaçları;

- Kan Phe miktarı yaşa göre önerilen aralıkta olacak şekilde makro- ve mikro-besin ögesi alımını sağlamak,
- Optimal büyüme ve nörokognitif gelişmeyi desteklemek,
- Hastanın diyeti kabul etmesi için tat ve çeşitlilik açısından yeterlilik oluşturmak,
- Değişim listeleri ile diyetle çeşitliliği oluşturmak,
- Hastanın gereksinimlerini karşılamak ve aç kalmasını önlemek,
- Katabolik süreçlerde beslenme tedavisinde değişiklik sağlamak,
- Özellikle bebeklik ve çocukluk dönemleri başta olmak üzere ailenin beslenme eğitimlerini düzenlemek,
- Ergenlik ve yetişkinlikte sağlığı sürdürebilmek,
- Gebelik öncesi Hafif HPA ve PKU'lu kadınların gestasyonal süreç eğitimi ve bilinçlendirilmesi ile sağlıklı bebeği dünyaya kazandırmaktır.

PKU hastalarının izleminde; PAH eksikliğinin patofizyolojisi ve tedavide beslenmenin rolünün bilgisine sahip olarak tedavi yeniliklerine açık olunmalıdır. Doğal protein kaynaklarının kısıtlanması sebebiyle PKU hastalarının beslenme tedavisinde; *düşük proteinli besinler* (özel olarak hazırlanmış süt, un, ekmek, makarna, şehriye, pirinç, irmik, kurabiye, bisküvi, çikolata vb) ve protein gereksiniminin karşılanmasında büyük rolü olan *Phe içermeyen, Tyr'den zengin tıbbi amino asit karışımları* önemlidir. Enerji kaynağı olarak sağlıklı yağ ve karbonhidratlar seçilmelidir. BH4'e yanıtı hastalarda beslenme tedavisi yanı sıra farmakoterapi tedavisi de etkili olmaktadır (6, 60, 61).

Tablo 5'te farklı ülkelerde yaşa göre hedeflenen kan Phe düzeyleri bildirilmiştir (62, 63).

Tablo 5: Farklı ülkelerde takip edilen Fenilketonüri hastalarında yaşa göre hedeflenen kan fenilalanin değerleri (62)

Yaş	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	İngiltere	Almanya	Amerika Birleşik Devletleri
0-4	60-360 $\mu\text{mol/L}$	120-360 $\mu\text{mol/L}$	40-240 $\mu\text{mol/L}$	120-360 $\mu\text{mol/L}$
5-10	60-360 $\mu\text{mol/L}$	120-480 $\mu\text{mol/L}$	40-240 $\mu\text{mol/L}$	120-360 $\mu\text{mol/L}$
11-12	60-600 $\mu\text{mol/L}$	120-700 $\mu\text{mol/L}$	40-900 $\mu\text{mol/L}$	120-360 $\mu\text{mol/L}$
13-15	60-600 $\mu\text{mol/L}$	120-700 $\mu\text{mol/L}$	40-1200 $\mu\text{mol/L}$	120-360 $\mu\text{mol/L}$
> 15	60-900 $\mu\text{mol/L}$	120-700 $\mu\text{mol/L}$	40-1200 $\mu\text{mol/L}$	120-360 $\mu\text{mol/L}$

PKU'lu hastalara yeterli miktarda besin ögesi, yaşa göre değişen besin gereksinimleriyle sağlanabilir (59). PKU hastalarında önerilen günlük Phe, Tyr ve protein miktarı Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Fenilketonüri hastalarında önerilen günlük fenilalanin, tirozin ve protein alımları (59, 60)

Yaş	Fenilalanin (mg/gün)	Tirozin (mg/gün)	Protein
< 3 ay	130-430	1100-1300	3-3,5 g/kg
3-5 ay	135-400	1400-2100	3-3,5 g/kg
6-8 ay	145-370	2500-3000	2,5-3 g/kg
9-11 ay	135-330	2500-3000	2,5-3 g/kg
1-3 yaş	200-320	2800-3500	≥ 30 g/gün
4-7 yaş	200-400	3200-4000	≥ 40 g/gün
7-11 yaş	220-500	4000-5000	≥ 50 g/gün
11-19 yaş	220-1000	5200-6500	≥ 65 g/gün
Yetişkin	220-1000	5600-7000	≥ 70 g/gün
Gebelik/Laktasyon			
1. Trimester	265-770	6000-7600	≥ 70 g/gün
2. Trimester	400-1650	6000-7600	≥ 70 g/gün
3. Trimester	700-2275	6000-7600	≥ 70 g/gün
Laktasyon	700-2275	6000-7600	≥ 70 g/gün

2.10.1.1. Enerji

PKU'lu çocukların optimal büyüme ve gelişmesini sağlamak, doku yıkımını engellemek için yeterli enerji verilmelidir. Bunun için sağlıklı yağlar ve karbonhidratlar enerji kaynağı olarak kullanılmalıdır. Düşük protein içerikli un, nişasta, yumurta-, et ikame ürünleri kullanılarak tarifler geliştirilebilir. Protein ve Phe içeriği düşük, enerji içeriği yüksek özel ürünler kullanılabilir. Enerji, şişmanlığa yol açacak kadar gereksinimden daha fazla verilmemelidir. Ağırlık kaybı istenen çocukların katabolizmaya girmesi önlenerek kan Phe seviyesinin yükselmesi önlenmelidir. PKU'lu çocukların istirahat sırasında enerji ihtiyacı, sağlıklı çocuklardan farklı değildir (59, 64).

2.10.1.2. Protein

İnsan vücudunun yaşayan en küçük parçası olan hücrelerde en fazla bulunan makro-besin ögesi proteinlerdir (32). Saç, deri, tırnak, kemikler, organlar ve kasın başlıca bileşeni olduğu gibi metabolik tepkimeleri katalizleyen enzimler, hormonlar, antikorlar ile vücudumuzda ortak yaşadığımız mikrobiyotanın yapısının önemli kısmını proteinler oluşturmaktadır. Proteinlerin yapı taşları olan amino asitler, katekolaminler gibi nörotransmitterlerin öncü maddesidir (31, 65).

PKU'lu çocuklarda yaşamın ilk yıllarında protein alımının düşük olmamasına dikkat edilmeli, büyüme geriliğinin gelişmesi önlenmelidir. Kan Phe düzeyinin yaşa göre hedeflenen sınırları geçmesini önleyecek kadar doğal protein kaynakları ile Phe içermeyen tıbbi amino asit formülleri birlikte verilerek toplam protein miktarı yaşa göre RDA değerine ulaşmalıdır (66, 67).

2.10.1.3. Düşük Proteinli Özel Ürünler

PKU ve diğer protein metabolizması bozukluğu olan çocuklarda beslenmeyi çeşitlendirmek, alınan enerjiyi önerilen seviyeye ulaştırmak amacıyla piyasada düşük proteinli özel ürünler yer almaktadır (düşük proteinli ekmekek, makarna, şehriye, çikolata, süt gibi). Yanı sıra beslenmede yer verilemeyen özellikle hayvansal kaynaklı besinler yerine geçebilecek ikame ürünler bulunmaktadır. Yumurta ikamesi, et ikamesi gibi. Bu

ürünlerin içeriğinde amino asit ve protein kısıtlanmış olup, enerjiden zenginleştirilmiştir (6).

2.10.1.4. Anne Sütü

PKU'lu çocuklar için anne sütü yasaklı besinler arasında yer almamaktadır. Düzenli takip ve gerekli eğitimler sağlanarak, bu bebeklere serbest anne sütü verilmesi desteklenmektedir. Sütçocuğu formulaları ve inek sütü ile karşılaştırıldığında, anne sütü daha düşük miktarda Phe içermektedir. Çocukların kan Phe değerleri yaşa göre normal aralıkta olduğu sürece, kan Phe düzeyi kontrol edilerek PKU'lu bebekler emzirilebilmektedir (56).

2.10.1.5. Karbonhidrat

Sebze ve meyve gibi besinler ile düşük proteinli undan hazırlanan ekmek, kek, pasta, bisküvi, kraker gibi ürünler, şeker ve nişasta PKU'lu çocukların enerji ihtiyacının karşılanmasında büyük paya sahiptir. PKU hastalarının karbonhidrat tercihi ve kalitesi, sağlıklı beslenme açısından önemlidir (51, 68).

2.10.1.6. Yağ

Yağlar, esansiyel yağ asitleri ve kolesterolün insan vücudunda bazı önemli görevleri bulunmaktadır:

- Diğer makro-besin ögeleri (karbonhidrat ve proteinler) 4 kkal/g enerji sağlarken, yağın 1 gram tüketimiyle 9 kkal enerji alınmış olur. Yoğun enerji kaynağıdır.
- Yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K vitaminleri ve karotenoidler) emilimi için uygun ortam yağ tüketimi ile oluşmaktadır.
- Çoklu doymamış yağ asitleri hücre membranının ve sinir hücrelerindeki miyelinlerin ve retinanın yapısal elemanıdır.
- Esansiyel yağ asitleri olan linoleik asit ve alfa-linolenik asit epitel hücrelerinin işlevi için gereklidir.

- Bu esansiyel yağ asitleri eikosenoidlerin, eikosapentenoik asit, dokosaheksoenoik asidin prekürsörüdür. Genlerin düzenlenmesinde görev almaktadırlar.

- Kolesterol ise hücre membranı, steroid hormonları, safra asidi biyosentezi için esansiyeldir.

PKU'lu hastalar sağlıklı bireyler kadar yağ tüketebilir, diyetle yağ kısıtlamasına gerek yoktur. Günlük enerji ihtiyacının büyük kısmını karbonhidrat ve yağlar karşılayacaktır. Protein içerikli besinlerin diyetle kısıtlanmasından dolayı, çoğu hayvansal yağ kaynakları ve kolesterolün yetersiz alınması muhtemel iken, çoklu ve tekli doymamış yağ asitleri kaynaklarına daha fazla eğilim gösterilmektedir. PKU hastalarının diyetinde yağ, linoleik asit içeriği şaşırtıcı şekilde düşük kalmaktadır (69). Demirdas ve ark. (70), 59 PKU'lu bireyle yaptıkları çalışmada katılımcıların %58'inin (n=34) günlük yağ alımının, toplam enerjinin %20'sinin altında kaldığı belirlenmiştir.

Rose ve ark. (71) tarafından yapılan çalışmada, yağ ve Phe içermeyen tıbbi formula ile protein desteği alan PKU'lu hastalar kontrol grubunu (n=19), yağ eklenmiş Phe içermeyen protein desteği alan PKU'lu hastalar ise deney grubunu (n=24) oluşturmaktadır. Kontrol grubu istatistiksel anlamı olarak esansiyel yağ asitleri, alfa-linolenik asit ve yağ alımı daha düşük olduğunu göstermişlerdir. PKU hastalarında, yağ eklenmiş tıbbi amino asit karışımlarının kullanımının önemini göstermişlerdir.

2.10.1.7. Mikro-Besin Öğeleri

PKU'da yasaklanan hayvansal kaynaklı protein içeren besinler yapısında birçok mikro-besin ögesini bulundurmaktadır. Tıbbi PKU amino asit karışımları, yeterli ve düzenli tüketildiğinde, mikro-besin ögesi gereksiniminin karşılanmasına destek olmaktadır. Beslenme tedavisinde, doğal protein kaynakları (bitkisel kaynaklı) mikro-besin ögesi ihtiyacının karşılanmasında rol oynamaktadır (72). B12 vitamini, demir, selenyum ve çinko minerallerinin plazma düzeyleri bazı araştırmalarda PKU'lu çocuklarda düşük bulunduğundan, bu mikro-besin öğelerinin sağlandığından emin olunmalıdır. Gereğinde destek tedavi ile gereksinim karşılanmalıdır (59).

2.10.2. Fenilketonürde Alternatif Tedavi Yöntemleri

2.10.2.1. Sapropterin (BH4) Tedavisi

PAH genindeki bazı mutasyonlar BH4'e yanıtı fenotip göstermektedir. Bu durumda farmakolojik olarak BH4 desteği ile PAH enzim aktivitesinde artış olmakta ve kan Phe düzeyi düşmektedir. Ancak sapropterin tedavisi uygulanacak hastalarda, BH4 yanıtılılığının yanı sıra tedavinin maliyeti, izlem sıklığı, hastanın/ebeveynin besin tüketim kaydı tutmaya istekliliği de göz önünde bulundurulmalıdır (3, 28, 73).

2.10.2.2. Glikomakropeptitler (GMP)

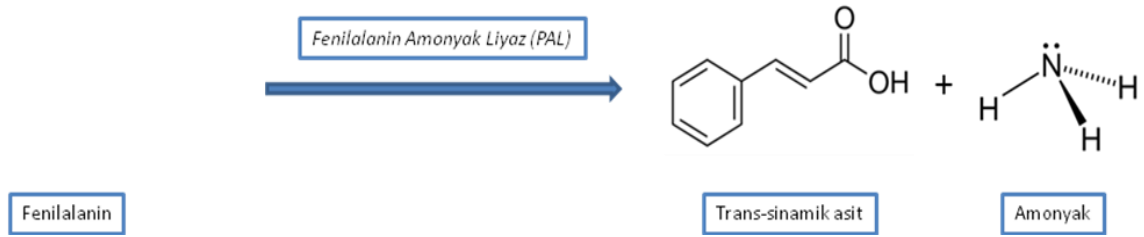
GMP, bir takım esansiyel amino asitlerden zengin olup Phe, Tyr ve triptofan içermeyen peynir altı suyundan elde edilmektedir. Bazı hastalar bu desteğin tadını beğendiğinden, diyetle çeşitliliği ve doygunluğu artırdığından, yaşam kalitesinin yükseltmesinden dolayı tercih edebilmektedir. Üretilirken Phe'den tamamen ayrıştığından emin olunmalı ve diğer aromatik amino asitlerin takviyesi yapılmalıdır, böylece beslenme tedavisine destek olabilir (3, 74).

2.10.2.3. Büyük Nötral Amino Asitler (LNAA)

Amino asitlerin kan-beyin seddini geçebilmesi için taşıyıcı proteine ihtiyaç vardır. Büyük nötral amino asitler ve katyonik amino asitler (fenilalanin, tirozin, triptofan, metiyonin, izolöysin, treonin, valin, löysin, histidin, lizin, arjinin) ortak protein ile taşındığından dolayı kan-beyin seddini aşarken birbirleriyle rekabet etmektedir. Bu yüzden Phe içerikli yiyecekler ile Phe hariç diğer büyük nötral amino asitleri içeren tablet birlikte alındığında, Phe'in beyne taşınması bir miktar engellenerek beyin olumsuz etkilenmesinin önlenileceği ileri sürülmektedir (3, 75).

2.10.2.4. Fenilalanin Amonyak Liyaz (PAL)

PAL enzimi, Phe'i trans-sinamik asit ve amonyağa dönüştürmektedir. Enzim kullanımı ile kan Phe düzeylerinde iyileşme sağlanabileceğine ilişkin çalışmalar mevcuttur (Şekil 5) (3).



Şekil 5. Fenilalanin amino asidinin fenilalanin amonyak liyaz ile enzimatik dönüşümü

2.10.2.5. Gen Tedavisi

Prensip olarak, etkilenen enzimin işlevinin restorasyonu gen tedavisi yaklaşımıyla başarılabılır. PKU'da gen tedavisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (3).

PKU'da beslenme tedavisine bir alternatif olarak öne sürülen somatik gen tedavisi, fonksiyonel rekombinant PAH geninin karaciğere aktarılmasıdır (76).

PKU'lu fareler üzerinde yapılan çalışmalarında, adenoviral vektörlerle hepatik gen tedavisi üzerine ilerleme kaydedilmiştir (77, 78). PKU'lu insan hepatositlerinde ise adenoviral vektörler ile başarılı bir gen tedavisi sağlanılmamışsa da lentiviral vektörler gibi diğer vektörlerin kullanımının daha iyi sonuçlar gösterebileceğine inanılmaktadır (79).

2.11. PKU'da İzlem

Çocuk metabolizma hastalıkları üzerine uzmanlığını yapmış doktor ve bu alanda tecrübeli diyetisyen ile pedagog, psikolog, hemşire, sosyal hizmet uzmanı gibi sağlık personelinin desteği ile aile ve hastaların PKU tedavisi ve izlemi konusunda sürekli eğitimi önemlidir (56). Beslenme tedavisi alan vakaların yaş aralığına göre izlem kriterleri Tablo 7'de gösterilmiştir (60).

Tablo 7: Beslenme tedavisi alan fenilketonüri hastalarının izlemi (60)

	Bebeklik Dönemi	Çocuk ve Ergenlik Dönemi		Erişkin Dönemi	Gebelik ve Doğum Sonrası Dönem	
	0-1 Yaş	1-7 Yaş	8-18 Yaş	Yetişkinlik	Gebelik	Doğum Sonrası
Klinik değerlendirme						
Beslenme vizitleri (besin tüketim kaydı ile değerlendirme, beslenme eğitimi)	Haftalık- aylık	Aylık-6 ayda bir	6-12 ayda bir	6-12 ayda bir	Aylık- her trimester	Doğumun 6. haftasında sonra her 6 ayda bir
Antropometrik değerlendirme (vücut ağırlığı, boy uzunluğu, beden kitle indeksi)	Her vizitte (baş çevresi ölçümü dahil)	Her vizitte (36. aya kadar baş çevresi ölçümü dahil)	Her vizitte	Her vizitte	Her vizitte	Her vizitte
Kan değerlerine göre beslenme tedavisinin düzenlenmesi, danışmanlık)	Haftada 2 kez-haftalık	Haftalık- aylık	Haftalık- aylık	Aylık	Haftada 2 kez- haftalık	Haftalık- aylık
Biyokimyasal değerlendirme (rutin)						
Fenilalanin (Kuru kann, plazma ya da serum)	Haftada 2 kez-haftalık	Haftalık- aylık	Haftalık- aylık	Aylık	Haftada 2 kez- haftalık	Haftalık- aylık
Tirozin (Kuru kann, plazma ya da serum)	Haftada 2 kez-haftalık	Haftalık- aylık	Haftalık- aylık	Aylık	Haftada 2 kez- haftalık	Haftalık- aylık
Plazma amino asitleri	Aylık-3 ayda bir	Her vizitte	Her vizitte	Her vizitte	Haftalık-aylık	Her vizitte
Prealbümin	6-12 ayda bir	6-12 ayda bir	6-12 ayda bir	6-12 ayda bir	Aylık-her trimester	Yıllık
Albümin/total protein	6-12 ayda bir	6-12 ayda bir	6-12 ayda bir	6-12 ayda bir	Her trimester	Yıllık
Tam kan sayımı	Yıllık	Yıllık	Yıllık	Yıllık	Her trimester	Yıllık
Feritin	Yıllık	Yıllık	Yıllık	Yıllık	Her trimester	Yıllık
D Vitamini (25- OH)	Yıllık	Yıllık	Yıllık	Yıllık	Her trimester	Yıllık
Biyokimyasal değerlendirme (duruma bağlı olarak)						
Kapsamlı metabolik panel (B12, B6 vitamini, eritrosit folat, A vitamini, Çinko, Bakır, Selenyum, esansiyel yağ asitleri)	Gerektiğinde	Gerektiğinde	Gerektiğinde	Gerektiğinde	İlk vizitte, sonra gerektiğinde	Doğum sonrasında 1 kez
Radyolojik değerlendirme						
DXA	Uygun değil	Uygun değil	8 yaştan sonra her 3-5 yılda bir	5 yılda bir	Uygun değil	Uygun değil

2.12. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Bir bireyin günlük makro- ve mikro-besin ögeleri alımı gereksinimi kadar olmalıdır. Gereksinimden az tüketilmesi malnütrisyon, fazla tüketilmesi ise obezite riskini artırmaktadır. Gereksinimin ne kadar karşılandığının tespiti için "Besin Tüketim Kaydı (BTK)", "Besin Tüketim Sıklığı", antropometrik ölçümler, biyokimyasal ve biyofizik testler gibi çeşitli beslenme durumu saptama yöntemleri kullanılmaktadır. PKU'lu çocuklarda en etkili tedavi yöntemi olan beslenme tedavisi ile optimal büyüme ve gelişmeyi sağlamak temel hedeflerden birisidir. Bu hedefe ulaşmak için beslenme durumu değerlendirilmeli ve gerekli durumlarda müdahale yapılmalıdır (80).

BTK, geriye dönük veya günlük yenilenin doğrudan not edilmesi şeklinde tutulabilmektedir. BTK'nın 24 saatlik, ideal olarak biri hafta sonu ve ikisi hafta içi olmak üzere 3 günlük kaydedilmesi daha değerlidir (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

‘Fenilketonüri (PKU)’de genotip/fenotip ilişkisi: A300S ve E390G mutasyonları olan hastaların fenilalanin (Phe) toleransı’ konulu, kesitsel nitelikteki bu tez çalışması; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği’nde Kasım 2018-Mart 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Kesitsel nitelikteki bu çalışmaya; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği’nde ayaktan tedavi gören PKU ve hafif hiperfenilalaninemi (*Hafif HPA*) tanılı, fenilalanin hidrosilaz (PAH) geninde p.A300S (n=47) ya da p.E390G (n=38) mutasyonu bulunan vakalar (sırasıyla, 59 ve 47 alel) yaş ayrımı gözetilmeksizin alınmıştır. Çalışma grubunu 77 ailede 84 vaka oluşturmuştur. p.A300S ve p.E390G mutasyonlarını bileşik heterozigot olarak taşıyan bir vaka, her iki mutasyon grubunda değerlendirilmiştir.

Vakaların ilk ve son tanıları, tanı yaşı, tanıdaki biyokimyasal veriler ve BH4 yükleme testi yanıtları, akrabalık durumu, anne-baba memleketi, ailede benzer durum, anne sütü alımı, tamamlayıcı beslenme uygulamaları ile son kontrolde üç günlük (ikisi hafta içi, biri hafta sonu) Besin Tüketim Kaydı (BTK) verileri ve antropometrik ölçümleri kaydedilmiştir. BTK verileri BeBis (Beslenme Bilgi Sistemi) programının 7.2 versiyonu ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme ile günlük alınan enerji (kcal/gün), toplam protein (gr/gün), doğal protein kaynaklarından ve PKU tıbbi formuladan sağlanan protein miktarları (gr/gün), karbonhidrat (gr/gün), yağ (gr/gün) ve Phe (mg/gün ve mg/kg/gün) alım miktarları hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kuralları. Katılım konusunda gönüllü olan, bilinen ek hastalığı ve BH4 eksikliği olmayan ve maternal HPA veya PKU çocuğu olmayan vakalar araştırmaya alınmıştır. Katılımcıların yaş grubu ve cinsiyete göre sınıflaması Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Katılımcıların yaş aralıkları ve cinsiyete göre sınıflaması

Yaş Grubu	Kız	Erkek	Toplam
Çocuk yaş grubu	14	17	31
18 yaş üstü	22	32	54
Toplam	36	49	85

3.2. Araştırmanın Genel Planı

3.2.1. Bilgi Formu

Vakaların Değerlendirilmesi. Demografik Bilgiler. Çalışmaya alınan vakaların *kişisel ve demografik bilgilerinin* yanı sıra hastalıkla ilgili bilgileri araştırılmıştır. Miadı, akraba evliliği, anne ve baba memleketi (yakın köyden olma durumu) ve ailede benzer durum sorgulanmıştır.

İlk Tanı, Klinik Fenotip ve Genotip Özellikleri, Tetrahidrobiopterin (BH4) Yanıtlılık Durumu. PKU tanısının incelenmesi için *tanı yaşı, ilk ve son tanıda hastalığın klinik tipi* araştırılmıştır. PKU’da metabolik kontrolün göstergesi olarak hasta dosyasından *kuru kan Phe değerleri* kaydedilmiştir. İlk tanı kan Phe düzeyine göre; 120-600 $\mu\text{mol/L}$ olan vakalar tedavi gerektirmeyen *Hafif HPA*, 600-1200 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalar *Hafif PKU* ve 1200 $\mu\text{mol/L}$ üzeri olan hastalar *Klasik PKU* olarak sınıflandırılmıştır. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı’nın PKU hastalarının izleminde hedeflediği kan Phe değerlerine (Tablo 9) göre vakalar değerlendirilmiştir. İzlemde klinik fenotipi değişen vakalar kaydedilmiştir.

Tablo 9: Takip edilen fenilketonüri hastalarında yaşa göre hedeflenen kan fenilalanin değerleri

Yaş	Hedeflenen Kan Fenilalanin Değerleri
< 10 yaş	60-360 $\mu\text{mol/L}$
10-15 yaş	60-600 $\mu\text{mol/L}$
> 15 yaş	60-900 $\mu\text{mol/L}$

Yenidoğan tarama sonrası ilk tanıda kan Phe düzeyi 360 μ mol/L ve üzerinde olan HPA vakalarında uygulanan *BH4 yükleme testi*nde (20 mg/kg/tek doz) başlangıca göre 24. saatte kan Phe düzeyinde düşüş yüzdesi ile *BH4'e yanıtılık durumu* değerlendirilmiştir. Bazal kan Phe düzeyine göre %30 ve üzeri düşüş olan vakalar *BH4 yanıtılı* olarak kabul edilmiştir.

Beslenme öyküsünde; düşük Phe içerikli PKU beslenme tedavisi incelenmiş, anne sütünü tek başına alma süresi, anne sütünden kesilme zamanı ve tamamlayıcı beslenmeye başlama ayı sorgulanmıştır.

3.2.2. Besin Tedavisinin ve Fenilalanin Toleransının İncelenmesi

Phe toleransının yaşam boyu incelenmesi için vaka dosyalarından; BTK'nın değerlendirildiği günlerde kan Phe değeri yaşa göre hedeflenen düzeyde ise bu veriler seçilerek 12-24 ay arası 2 BTK, 24 aydan sonra her yıl bir BTK araştırılmıştır. Phe toleransının değerlendirilmesi için, serbest anne sütü alımının vakaların büyük çoğunluğunu oluşturması nedeniyle ilk 12 ay BTK verileri çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca 12-24 aylıkken serbest anne sütü alan vakaların BTK değerleri incelenmemiştir.

BTK'larından, vakaların günlük aldığı enerji (kcal/gün), enerjinin karbonhidrattan ve yağdan gelen oranı (%), doğal protein kaynaklarından ve PKU'ya özel tıbbi formuladan sağlanan protein miktarı (gr/gün) ayrı ayrı değerlendirilerek toplam protein alımı (gr/gün) ve Phe (mg/gün) miktarı hesaplanmıştır. Hesaplanan Phe miktarı ile vakaların Phe toleransı (mg/gün ve mg/kg/gün olarak) yaşam boyu değişimi belirlenmiştir.

Vakaların BTK'ları değerlendirilirken kullanılan BEBİS 7.2 programı ile günlük Phe alımı (mg/gün) ve böylece Phe toleransı (mg/gün ve mg/kg/gün olarak) hesaplanmıştır. Analizi "BEBİS 7.2 programında" yapılan besinlerin Phe içeriği "USDA Food Composition" veri tabanı ile karşılaştırılmıştır. BEBİS programında "USDA Food Composition" veri tabanından farklı Phe içeriği belirlenen besinler "USDA" temel alınarak değerlendirilmiştir (55).

Rutin olarak sabah açlıkta alınan *kuru kan Phe ve Tyr değerleri*, *Phe/Tyr oranı*, bu değerlerden hesaplanmıştır. PKU izleminde beslenme tedavisi sırasında kantitatif Phe düzeyleri yaşa uygun hedeflenen sınırlarda kalan hastaların, aldıkları doğal proteinden *Phe toleransları (mg/gün ve mg/kg/gün)* hesaplanmıştır.

3.3. Vakaların Son Durum Değerlendirmesi

Son değerlendirmede ise vakalar çağrılarak *kronolojik yaşı*, *vücut ağırlığı*, *boy uzunluğu* kaydedilmiştir.

Vücut tartısı ölçümü; ağırlık yapacak herhangi bir giysi, ayakkabı olmaksızın iç çamaşırları üzerindeyken, ayakta durur pozisyonda ilgili poliklinikte rutin olarak yapılmıştır. Kullanılan tartı aleti kalibre, 10 gr'a hassas olup sert ve düz zemindedir. *Boy uzunluğu* ölçümü; ayaktayken boy ölçere baş, omuzlar, sırt ve topuklar temas halinde stadiometre ile ölçülmektedir (82).

Güncel Phe toleransı değerlendirilmesi için 3 günlük (ikisi hafta içi, biri hafta sonu) BTK alınmış ve bu süreçte alınan kan Phe düzeylerinin yaşa göre hedeflenen düzeylerde olması şartı aranmıştır. Güncel BTK'larından, vakaların günlük aldığı enerji (kcal/gün), enerjinin karbonhidrattan ve yağdan gelen oranı (%), doğal protein kaynaklarından ve PKU'ya özel tıbbi formüladan sağlanan protein miktarı (gr/gün) ayrı ayrı değerlendirilerek toplam protein alımı (gr/gün) ve Phe (mg/gün) miktarı hesaplanmıştır. Hesaplanan Phe miktarı ile vakaların Phe toleransı güncel ve yaşam boyu değişimi belirlenmiştir.

Vakaların BTK'ları değerlendirilirken kullanılan BEBİS 7.2 programı ile günlük Phe alımı (mg/gün) ve böylece Phe toleransı (mg/gün ve mg/kg/gün olarak) hesaplanmıştır. Analizi "BEBİS 7.2 programında" yapılan besinlerin Phe içeriği "USDA Food Composition" veri tabanı ile karşılaştırılmıştır. BEBİS programında "USDA Food Composition" veri tabanından farklı Phe içeriği belirlenen besinler "USDA" temel alınarak değerlendirilmiştir.

Alınan 3 günlük BTK'nın ertesi günü sabahında vakaların verdikleri kan örneklerinden *kuru kan Phe ve Tyr değerleri ile Phe/Tyr oranı* kaydedilmiştir. Kan değerleri yaşına göre istenen sınırlar içerisinde olanların BTK'ları değerlendirilmiştir (Tablo 9).

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler, "IBM SPSS 'Statistical Package for the Social Sciences' 22 paket programı" ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Çalışma verileri, tanımlayıcı nitelikteki yöntemler (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) ile incelenmiştir. Nicel verilerin normal dağılım gösterme durumu "*Shapiro-Wilk Testi*", "*Kolmogorov Smirnov Testi*" ve "*Grafiksel İncelemeler*" kullanılarak belirlenmiştir. Normal dağılım göstermeyen nicel verilerin ikili grup karşılaştırmalarında "*Mann Whitney U Testi*" ve ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise "*Kruskal-Wallis Testi*"nden yararlanılmıştır. "İlk ve son tanı arasındaki ilişki '*Related-Samples Marginal Homogeneity Test*' ile değerlendirilmiştir. 'Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise "*Fisher-Freeman-Halton Testi*" uygulanmıştır. Verilerin anlamlı olma durumu en az " $p < 0,05$ " düzeyinde değerlendirilmiştir.

Etik kurul değerlendirmesi. Bu çalışma "İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" tarafından 09.11.2018 tarihinde onaylandı (Dosya No: 2018/1495).

4. BULGULAR

‘Fenilketonüri (PKU)’de genotip/fenotip ilişkisi: A300S ve E390G mutasyonları olan hastaların fenilalanin (Phe) toleransı’ konulu bu tez çalışmasına; ‘‘İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği’’nde ayaktan tedavi gören PKU ve hafif hiperfenilalaninemi (*Hafif HPA*) tanılı, fenilalanin hidroksilaz (PAH) geninde p.A300S (n=47) ya da p.E390G (n=38) (sırasıyla, 59 ve 47 alel) mutasyonu bulunan vakalar yaş ayrımı gözetilmeksizin alınmıştır. Çalışma grubunu 77 ailede 84 vaka oluşturmuştur. p.A300S ve p.E390G mutasyonlarını bileşik heterozigot olarak taşıyan bir vaka, her iki mutasyon grubunda değerlendirilmiştir.

p.E390G mutasyonu homozigotluğu olan 9 vaka (%23,7) 9 ailede, bileşik heterozigotluğu olan 29 vaka (%77,3) 28 ailede bulunmaktadır. Bu vakaların ilk klinik tanıya göre fenotipleri; *Hafif HPA* %92,1 (n=35) ve *Hafif PKU* %7,9 (n=3) oranındadır. *Klasik PKU* vakası belirlenmemiştir.

p.A300S mutasyonu homozigotluğu olan 12 vaka (%25,5) 10 ailede, bileşik heterozigotluğu olan 35 vaka (%74,5) 31 ailede bulunmaktadır. Bu vakaların ilk klinik tanıya göre fenotipleri; *Hafif HPA* %76,6 (n=36), *Hafif PKU* %10,6 (n=5) ve *Klasik PKU* %12,8 (n=6) oranındadır.

4.1. Demografik Veriler

Yaş ve cinsiyet. p.E390G ve p.A300S mutasyonu bulunan vakaların **güncel yaş** (yıl) ve **cinsiyet** bilgisi Tablo 10’da gösterilmiştir. Vakaların 49’u erkek, 35’i kızdır. 18 yaş altı 31, 18 yaş üstü ise 53 vaka bulunmaktadır (Tablo 8).

Tanı yaşı. **p.E390G** mutasyonu homozigot bulunan vakaların (n=9) tanı yaşı $3,54 \pm 7,69$ aydır. p.E390G mutasyonu bileşik heterozigot olarak bulunan vakaların (n=29) tanı yaşı $1,13 \pm 1,11$ aydır. **p.A300S** mutasyonu homozigot bulunan vakaların (n=12) tanı yaşı $1,31 \pm 1,3$ aydır. p.A300S mutasyonu bileşik heterozigot olarak bulunan vakaların (n=35) tanı yaşı $2,09 \pm 2,2$ aydır (Tablo 10).

Akrabalık durumu. Ebeveynlerde akrabalık durumu ve derecesi Tablo 10'da bildirilmiştir. **p.E390G** mutasyonunu taşıyan vakaların (36 ailede 37 vaka) ebeveynleri arasındaki akrabalık oranı %25'dir. Akrabalık durumu bir vakanın bakım evi çocuğu olmasından dolayı 36 ailede değerlendirilmiştir. **p.A300S** mutasyonu bulunan vakaların (41 ailede 47 vaka) ebeveynleri arasındaki akrabalık oranı %24,4'tür. **p.E390G** mutasyonu bulunan vakaların akraba olmayan ebeveynleri (n=27) incelendiğinde; yakın köyden olanlar %7,4 (n=2) olarak saptanmıştır. **p.A300S** mutasyonu bulunan vakaların akraba olmayan ebeveynleri (n=37) içinde yakın köyden olanlar %16,2 (n=6) oranındadır.

Ailede benzer vaka. p.E390G mutasyonu olan 38 vakanın ikisi kuzendir. p.A300S mutasyonu olan 47 vakanın on ikisi, altı ailede bulunan kardeşlerdir. 76 ailenin 20'sinde (%26,3) benzer vaka saptanmıştır (Tablo 10). Ailedeki benzer vakaların klinik tipleri çalışma vakaları ile aynı olan dokuz aile (%45), farklı olan üç aile (%15) ve akrabalarından herhangi birinde zeka geriliği olan sekiz aile (%40) bulunmaktadır.

Tablo 10: Vakaların güncel yaş (yıl), tanı yaşı (ay), ebeveynlerde akrabalık ve derecesi ile ailede benzer vaka bulunma durumu

Tanımlayıcı özellikler		Vakalar	
Yaş (yıl)	<i>p.E390G</i> mutasyonu olan (<i>n</i> =38)	<i>Ort±SS</i>	16,57±4,89
		[<i>min-mak</i>] (<i>medyan</i>)	[10,5-24,83] (14,21)
	<i>p.A300S</i> mutasyonu olan (<i>n</i> =47)	<i>Ort±SS</i>	17,13±5,87
		[<i>min-mak</i>] (<i>medyan</i>)	[7,92-32,75] (15,75)
Tanı yaşı (ay)	<i>p.E390G</i> mutasyonu olan (<i>n</i> =38)	<i>Ort±SS</i>	1,7±3,85
		[<i>min-mak</i>] (<i>medyan</i>)	[0,1-24] (0,89)
	<i>p.A300S</i> mutasyonu olan (<i>n</i> =47)	<i>Ort±SS</i>	1,89±2,02
		[<i>min-mak</i>] (<i>medyan</i>)	[0,03-9,3] (0,98)
Cinsiyet [<i>n</i> (%)]	<i>p.E390G</i> mutasyonu olan (<i>n</i> =38)	Kız	18 (47,4)
		Erkek	20 (52,6)
	<i>p.A300S</i> mutasyonu olan (<i>n</i> =47)	Kız	18 (38,3)
		Erkek	29 (61,7)
Ebeveynlerde akrabalık [<i>n</i> (%)]	<i>p.E390G</i> mutasyonu olan (<i>n</i> =37)*	Yok	27 (73)
		Var	10 (27)
	<i>p.A300S</i> mutasyonu olan (<i>n</i> =47)	Yok	37 (78,7)
		Var	10 (21,3)
Ailelerin akrabalık derecesi [<i>n</i> (%)]	<i>p.E390G</i> mutasyonu olan (<i>n</i> _{aile} =36, <i>n</i> _{vaka} =37)*	Yok	27 (75)
		1. derece	7 (19,4)
		1,5. derece	1 (2,8)
		2. derece	1 (2,8)
	<i>p.A300S</i> mutasyonu olan (<i>n</i> _{aile} =41, <i>n</i> _{vaka} =47)	Yok	31 (75,6)
		1. derece	5 (12,2)
		2. derece	3 (7,3)
		3. derece	2 (4,9)
Ailede benzer vaka [<i>n</i> (%)]	<i>p.E390G</i> mutasyonu olan (<i>n</i> _{aile} =36)*	Yok	29 (80,6)
		Var	7 (19,4)
	<i>p.A300S</i> mutasyonu olan (<i>n</i> _{aile} =41)	Yok	28 (68,3)
		Var	13 (31,7)

**p.E390G* mutasyonu olan bir vaka bakım evi çocuğudur. Akrabalık ve aile bilgisi değerlendirilememiştir.

Memleket. p.E390G ve p.A300S mutasyonuna sahip vakaların anne ve baba memleketlerinin en sık Karadeniz Bölgesi [sırasıyla, Kastamonu (%12,2) ve Sinop (%11,5)] olduğu belirlenmiştir (Tablo 11 ve 12).

Tablo 11: p.E390G mutasyonuna sahip vakaların anne ve baba memleketlerinin bölgelere göre dağılımı (n_{aile}=33)

Anne memleketi	n (%)	Baba memleketi	n (%)
Karadeniz	11 (33,3)	Karadeniz	10 (30,3)
Kastamonu	4 (12,2)	Kastamonu	4 (12,2)
Ordu	2 (6,1)	Ordu	2 (6,1)
Artvin	1 (3)	Artvin	1 (3)
Gümüşhane	1 (3)	Gümüşhane	1 (3)
Rize	1 (3)	Rize	1 (3)
Samsun	1 (3)	Trabzon	1 (3)
Tokat	1 (3)	Doğu Anadolu	10 (30,3)
Doğu Anadolu	9 (27,3)	Erzurum	3 (9,1)
Erzurum	3 (9,1)	Tunceli	3 (9,1)
Erzincan	2 (6,1)	Elazığ	1 (3)
Tunceli	2 (6,1)	Erzincan	1 (3)
Kars	1 (3)	Kars	1 (3)
Muş	1 (3)	Malatya	1 (3)
Marmara	8 (24,2)	Marmara	10 (30,3)
Bursa	2 (6,1)	Balıkesir	4 (12,2)
Çanakkale	2 (6,1)	Bursa	1 (3)
Balıkesir	1 (3)	Çanakkale	1 (3)
İstanbul	1 (3)	İstanbul	1 (3)
Kırklareli	1 (3)	Kırklareli	1 (3)
Tekirdağ	1 (3)	Sakarya	1 (3)
İç Anadolu	3 (9)	Tekirdağ	1 (3)
Aksaray	1 (3)	İç Anadolu	2 (6)
Kayseri	1 (3)	Kayseri	1 (3)
Sivas	1 (3)	Sivas	1 (3)
Akdeniz	1 (3)	Akdeniz	1 (3)
Isparta	1 (3)	Adana	1 (3)
Ege	1 (3)		
Uşak	1 (3)		

Tablo 12: p.A300S mutasyonuna sahip vakaların anne ve baba memleketlerinin bölgelere göre dağılımı (n_{aile}=39)

Anne memleket	n (%)	Baba memleket	n (%)
Karadeniz	20 (51,2)	Karadeniz	18 (46,1)
Sinop	6 (15,2)	Tokat	4 (10,2)
Tokat	3 (7,7)	Sinop	3 (7,7)
Samsun	3 (7,7)	Samsun	3 (7,7)
Kastamonu	2 (5,1)	Rize	3 (7,7)
Rize	2 (5,1)	Kastamonu	2 (5,1)
Giresun	1 (2,6)	Amasya	1 (2,6)
Gümüşhane	1 (2,6)	Giresun	1 (2,6)
Ordu	1 (2,6)	Zonguldak	1 (2,6)
Zonguldak	1 (2,6)	İç Anadolu	9 (23,1)
Doğu Anadolu	8 (20,5)	Sivas	4 (10,3)
Erzincan	3 (7,7)	Kayseri	2 (5,1)
Bingöl	2 (5,1)	Yozgat	1 (2,6)
Ağrı	1 (2,6)	Afyon	1 (2,6)
Elazığ	1 (2,6)	Ankara	1 (2,6)
Kars	1 (2,6)	Doğu Anadolu	8 (20,5)
İç Anadolu	6 (15,4)	Erzincan	3 (7,7)
Sivas	3 (7,7)	Bingöl	2 (5,1)
Kayseri	1 (2,6)	Malatya	2 (5,1)
Kırşehir	1 (2,6)	Tunceli	1 (2,6)
Yozgat	1 (2,6)	Marmara	2 (5,1)
Marmara	4 (10,3)	İstanbul	1 (2,6)
Adapazarı	1 (2,6)	Sakarya	1 (2,6)
Çanakkale	1 (2,6)	Ege	1 (2,6)
İstanbul	1 (2,6)	İzmir	1 (2,6)
Kırklareli	1 (2,6)	Bulgaristan	1 (2,6)
Bulgaristan	1 (2,6)		

4.2. İlk Tanı, Klinik Fenotip ve Genotip Özellikleri, BH4 Yanıtlılık Durumu

İlk tanı. Vakaların ilk tanı klinik fenotipleri ile başvuru kan Phe, Tyr ve Phe/Tyr düzeyleri Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13: p.E390G ve p.A300S mutasyonu bulunan vakaların ilk tanı klinik fenotipleri ve başvuru kan fenilalanin (Phe), tirozin (Tyr) ve Phe/Tyr değerleri

<i>İlk Tanı Özellikleri</i>	<i>Mutasyon</i>	<i>Klinik fenotip</i>	
Klinik fenotip durumu n (%)	<i>p.E390G mutasyonu olan (n=38)</i>	<i>Hafif HPA</i>	35 (92,1)
		<i>Hafif PKU</i>	3 (7,9)
	<i>p.A300S mutasyonu olan (n=47)</i>	<i>Hafif HPA</i>	36 (76,6)
		<i>Hafif PKU</i>	5 (10,6)
		<i>Klasik PKU</i>	6 (12,8)
Başvuru kan Phe değeri ($\mu\text{mol/L}$) <i>Ort$\pm$SS</i> <i>[min-mak] (medyan)</i>	<i>p.E390G mutasyonu olan (n=38)</i>	<i>Hafif HPA (n=35)</i>	347,31 $\pm$ 94,25 [123-540] (340)
		<i>Hafif PKU (n=3)</i>	732,33 $\pm$ 39,95 [700-777] (720)
	<i>p.A300S mutasyonu olan (n=47)</i>	<i>Hafif HPA (n=36)</i>	295,81 $\pm$ 105,35 [119-522] (300,5)
		<i>Hafif PKU (n=5)</i>	843,8 $\pm$ 182,41 [670-1116] (829)
		<i>Klasik PKU (n=6)</i>	1296,33 $\pm$ 54,26 [1240-1364] (1276)
Başvuru kan Tyr değeri ($\mu\text{mol/L}$) <i>Ort$\pm$SS</i> <i>[min-mak] (medyan)</i>	<i>p.E390G mutasyonu olan (n=38)</i>	<i>Hafif HPA (n=35)</i>	83,02 $\pm$ 46,28 [37,9-192] (73,5)
		<i>Hafif PKU (n=3)</i>	91,91 $\pm$ 53,11 [41-168] (78)
	<i>p.A300S mutasyonu olan (n=47)</i>	<i>Hafif HPA (n=36)</i>	75,16 $\pm$ 58,81 [29,4-300] (54,7)
		<i>Hafif PKU (n=5)</i>	58,7 $\pm$ 17,39 [46,4-71] (58,7)
		<i>Klasik PKU (n=6)</i>	66,35 $\pm$ 38,68 [39-93,7] (66,35)
Başvuru kan Phe/Tyr oranı <i>Ort$\pm$SS</i> <i>[min+mak] (medyan)</i>	<i>p.E390G mutasyonu olan (n=38)</i>	<i>Hafif HPA (n=35)</i>	4,81 $\pm$ 2,16 [1,31-9,03] (3,78)
		<i>Hafif PKU (n=3)</i>	7,22 $\pm$ 5,03 [2,2-15,6] (5,82)
	<i>p.A300S mutasyonu olan (n=47)</i>	<i>Hafif HPA (n=36)</i>	5,04 $\pm$ 2,78 [1,1-10,2] (4,83)
		<i>Hafif PKU (n=5)</i>	15,69 $\pm$ 5,67 [11,7-19,7] (15,69)
		<i>Klasik PKU (n=6)</i>	23,29 $\pm$ 13,92 [13,4-33,1] (23,29)

Dünya genelinde klinik fenotipin belirlenmesi amacıyla değerlendirilen kan Phe seviyesinin üst sınır değerleri farklılık gösterebilmektedir. Bazı ülkelerde ilk tanı kan Phe düzeyine göre; 120-360 $\mu\text{mol/L}$ olan vakalar tedavi gerektirmeyen *Hafif HPA*, 360-1200 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalar *Hafif PKU* ve 1200 $\mu\text{mol/L}$ üzeri olan hastalar *Klasik PKU* olarak sınıflandırılmaktadır (3). **p.E390G** mutasyonu olan vakaların klinik fenotipleri; *Hafif HPA* %57,9 (n=22) ve *Hafif PKU* %42,1 (n=16) oranındadır. *Klasik PKU* vakası belirlenmemiştir. **p.A300S** mutasyonu olan vakalarda ise, *Hafif HPA* %57,4 (n=27), *Hafif PKU* %29,8 (n=14) ve *Klasik PKU* %12,8 (n=6)'dir.

Bazı ülkelerde ve kliniğimizde ilk tanı kan Phe düzeyine göre; 120-600 $\mu\text{mol/L}$ olan vakalar tedavi gerektirmeyen *Hafif HPA*, 600-1200 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalar *Hafif PKU* ve 1200 $\mu\text{mol/L}$ üzeri olan hastalar *Klasik PKU* olarak sınıflandırılmaktadır (3). **p.E390G** mutasyonu olan vakaların klinik fenotipleri; *Hafif HPA* %92,1 (n=35) ve *Hafif PKU* %7,9 (n=3) oranındadır. *Klasik PKU* vakası belirlenmemiştir. **p.A300S** mutasyonu olan vakalarda ise, *Hafif HPA* %76,6 (n=36), *Hafif PKU* %10,6 (n=5) ve *Klasik PKU* %12,8 (n=6)'dir (Tablo 13).

Genotip özellikleri. **p.E390G** mutasyonu taşıyan 38 vakanın ikisi kuzendir (toplam 37 aile). Vakalarda 21 farklı alel [toplam 76 alelin 47'sinde (%61,8) *p.E390G* mutasyonu] mevcuttur (Tablo 14). **p.E390G homozigotluğu.** Çalışmaya alınan vakaların (n=38) %23,7 (n=9)'sinde, 37 ailenin ise %24,3 (n=9)'ünde belirlenmiştir. *p.E390G* homozigotluğu olan vakaların (n=9) ilk tanısında; *Hafif HPA* 8 vakada, *Hafif PKU* bir vakada mevcuttur. **Bileşik heterozigotluk.** Alellerinden biri *p.E390G* olan bileşik heterozigotluk durumu vakaların %76,3 (n=29)'unda mevcuttur. İkinci alellerde sıklık sırasına göre; *p.L48S* (%7,9; n=3), *p.R261Q* (%7,9; n=3), *c.164delT* (%5,3; n=2), *IVS10-11G>A* (%5,3; n=2), *p.A403V* (%5,3; n=2), *p.P281L* (%5,3; n=2) ve *p.R252Q* (%5,3; n=2) mutasyonları saptanmıştır. *p.E390G* heterozigotluğu olan vakaların (n=29) ilk tanısında; *Hafif HPA* 27 vakada, *Hafif PKU* iki vakada (*c.164delT* ve *IVS10-11G>A*) mevcuttur. Alel 2 mutasyonuna göre vaka ve aile sayısı, ilk tanı klinik fenotip dağılımları Tablo 14'te gösterilmiştir. *p.E390G* mutasyonu vakaların *doğum zamanı*; miadında %89,2 (n=33) ve prematüre %10,8 (n=4)'dür. Prematüre vakaların ikisi *p.E390G/p.R261Q*, biri *p.E390G/p.P281L*, biri *p.E390G/p.L213P* mutasyonlarına sahiptir.

Tablo 14: Alel 2 mutasyonuna göre p.E390G mutasyonu olan vakaların sayısı (n=38), aile sayısı (n=37) ve ilk tanı klinik fenotip dağılımları

Alel 2 mutasyonu	Vaka sayısı n=38 n (%)	Aile sayısı n=37 n (%)	İlk tanı klinik fenotip	
			<i>Hafif HPA</i>	<i>Hafif PKU</i>
			n=35 n (%)	n=3 n (%)
p.E390G*	9 (23,7)	9 (23,7)	8 (21,1)	1 (2,6)
p.L48S	3 (7,9)	3 (7,9)	3 (7,9)	0 (0)
p.R261Q	3 (7,9)	3 (7,9)	3 (7,9)	0 (0)
c.164delT	2 (5,3)	2 (5,3)	1 (2,6)	1 (2,6)
IVS10-11G>A	2 (5,3)	2 (5,3)	1 (2,6)	1 (2,6)
p.A403V*	2 (5,3)	2 (5,3)	2 (5,3)	0 (0)
p.P281L	2 (5,3)	2 (5,3)	2 (5,3)	0 (0)
p.R252Q	2 (5,3)	2 (5,3)	2 (5,3)	0 (0)
c.590-611.del22	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0)
IVS4+5G>A	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0)
IVS2+1	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0)
p.A300S	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0)
p.A434D	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0)
p.E178G	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0)
p.E280A	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0)
p.L213P	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0)
p.L333F	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0)
p.R158Q	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0)
p.R243x	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0)
p.R408W	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0)
p.V230I	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0)

* p.E390G mutasyonu olan 38 vakanın ikisi kuzendir. Bu vakalardan biri p.E390G mutasyonuna homozigot, biri p.E390G/p.A403V mutasyonlarına bileşik heterozigot sahiptir. Bu aile her iki mutasyon grubunda değerlendirilmiştir.

p.A300S mutasyonu, HPA vakaları (n=47)'ndaki toplam 94 alelin 59'unda (%62,8) bulunmaktadır. Bu vakalarda 17 farklı alel mevcuttur (Tablo 15). **p.A300S homozigotluğu**. Vakaların (n=47) %25,5'inde (n=12), 41 ailenin ise %24,4 (n=10)'ünde belirlenmiştir. 10 ailenin ikisinde dört kardeş mevcuttur. p.A300S homozigotluğu olan vakaların (n=12) ilk tanısında; *Hafif HPA* 7, *Hafif PKU* 3, *Klasik PKU* ise 2 vakada mevcuttur. **Bileşik heterozigotluk**. Alellerinden biri p.A300S mutasyonunu taşıyan bileşik heterozigotluk vakaların %74,5'unda (n=35) 31 ailede belirlenmiştir. 31 ailenin dördünde sekiz kardeş mevcuttur. İkinci alellerde sırasıyla en sık IVS10-11G>A (%23,4; n=11), p.R261Q (%12,9; n=6), IVS7+4A>G (%4,3; n=2), p.G148D (%4,3; n=2), p.L48S (%4,3; n=2) ve p.R176X (%4,3; n=2) mutasyonları saptanmıştır. p.A300S heterozigotluğu olan vakaların (n=35) ilk tanısında; *Hafif HPA* 29 vakada (IVS10-

11G>A 9, p.R261Q 6, IVS7+4A>G ve p.L48S ikişer vakada, p.R176X, c.113-115delTCT, c.197-204del8, IVS4+5G>T, IVS11+1, p.A403V, p.E390G, p.L430P, p.R408W, p.T380M birer vakada), *Hafif PKU* IVS10-11G>A mutasyonunu bileşik heterozigot taşıyan iki vakada, *Klasik PKU* ise 4 vakada (p.G148D 2, p.R176X 1 ve p.R413P 1 vaka) mevcuttur. Alel 2 mutasyonuna göre vaka ve aile sayısı, ilk tanı klinik fenotip dağılımları Tablo 15'te gösterilmiştir. *p.A300S mutasyonu bulunan vakaların doğum zamanı*; miadında %93,6 (n=44), prematüre %4,3 (n=2) ve postmatüre %2,1 (n=1)'dir. Postmatür vaka homozigot p.A300S mutasyonuna, prematüre iki vaka bileşik heterozigot p.A300S/IVS10-11 mutasyonlarına sahiptir.

Tablo 15: Alel 2 mutasyonuna göre p.A300S mutasyonu olan vakaların sayısı (n=47), aile sayısı (n=41) ve ilk tanı klinik fenotip dağılımları

Alel 2 mutasyonu	Vaka sayısı n=47 n (%)	Aile sayısı n=41 n (%)	İlk tanı klinik fenotip		
			<i>Hafif HPA</i>	<i>Hafif PKU</i>	<i>Klasik PKU</i>
			(n=36) n (%)	(n=5) n (%)	(n=6) n (%)
p.A300S*	12 (25,5)	10 (24,4)	7 (14,9)	3 (6,4)	2 (4,3)
IVS10-11G>A	11 (23,4)	11 (26,8)	9 (19,1)	2 (4,3)	0 (0)
p.R261Q*	6 (12,9)	5 (12,2)	6 (12,8)	0 (0)	0 (0)
IVS7+4A>G*	2 (4,3)	1 (2,4)	2 (4,3)	0 (0)	0 (0)
p.G148D*	2 (4,3)	1 (2,4)	0 (0)	0 (0)	2 (4,3)
p.L48S	2 (4,3)	2 (4,9)	2 (4,3)	0 (0)	0 (0)
p.R176X*	2 (4,3)	1 (2,4)	1 (2,1)	0 (0)	1 (2,1)
c.113-115delTCT	1 (2,1)	1 (2,4)	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)
c.197-204del8	1 (2,1)	1 (2,4)	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)
IVS4+5G>T	1 (2,1)	1 (2,4)	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)
IVS11+1	1 (2,1)	1 (2,4)	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)
p.A403V	1 (2,1)	1 (2,4)	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)
p.E390G	1 (2,1)	1 (2,4)	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)
p.L430P	1 (2,1)	1 (2,4)	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)
p.R408W	1 (2,1)	1 (2,4)	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)
p.R413P	1 (2,1)	1 (2,4)	0 (0)	0 (0)	1 (2,1)
p.T380M	1 (2,1)	1 (2,4)	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)

* p.A300S mutasyonu olan 47 vakanın on ikisi altı ailede bulunan kardeşlerdir. p.A300S mutasyonunu homozigot taşıyan vakaların dördü iki ailede bulunan kardeşlerdir. p.A300S/p.R261Q, p.A300S/IVS7+4A>G, p.A300S/p.G148D, p.A300S/p.R176X mutasyonlarına sahip ikişer vaka birer ailede bulunan kardeşlerdir.

Yenidoğanda 24 saatlik tetrahidrobiyopterin (BH4) yükleme testine yanıtılık durumu. **p.E390G** mutasyonuna sahip, yenidoğanda 24 saatlik BH4 yükleme testi yapılan 10 vakanın tümü BH4 yanıtılı saptanmıştır. Kan Phe seviyesinde düşüş Ort.±SS %63±19,25'dir. **p.A300S** mutasyonuna sahip, yenidoğanda 24 saatlik BH4 yükleme testi yapılan 18 vakanın BH4 yanıtılık durumu; *yanıtılı* %72,2 (n=13), *yanıtısız* %27,8 (n=5) oranındadır. BH4 yanıtılı vakaların kan Phe seviyesinde düşüş Ort.±SS %64,5±12,92'dir. Vakaların ilk tanı klinik fenotipi ve BH4 yanıtılık durumu Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Yenidoğanda 24 saatlik tetrahidrobiyopterin (BH4) yükleme testi yapılan vakaların (n=28) mutasyonlarına göre ilk tanı klinik fenotipi ve BH4 yanıtılık verileri

<i>İlk tanı klinik fenotipe göre BH4 yanıtılık durumu</i>					
<i>Mutasyon</i>	<i>BH4 yükleme</i>	<i>Hafif HPA n (%)</i>	<i>Hafif PKU n (%)</i>	<i>Klasik PKU n (%)</i>	<i>Toplam n (%)</i>
<i>p.E390G (n=10)</i>	Yanıtılı	9 (100)	1 (100)	0 (0)	10 (100)
	Yanıtısız	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>p.A300S (n=18)</i>	Yanıtılı	11 (84,6)	2 (66,7)	0 (0)	13 (72,2)
	Yanıtısız	2 (15,4)	1 (33,3)	2 (100)	5 (27,8)

Zigoziteye göre yenidoğanda 24 saatlik BH4 yükleme testine yanıtın dağılımı Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17: Yenidoğanda 24 saatlik tetrahidrobiyopterin (BH4) yükleme testi yapılan vakaların (n=28) zigoziteye göre BH4 yanıtılık durumu

<i>Mutasyon</i>	<i>BH4 yükleme</i>	<i>Zigoziteye göre BH4 yanıtılık durumu</i>	
		<i>Homozigot n (%)</i>	<i>Heterozigot n (%)</i>
<i>p.E390G (n=10)</i>	Yanıtılı	1 (100)	9 (100)
	Yanıtısız	0 (0)	0 (0)
<i>p.A300S (n=18)</i>	Yanıtılı	4 (66,7)	9 (75)
	Yanıtısız	2 (33,3)	3 (325)

İlk tanıya göre; p.E390G mutasyonunu *homozigot* taşıyan bir *Hafif HPA* vakasının BH4 yanıtı %40'tır. *Bileşik heterozigot* olan sekiz *Hafif HPA* vakasının alel 2 mutasyonuna göre BH4 yanıtı yüzdesi sırasıyla, p.R261Q %87 ve %81, p.A434D %80, p.L48S %75 ve %60, p.R408W %76, IVS10-11G>A %48 ve p.A403V %33'tür. *Bileşik heterozigot* bir *Hafif PKU* hastasının BH4 yanıtı yüzdesi alel 2 mutasyonuna göre c.164delT %50'dir (Tablo 18).

Tablo 18: p.E390G mutasyonuna sahip vakaların alel 2 mutasyonu ve ilk tanı klinik fenotipe göre tetrahidrobiopterin (BH4) yükleme testi yanıtının dağılımı (n=10)

Alel 2 mutasyonu	İlk tanı klinik fenotipe göre BH4 yükleme testi yanıtı			
	Var (n=10)			
	<i>Hafif HPA</i> (n=9)	<i>BH4 yükleme testi sonrası kan Phe düşüş ortalaması (%)</i>	<i>Hafif PKU</i> (n=1)	<i>BH4 yükleme testi sonrası kan Phe düşüş ortalaması (%)</i>
p.E390G	1	40	0	-
p.R261Q	2	84	0	-
p.L48S	2	67,5	0	-
c.164delT	0	-	1	50
IVS10-11G>A	1	48	0	-
p.A403V	1	33	0	-
p.A434D	1	80	0	-
p.R408W	1	76	0	-

İlk tanıya göre; p.A300S mutasyonunu *homozigot* taşıyan üç *Hafif HPA* vakasının BH4 yükleme testi düşüş oranı sırasıyla %87, %52 ve %50; bir *Hafif PKU* vakasının %60'tır. *Bileşik heterozigot* sekiz *Hafif HPA* vakasının alel 2 mutasyonuna göre BH4 yükleme testi düşüş oranı sırasıyla, IVS10-11G>A olan beş vakanın %82, %65, %64, %60, %43, IVS7+4A>G %69, p.R261Q %66 ve p.A403V %46,1'dir. Alel 2'de IVS10-11G>A mutasyonu olan bir *Hafif PKU* hastasının BH4 yanıtı %76'dır (Tablo 19).

Tablo 19: p.A300S mutasyonuna sahip vakaların alel 2 mutasyonu ve ilk tanı klinik fenotipe göre tetrahidrobiopterin (BH4) yükleme testi yanıtının dağılımı (n=18)

Alel 2 mutasyonu	İlk tanı klinik fenotipe göre BH4 yükleme testi yanıtı						
	Var (n=13)				Yok (n=5)		
	<i>Hafif HPA</i> (n=11)	<i>BH4 yükleme testi sonrası kan Phe düşüş ortalaması (%)</i>	<i>Hafif PKU</i> (n=2)	<i>BH4 yükleme testi sonrası kan Phe düşüş ortalaması (%)</i>	<i>Hafif HPA</i> (n=2)	<i>Hafif PKU</i> (n=1)	<i>Klasik PKU</i> (n=2)
p.A300S	3	63	1	60	0	1	1
IVS10-11G>A	5	62,8	1	76	0	0	0
IVS7+4 G>A	1	69	0	-	0	0	0
p.R261Q	1	66	0	-	0	0	0
p.R413P	0	-	0	-	0	0	1
p.A403V	1	46,1	0	-	0	0	0
p.L430P	0	-	0	-	1	0	0
p.T380M	0	-	0	-	1	0	0

İzlemde klinik fenotipe değişim. **p.E390G mutasyonu** bulunan HPA vakalarının (n=38) izleminde 18'inde klinik fenotipe değişim olmuştur. *Hafif HPA* vakaları (n=35), bu mutasyonu taşıyan vakaların %92,1'i olup tanı yaşı Ort.±SS 1,12±1,25 aydır. Bu vakaların 18'i Ort.±SS 6,72±9,7 ayda *Hafif PKU*'ya değişerek (% 51,4) tedavi başlanmıştır. İzlemde 17 vaka *Hafif HPA* (%44,7) olarak kalmıştır. *Hafif PKU* olan vakaların klinik fenotipleri izlemde değişime uğramamıştır. Klinik fenotipe değişim sonucu, *Hafif PKU* vakalarının araştırma grubundaki oranı ilk tanıda %7,9 iken son tanıda %55,3'e yükselmiştir (Tablo 20).

İlk tanı kan Phe düzeyi; 120-360 µmol/L olan vakalar tedavi gerektirmeyen *Hafif HPA*, 360-1200 µmol/L olan hastalar *Hafif PKU* ve 1200 µmol/L üzeri olan hastalar *Klasik PKU* olarak sınıflandırıldığında; **p.E390G** mutasyonu olan vakaların klinik fenotipleri; *Hafif HPA* %57,9 (n=22) ve *Hafif PKU* %42,1 (n=16) oranındadır. Bu vakaların izleminde 13'ünde klinik fenotipe değişim olmuştur. *Hafif HPA* vakalarının (n=22) dokuzu (%40,9) *Hafif PKU*'ya değişmiştir. *Hafif PKU* vakalarının (n=16) dördü (%25) *Hafif HPA*'ya değişmiştir. Klinik fenotipe değişim sonucu, *Hafif*

PKU vakalarının araştırma grubundaki oranı ilk tanıda %42,1 iken son tanıda %55,3'e yükselmiştir. *Hafif HPA* vakalarının araştırma grubundaki oranı ilk tanıda %57,9 iken son tanıda %44,7'ye düşmüştür.

p.A300S mutasyonu bulunan HPA vakalarının (n=47) izleminde 12'sinde klinik fenotipte değişim olmuştur. *Hafif HPA* vakaları (n=36), bu mutasyonu taşıyan vakaların %76,6'sı olup tanı yaşı Ort.±SS 5,56±15,4 aydır. Bu vakaların dokuzu Ort.±SS 28,25±34,39 ayda *Hafif PKU*'ya geçişerek (%25) tedavi başlanmıştır. *Klasik PKU* vakaları (n=6), bu mutasyonu taşıyan vakaların %12,8'i olup tanı yaşı Ort.±SS 7,49±14,51 aydır. Bu vakaların üçü (%50) Ort.±SS 33,77±35,34 ayda *Hafif PKU*'ya geçmiştir. Klinik fenotipte değişim sonucu, *Hafif PKU* vakalarının araştırma grubundaki oranı ilk tanıda %10,6 (n=5) iken son tanıda %36,2 (n=17)'ye yükselmiştir (Tablo 20).

İlk tanı kan Phe düzeyi; 120-360 µmol/L olan vakalar tedavi gerektirmeyen *Hafif HPA*, 360-1200 µmol/L olan hastalar *Hafif PKU* ve 1200 µmol/L üzeri olan hastalar *Klasik PKU* olarak sınıflandırıldığında; **p.A300S** mutasyonu olan vakalar, *Hafif HPA* %57,4 (n=27), *Hafif PKU* %29,8 (n=14) ve *Klasik PKU* %12,8 (n=6)'dir. Bu vakaların izleminde 15'inde klinik fenotipte değişim olmuştur. *Hafif HPA* vakalarının (n=27), altısı (%22,2) *Hafif PKU*'ya geçmiştir. *Hafif PKU* vakalarının (n=14), altısı (%42,9) *Hafif HPA*'ya geçmiştir. *Klasik PKU* vakalarının (n=6) üçü (%50) *Hafif PKU*'ya geçmiştir. Klinik fenotipte değişim sonucu, *Hafif PKU* vakalarının araştırma grubundaki oranı ilk %29,8 iken son tanıda %36,2'ye yükselmiştir. *Hafif HPA* vakalarının araştırma grubundaki oranı ilk ve son tanıda %57,4'tür.

Tablo 20: Vakaların izlem sırasında klinik fenotipte değişimi

			İlk tanı klinik fenotip			Toplam	P*
			<i>Hafif HPA</i> n (%)	<i>Hafif PKU</i> n (%)	<i>Klasik PKU</i> n (%)		
Son tanı	p.E390G	<i>Hafif HPA</i>	17 (44,7)	0 (0)	0 (0)	17 (44,7)	0,104
		<i>Hafif PKU</i>	18 (47,4)	3 (7,9)	0 (0)	21 (55,3)	
		Toplam	35 (92,1)	3 (7,9)	0 (0)	38 (100)	
Son tanı	p.A300S	<i>Hafif HPA</i>	27 (57,4)	0 (0)	0 (0)	27 (57,4)	0,002*
		<i>Hafif PKU</i>	9 (19,2)	5 (10,6)	3 (6,4)	17 (36,2)	
		<i>Klasik PKU</i>	0 (0)	0 (0)	3 (6,4)	3 (6,4)	
		Toplam	36 (76,6)	5 (10,6)	6 (12,8)	47 (100)	

*McNemar-Bowker Test

Klinik fenotipi değişen vakaların mutasyon bilgisi. p.E390G mutasyonuna *homozigot* sahip üç vaka *Hafif HPA*'dan *Hafif PKU*'ya değişmiştir. p.E390G ile bileşik heterozigot olarak sırasıyla; c.164delT, c.590-611.del22, IVS10-11G>A, p.E280A, p.L213P, p.L33F, p.R158Q, p.R243x, p.R252Q, p.R408W taşıyan birer vaka, p.L48S mutasyonunu taşıyan iki vaka ve p.R261Q mutasyonu olan üç vaka *Hafif HPA*'dan *Hafif PKU*'ya değişmiştir. İlk tanı ve izlem sırasında değişime uğradığı son tanı dağılımları Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21: p.E390G mutasyonuna sahip izlemde klinik fenotipi değişime uğrayan vakalar ile çalışma grubunda bulunan aynı genotipe sahip vakaların alel 2 mutasyonuna göre ilk tanı/son tanı dağılımları (n=28)

Alel 2 mutasyonu	İlk tanı		Son tanı	
	<i>Hafif HPA</i> (n=25)	<i>Hafif PKU</i> (n=3)	<i>Hafif HPA</i> (n=7)	<i>Hafif PKU</i> (n=21)
p.E390G	8	1	5	4
p.R261Q	3	0	0	3
p.L48S	3	0	1	2
c.164delT	1	1	0	2
IVS10-11G>A	1	1	0	2
p.R252Q	2	0	1	1
c.590-611.del22	1	0	0	1
p.E280A	1	0	0	1
p.L213P	1	0	0	1
p.L33F	1	0	0	1
p.R158Q	1	0	0	1
p.R243x	1	0	0	1
p.R408W	1	0	0	1

p.A300S mutasyonuna *homozigot* sahip dört vaka *Hafif HPA*'dan *Hafif PKU*'ya değişmiştir. p.A300S ile bileşik heterozigot olarak sırasıyla; IVS4+5G>T, IVS11+1, p.R176X taşıyan birer vaka ve IVS10-11G>A mutasyonunu taşıyan iki vaka *Hafif HPA*'dan *Hafif PKU*'ya değişmiştir. p.A300S/p.G148D mutasyonlarını taşıyan iki vaka ve p.A300S/p.R413P mutasyonlarını taşıyan bir vaka *Klasik PKU*'dan *Hafif PKU*'ya değişmiştir. İlk tanı ve izlem sırasında değişime uğradığı son tanı dağılımları Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22: p.A300S mutasyonuna sahip izlemde klinik fenotipi değişime uğrayan vakalar ile çalışma grubunda bulunan aynı genotipe sahip vakaların alel 2 mutasyonuna göre ilk tanı/son tanı dağılımları (n=30)

Alel 2 mutasyonu	İlk tanı			Son tanı		
	<i>Hafif HPA</i> (n=19)	<i>Hafif PKU</i> (n=5)	<i>Klasik PKU</i> (n=6)	<i>Hafif HPA</i> (n=10)	<i>Hafif PKU</i> (n=17)	<i>Klasik PKU</i> (n=3)
p.A300S	7	3	2	3	7	2
IVS10-11G>A	9	2	0	7	4	0
p.G148D	0	0	2	0	2	0
p.R176X	1	0	1	0	1	1
IVS4+5G>T	1	0	0	0	1	0
IVS11+1	1	0	0	0	1	0
p.R413P	0	0	1	0	1	0

Vakaların zigoziteye göre son tanı klinik fenotipinin dağılımı Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23: Zigoziteye göre son tanı klinik fenotipinin değerlendirilmesi

		Zigozite		^a p
		Homozigot n (%)	Heterozigot n (%)	
Son tanı klinik fenotip	p.E390G	<i>Hafif HPA</i>	5 (55,6)	0,703
		<i>Hafif PKU</i>	4 (44,4)	
	p.A300S	<i>Hafif HPA</i>	3 (11,1)	0,013*
		<i>Hafif PKU</i>	7 (41,2)	
		<i>Klasik PKU</i>	2 (66,7)	
			1 (33,3)	

^aFisher Exact Test

4.3. Beslenme Tedavisinin ve Fenilalanin Toleransının Değerlendirilmesi

Anne sütü ve tamamlayıcı beslenme uygulaması. Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24: Çalışma vakalarının anne sütü alma ve tamamlayıcı beslenmeye başlanma durumu

Tek başına anne sütü alma süresi (ay)	<i>p.E390G</i> mutasyonu	<i>Ort±SS</i>	3,76±2,94
	<i>olan (n=38)</i>	<i>[min-mak] (medyan)</i>	[0-10] (4)
	<i>p.A300S</i> mutasyonu	<i>Ort±SS</i>	4,17±3,04
	<i>olan (n=47)</i>	<i>[min-mak] (medyan)</i>	[0-18] (4)
Anne sütünden kesilme zamanı (ay)	Toplam (n=84)	<i>Ort±SS</i>	4,04±2,97
		<i>[min-mak] (medyan)</i>	[0-18] (4)
	<i>p.E390G</i> mutasyonu	<i>Ort±SS</i>	15,44±8,18
	<i>olan (n=38)</i>	<i>[min-mak] (medyan)</i>	[0-31] (15)
Tamamlayıcı besine başlama zamanı (ay)	<i>p.A300S</i> mutasyonu	<i>Ort±SS</i>	13,51±8,5
	<i>olan (n=47)</i>	<i>[min-mak] (medyan)</i>	[0,8-33] (12)
	Toplam (n=84)	<i>Ort±SS</i>	14,43±8,34
		<i>[min-mak] (medyan)</i>	[0-33] (14)
Tamamlayıcı besine başlama zamanı (ay)	<i>p.E390G</i> mutasyonu	<i>Ort±SS</i>	5,36±1,38
	<i>olan (n=38)</i>	<i>[min-mak] (medyan)</i>	[1,5-10] (6)
	<i>p.A300S</i> mutasyonu	<i>Ort±SS</i>	4,95±1,15
	<i>olan (n=47)</i>	<i>[min-mak] (medyan)</i>	[2-6,5] (5)
	Toplam (n=84)	<i>Ort±SS</i>	5,16±1,27
		<i>[min-mak] (medyan)</i>	[1,5-10] (5,25)

Yaşam boyu fenilalanin toleransı. Bir yaş öncesinde serbest anne sütü alımı nedeniyle bu vakaların Phe toleransları değerlendirmeye dahil edilmemiştir. Bir yaş sonrası, anne sütü almayan vakaların Phe toleransları dahil edilmiştir.

Zigoziteye göre Phe toleransı değerlendirmesi. *p.E390G* mutasyonu olan vakalar değerlendirildiğinde; zigoziteye göre ortalama Phe tolerans değerleri (mg/gün ve mg/kg/gün) 1-2 yaş, 2-4 yaş ve 4-7 yaş aralığındaki dönemlerde homozigot vakaların (n=9) günlük Phe alımına dair yeterli verisi olmadığından karşılaştırılamamıştır. Zigoziteye göre ortalama Phe tolerans değerleri (mg/gün ve mg/kg/gün) arasında 7 yaş ve üzerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=1,0) (Tablo 25).

p.A300S mutasyonu olan vakalar değerlendirildiğinde; zigoziteye göre ortalama Phe tolerans değerleri (mg/gün ve mg/kg/gün) karşılaştırıldığında 1-2 yaş, 2-4 yaş, 4-7 yaş ile 7 yaş ve üzeri dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 26).

Vakaların yaşa göre Phe toleransı değişimi. **p.E390G** mutasyonu olan vakaların yaşa göre Phe toleransları (mg/gün) artış göstermiştir:

- 1-2 yaşa göre 2-4 yaşta %11
- 2-4 yaşa göre 4-7 yaşta %28,5
- 4-7 yaşa göre 7 yaş üzerinde %26,7

En belirgin artış; en küçük yaş grubuna (1-2 yaş) göre en büyük yaş grubunda (7 yaş üzeri) %81,9 artış gözlenmiştir (Tablo 25).

p.A300S mutasyonu olan vakaların yaşa göre Phe toleransları (mg/gün) artış göstermiştir;

- 1-2 yaşa göre 2-4 yaşta %21,9,
- 2-4 yaşa göre 4-7 yaşta %74,3,
- 4-7 yaşa göre 7 yaş üzeri zamanda %14,3 artmıştır.

-En belirgin artış, en küçük yaş grubuna (1-2) yaşa göre en büyük yaş grubunda (7 yaş üzeri) %142,9 artış gözlenmiştir (Tablo 26).

Tablo 25: p.E390G mutasyonu olan vakaların yaş grubuna ve zigoziteye göre fenilalanin (Phe) toleransı değerlendirmesi

<i>Phe toleransı</i>		Phe toleransı (mg/gün)					Phe toleransı (mg/kg/gün)				
		Zigozite				ζ_p	Zigozite				ζ_p
		N	Toplam (n=38)	Homozigot (n=9)	Heterozigot (n=29)		N	Toplam (n=38)	Homozigot (n=9)	Heterozigot (n=29)	
1-2 yaş	<i>Ort±SS</i>	5	816,1±763,34	-	816,1±763,34		5	74,1±71,6	-	74,1±71,6	
ortalama	<i>[min-mak]</i>		[314-2170]		[314-2170]			[32-200,9]		[32-200,9]	
	<i>(medyan)</i>		(520,5)		(520,5)			(50,8)		(50,8)	
2-4 yaş	<i>Ort±SS</i>	8	911,63±721,26	-	911,63±721,26		8	62,6±48,3	-	62,6±48,3	
ortalama	<i>[min-mak]</i>		[278-2200]		[278-2200]			[18-140]		[18-140]	
	<i>(medyan)</i>		(596,3)		(596,3)			(46,7)		(46,7)	
4-7 yaş	<i>Ort±SS</i>	13	1171,88±782,06	-	1171,88±782,06		13	56,4±34,6	-	56,4±34,6	
ortalama	<i>[min-mak]</i>		[341-2990]		[341-2990]			[18,9-127]		[18,9-127]	
	<i>(medyan)</i>		(957,8)		(957,8)			(46,2)		(46,2)	
≥7 yaş	<i>Ort±SS</i>	19	1484,57±854,23	1425,72±764,93	1495,6±892,65	1,0	19	35,66±16,71	29,07±15,57	36,89±17,1	0,823
ortalama	<i>[min-mak]</i>		[542,7-3696]	[542,7-1884]	[748-3696]			[11,2-73,8]	[11,2-39,7]	[19,2-73,8]	
	<i>(medyan)</i>		(1144,4)	(1850,5)	(1112)			(32,9)	(36,3)	(31,7)	

^cMann Whitney U' Testi *p<0,05

(N: Değerlendirilen BTK Sayısı, Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, [min-mak]: minimum-maksimum)

Tablo 26: p.A300S mutasyonu olan vakaların yaş grubuna ve zigoziteye göre fenilalanin (Phe) toleransı değerlendirmesi

<i>Phe toleransı</i>		Phe toleransı (mg/gün)					Phe toleransı (mg/kg/gün)				
		Zigozite				^c <i>p</i>	Zigozite				^c <i>p</i>
		N	Toplam (n=47)	Homozigot (n=12)	Heterozigot (n=35)		N	Toplam (n=47)	Homozigot (n=12)	Heterozigot (n=35)	
1-2 yaş	<i>Ort±SS</i>	3	586±280,73	299	729,5±184,55	0,221	3	54,23±24,9	28,5	67,1±15,7	0,221
ortalama	<i>[min-mak]</i>		[299-860]	[299]	[599-860]			[28,5-78,2]	[28,5]	[56-78,2]	
	<i>(medyan)</i>		(599)	(299)	(729,5)			(56)	(28,5)	(67,1)	
2-4 yaş	<i>Ort±SS</i>	3	714,5±487,71	726,75±689,08	690	1,0	3	48,63±28,18	52,05±38,96	41,8	1,0
ortalama	<i>[min-mak]</i>		[239,5-1214]	[239,5-1214]	[690]			[24,5-79,6]	[24,5-79,6]	[41,8]	
	<i>(medyan)</i>		(690)	(726,8)	(690)			(41,8)	(52,1)	(41,8)	
4-7 yaş	<i>Ort±SS</i>	4	1245,5±997,49	311	1557±954,09	0,180	4	44,48±20,65	18,8	53,03±14,15	0,180
ortalama	<i>[min-mak]</i>		[311-2610]	[311]	[750-2610]			[18,8-69,2]	[18,8]	[42,9-69,2]	
	<i>(medyan)</i>		(1030,5)	(311)	(1311)			(45)	(18,8)	(47)	
≥7 yaş	<i>Ort±SS</i>	11	1423,36±839,27	1574,38±1018,58	1159,08±355,79	0,450	11	44,35±26,83	45,19±23,22	42,87±36,27	0,705
ortalama	<i>[min-mak]</i>		[553-3080]	[553-3080]	[630,3-1385]			[15,5-97]	[15,5-72,4]	[20,57-97]	
	<i>(medyan)</i>		(1351)	(1572)	(1310,5)			(33)	(39,35)	(26,95)	

^cMann Whitney U' Testi **p*<0,05

(N: Değerlendirilen BTK Sayısı, Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, [min-mak]: minimum-maksimum)

Klinik fenotipe göre Phe toleransı değerlendirmesi. **p.E390G** mutasyonu taşıyan vakalar değerlendirildiğinde; 1-2 yaşıta, 2-4 yaşıta, 4-7 yaşıta ve 7 yaşı ęeri dönemde klinik fenotipe göre ortalama Phe toleransı lmleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 27). **p.A300S** mutasyonu olan vakalar değerlendirildiğinde; 1-2 yaşı, 4-7 yaşı aralığındaki ve 7 yaşı ęeri dönemde klinik fenotipe göre ortalama Phe toleransı lmleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 28).

Vakaların klinik fenotip ve yaşıa göre Phe toleransı değişımi. **p.E390G** mutasyonu taşıyan, *Hafif HPA* fenotipinde vakaların yaşıa göre mg/gün bakımından Phe toleransları değişıktir;

-1-2 yaşıa göre 2-4 yaşıta %17 azalırken,

-2-4 yaşıa göre 4-7 yaşıta %41,6,

-4-7 yaşıa göre 7 yaşı ęeri zamanda %19,8 artmışıtır. *Hafif PKU* fenotipinde vakaların yaşıa göre mg/gün bakımından Phe toleransları değişıktir;

-1-2 yaşıa göre 2-4 yaşıta %88,3,

-2-4 yaşıa göre 4-7 yaşıta %13,7,

-4-7 yaşıa göre 7 yaşı ęeri zamanda %39,3 artmışıtır.

-En belirgin şekilde ise, en küçük yaşı grubuna (1-2) yaşıa göre en bk yaşı grubunda (7 yaşı ęeri) %198,3 artış gzlenmişıtır (Tablo 27).

p.A300S mutasyonu olan, *Hafif PKU* fenotipinde vakaların yaşıa göre mg/gün bakımından Phe toleransları değişıktir;

-1-2 yaşıa göre 2-4 yaşıta %10,7,

-2-4 yaşıa göre 4-7 yaşıta %76,5 artmışıtır

-4-7 yaşıa göre 7 yaşı ęeri zamanda %23,8 azalmışıtır. *Klasik PKU* fenotipinde vakaların yaşıa göre mg/gün bakımından Phe toleransları değişıktir;

-1-2 yaşıa göre 2-4 yaşıta %24,8 azalırken,

-2-4 yaşıa göre 4-7 yaşıta %29,9,

-4-7 yaşıa göre 7 yaşı ęeri zamanda %110,9 artmışıtır (Tablo 28).

Tablo 27: p.E390G mutasyonu olan vakaların yaş grubuna ve son tanı klinik fenotipine göre fenilalanin toleransı değerlendirmesi

		Phe toleransı (mg/gün)				Phe toleransı (mg/kg/gün)			
Phe toleransı			Son tanı klinik fenotip		^c p			Son tanı klinik fenotip	
	N		Hafif HPA	Hafif PKU		Hafif HPA	Hafif PKU		
			(n=17)	(n=21)		(n=17)	(n=21)		
1-2 yaş		Ort±SS	1375±1124,3	443,5±112,82	0,083	127,95±103,17	38,25±10,83	0,076	
ortalama		[min-mak]	[580-2170]	[314-520,5]		[55-200,9]	[32-50,75]		
		(medyan)	(1375)	(496)		(128)	(32)		
2-4 yaş		Ort±SS	1141,2±1058,96	835,1±689,86	1,0	76,5±82,73	57,99±42,37	0,739	
ortalama		[min-mak]	[392,4-1890]	[278-2200]		[18-135]	[18,8-140]		
		(medyan)	(1141,2)	(596,3)		(76,5)	(46,7)		
4-7 yaş		Ort±SS	1616,01±967,87	949,81±624,95	0,174	75,75±42,78	46,72±27,86	0,269	
ortalama		[min-mak]	[723,8-2990]	[341-2165]		[28-127]	[18,9-93,5]		
		(medyan)	(1375,13)	(786,8)		(74)	(32,1)		
≥7 yaş		Ort±SS	1936,61±1160,93	1323,12±699,3	0,229	49,9±22,99	30,57±10,86	0,139	
ortalama		[min-mak]	[933,7-3696]	[542,67-2711,5]		[24,8-73,8]	[11,2-52]		
		(medyan)	(1462,5)	(1041,45)		(51,3)	(31,7)		

^cMann Whitney U' Testi *p<0,05

(N: Değerlendirilen BTK Sayısı, Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, [min-mak]: minimum-maksimum)

Tablo 28: p.A300S mutasyonu olan vakaların yaş grubuna ve son tanı klinik fenotipine göre fenilalanin toleransı değerlendirmesi

		Phe toleransı (mg/gün)					Phe toleransı (mg/kg/gün)				
		Son tanı klinik fenotip					Son tanı klinik fenotip				
Phe toleransı		N	Hafif HPA (n=27)	Hafif PKU (n=17)	Klasik PKU (n=3)	ϵ_p	N	Hafif HPA (n=27)	Hafif PKU (n=17)	Klasik PKU (n=3)	ϵ_p
1-2 yaş	<i>Ort±SS</i>		599	860	299	0,368		56	78,2	28,5	0,368
ortalama	<i>[min-mak]</i>	3	[599]	[860]	[299]		3	[56]	[78,2]	[28,5]	
	<i>(medyan)</i>		(599)	(860)	(299)			(56)	(78,2)	(28,5)	
2-4 yaş	<i>Ort±SS</i>		-	952±370,52	239,5	0,221		-	60,7±26,73	24,5	0,221
ortalama	<i>[min-mak]</i>	3		[690-1214]	[239,5]		3		[41,8-79,6]	[24,5]	
	<i>(medyan)</i>			(952)	(239,5)				(60,7)	(24,5)	
4-7 yaş	<i>Ort±SS</i>		1311	1680±1315,22	311	0,407		69,2	44,95±2,9	18,8	0,259
ortalama	<i>[min-mak]</i>	4	[1311]	[750-2610]	[311]		4	[69,2]	[42,9-47]	[18,8]	
	<i>(medyan)</i>		(1311)	(1680)	(311)			(69,2)	(44,95)	(18,8)	
≥7 yaş	<i>Ort±SS</i>		2012,33±929,34	1280,57±768,57	656	0,214		54,17±21,76	41,76±31,05	33	0,707
ortalama	<i>[min-mak]</i>	11	[1385-3080]	[553-2767]	[656]		11	[29,4-70,2]	[15,5-97]	[33]	
	<i>(medyan)</i>		(1572)	(1270)	(656)			(62,9)	(24,5)	(33)	

^cKruskal Wallis Testi* $p < 0,05$

(N: Değerlendirilen BTK Sayısı, Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, [min-mak]: minimum-maksimum)

Güncel Besin Tüketim Kaydı Değerlendirmesi. Toplam protein alımı. p.E390G mutasyonu olan vakaların zigoziteye göre alınan toplam protein ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,051$). Homozigot vakaların %16,7'si ($n=1$) RDA'ya göre alması gerekenden düşük protein tüketmiştir. Bu vaka, RDA'ya göre alması gereken proteinin %75,7'sini tüketmiştir. Heterozigot vakaların %26,3'ü ($n=5$) RDA'ya göre alması gerekenden düşük protein tüketmiştir. Bu vakalar, RDA'ya göre alması gereken proteinin ortalama $78 \pm 17,8$ 'ini almıştır (min-mak: %47,1-%90,7). Güncel üç günlük BTK'sına ulaşılan vakaların son klinik fenotipe göre; *Hafif HPA* %30'u ($n=3$) ve *Hafif PKU* %20'si ($n=3$) RDA'ya göre alması gereken protein miktarından daha az protein tüketmiştir. **Doğal protein alımı.** zigoziteye göre alınan doğal protein miktarı homozigot vakalarda heterozigotlara göre istatistiksel anlamlı bir şekilde daha fazladır ($p=0,042^*$). **Phe içermeyen formuladan alınan protein.** zigoziteye göre Phe içermeyen formuladan alınan protein ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,236$). **Phe toleransları.** homozigot vakaların günlük tolere edebildiği Phe miktarı (mg/gün) heterozigotlara göre ileri derecede istatistiksel anlamlı bir şekilde daha fazladır ($p=0,008^{**}$). Son tanı klinik fenotipe göre 3 günlük besin tüketim kaydı sonuçları değerlendirildiğinde, Hafif HPA vakaların Phe toleransı (mg/gün) Hafif PKU vakalara göre istatistiksel anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0,017$). **Son kantitatif Phe ölçümleri.** Zigoziteye göre son kantitatif Phe ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,611$) (Tablo 29).

Tablo 29: p.E390G mutasyonu olan vakaların üç günlük besin tüketim kaydı verilerinin zigoziteye göre karşılaştırılması (n=25)

		Zigozite			°p
		Tüm vakalar (n=25)	Homozigot vakalar (n=6)	Heterozigot vakalar (n=19)	
Total protein alımı (gr/gün)	Ort±SS [min-mak] (medyan)	56,79±14,31 [33,5-83,3] (51,9)	67,33±11,49 [45,2-75,2] (72)	53,63±13,74 [33,5-83,3] (49,1)	0,051
Doğal protein alımı (gr/gün)	Ort±SS [min-mak] (medyan)	50,2±19,96 [15,6-83,3] (45,2)	64±14,82 [44,7-75,2] (72)	45,84±19,67 [15,6-83,3] (40,4)	0,042*
Phe toleransı (mg/gün)	Ort±SS [min-mak] (medyan)	2685,4±1092,3 [1136-4603] (2455)	3649,17±923,11 [2407-4603] (3958,5)	2381,05±973 [1136-4102] (2095)	0,008**
Phe toleransı (mg/kg/gün)	Ort±SS [min-mak] (medyan)	45,14±16,92 [19,6-80,1] (46)	50,08±20,03 [22,8-74,7] (52,3)	43,58±16,11 [19,6-80,1] (44,3)	0,294
Phe içermeyen formuladan protein alımı (gr/gün)	Ort±SS [min-mak] (medyan)	6,83±9,51 [0-29,3] (0)	3,33±8,17 [0-20] (0)	7,94±9,83 [0-29,3] (0)	0,236
Alınan toplam enerji (kcal/gün)	Ort±SS [min-mak] (medyan)	1705,15±366,59 [1113-2311] (1677)	1931,33±282,98 [1432-2188] (1999)	1640,52±367,36 [1113-2311] (1568)	0,096
Enerjinin yağ yüzdesi (%)	Ort±SS [min-mak] (medyan)	35,8±5,36 [24,7-45,7] (34,5)	33,48±3,56 [27-37] (33,8)	36,54±5,7 [24,7-45,7] (36,3)	0,161
Enerjinin karbonhidrat yüzdesi (%)	Ort±SS [min-mak] (medyan)	50,14±6,81 [37-63,3] (50,4)	52,28±4,28 [47-59,7] (51,7)	49,46±7,4 [37-63,3] (50,3)	0,504
Enerjinin protein yüzdesi (%)	Ort±SS [min-mak] (medyan)	14,11±3,08 [9,7-22] (14)	14,23±1,54 [13-17] (13,9)	14,07±3,46 [9,7-22] (14)	0,750
Son kan Phe düzeyi (µmol/L)	Ort±SS [min-mak] (medyan)	266,13±104,55 [114-491] (250,4)	288,83±107,17 [175-435] (290)	258,96±105,62 [114-491] (250,4)	0,611

^cMann Whitney U Test *p<0,05 [*min-mak*]: minimum-maksimum, *Ort±SS*: Ortalama±Standart Sapma

Toplam protein alımı. p.A300S mutasyonu olan vakaların zigoziteye göre alınan toplam protein ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,947$). Güncel üç günlük BTK'sına ulaşılan homozigot vakaların %50'si ($n=3$) RDA'ya göre alması gerekenden düşük protein tüketmiştir. Bu vakalar, RDA'ya göre alması gereken proteinin ortalama $\%94,3 \pm 78,9$ 'unu tüketmiştir (min-mak: $\%88,7$ - $\%97,7$). Heterozigot vakaların %40'ı ($n=4$) RDA'ya göre alması gerekenden düşük protein tüketmiştir. Bu vakalar, RDA'ya göre alması gereken proteinin ortalama $\%78,9 \pm 16,2$ 'sini almıştır (min-mak: $\%62,3$ - $\%97,5$). Güncel üç günlük BTK'sına ulaşılan vakaların son klinik fenotipe göre ise; *Hafif HPA* %25'i ($n=2$), *Hafif PKU* %60'ı ($n=3$) ve *Klasik PKU* tamamı ($n=2$) RDA'ya göre alması gereken protein miktarından daha az protein tüketmiştir. **Doğal protein alımı.** Zigoziteye göre alınan doğal protein miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,806$). **Phe içermeyen formuladan alınan protein.** Homozigot vakaların Phe içermeyen formuladan alınan protein alımı heterozigot vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazladır ($p=0,037^*$). **Phe toleransları.** Zigoziteye göre Phe toleransları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,624$; $p=0,462$). **Son kantitatif Phe ölçümleri.** Zigoziteye göre son kantitatif Phe ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,571$) (Tablo 30).

Tablo 30: p.A300S mutasyonu olan vakaların üç günlük besin tüketim kaydı verilerinin zigoziteye göre karşılaştırılması (n=15)

		Zigozite			p
		Tüm vakalar (n=15)	Homozigot vakalar (n=5)	Heterozigot vakalar (n=10)	
Total protein alımı (gr/gün)	<i>Ort±SS</i> <i>[min-mak]</i> <i>(medyan)</i>	50,15±11,21 [32,7-76,5] (47,8)	53,18±13,9 [42,9-76,5] (45,5)	48,47±9,93 [32,7-60,1] (48,9)	0,947
Doğal protein alımı (gr/gün)	<i>Ort±SS</i> <i>[min-mak]</i> <i>(medyan)</i>	41,54±16,78 [10,8-60,5] (46,6)	37,98±18,39 [22,9-60,5] (25,5)	43,32±16,64 [10,8-60,1] (47,8)	0,806
Phe toleransı (mg/gün)	<i>Ort±SS</i> <i>[min-mak]</i> <i>(medyan)</i>	2300,55±1040,32 [502-3683] (2532)	2076,8±1142,52 [981-3528] (1600)	2412,42±1030,36 [502-3683] (2693,5)	0,624
Phe toleransı (mg/kg/gün)	<i>Ort±SS</i> <i>[min-mak]</i> <i>(medyan)</i>	45,7±23,47 [9,3-80,4] (46)	39,42±27,4 [18,5-80,4] (22,2)	48,84±22,15 [9,3-76,4] (49,2)	0,462
Phe içermeyen formüladan protein alımı (gr/gün)	<i>Ort±SS</i> <i>[min-mak]</i> <i>(medyan)</i>	7,32±9,54 [0-21,9] (0)	15,2±8,67 [0-20] (20)	3,39±7,52 [0-21,9] (0)	0,037*
Alınan toplam enerji (kcal/gün)	<i>Ort±SS</i> <i>[min-mak]</i> <i>(medyan)</i>	1699,27±387,1 [1157-2278] (1789)	1962,8±307,8 [1463-2278] (2063)	1567,5±364,85 [1157-2122] (1454)	0,066
Enerjinin yağ yüzdesi (%)	<i>Ort±SS</i> <i>[min-mak]</i> <i>(medyan)</i>	39,72±8,2 [24-54,4] (40,5)	36,04±4,79 [31,4-43,3] (35)	40,56±9,12 [24-54,4] (41,7)	0,178
Enerjinin karbonhidrat yüzdesi (%)	<i>Ort±SS</i> <i>[min-mak]</i> <i>(medyan)</i>	49,62±7,7 [38-63,7] (47,1)	52,32±8,24 [41,3-60,8] (55)	48,12±7,44 [38-63,7] (46,6)	0,327
Enerjinin protein yüzdesi (%)	<i>Ort±SS</i> <i>[min-mak]</i> <i>(medyan)</i>	12,33±3,29 [7,7-18,7] (12)	11,58±3,58 [7,8-15,7] (10)	12,71±3,27 [7,7-18,7] (12,2)	0,624
Son kan Phe düzeyi (µmol/L) [#]	<i>Ort±SS</i> <i>[min-mak]</i> <i>(medyan)</i>	344,42±231,73 [115-1054] (292,3)	300,74±87,91 [152-376] (323)	364,27±275,81 [115-1054] (261,2)	0,571

^cMann Whitney U Test * $p < 0,05$ [min-mak]: minimum-maksimum, Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma

[#]1 vaka kan verip BTK tutmadığından dolayı son kan Phe düzeyi(μmol/L) n=16 vaka üzerinden değerlendirilmiştir.

4.4. Vakaların Son Durum Değerlendirmesi

Cinsiyete göre değerlendirme. p.E390G mutasyonu olan vakaların cinsiyete göre antropometrik değerlendirme, kan Phe, Tyr ve Phe/Tyr değerleri Tablo 31’de verilmiştir. Bu vakaların son tanı klinik fenotipleri; *Hafif HPA* %40 (n=10) ve *Hafif PKU* %60 (n=15)’tir.

Tablo 31: p.E390G mutasyonu bulunan vakaların (n=25) son başvuru vücut ağırlığı, boy uzunluğu, persentil, kan fenilalanin değerlerinin son tanı klinik fenotipinin cinsiyete göre dağılımı

		Kız (n=10)	Erkek (n=15)
Vücut ağırlığı (kg) (n=25)	<i>Ort±SS</i> [<i>min-mak</i>] (<i>medyan</i>)	54,05±16,3 [31-84] (54,2)	68,3±21,5 [40,1-114,4] (65)
Tartı persentili, n (%) (n=25)	<3 3-10 10-25 25-50 50-75 75-90 90-97 97<	2 (8) 1 (4) 0 (0) 2 (8) 2 (8) 1 (4) 0 (0) 2 (8)	0 (0) 1 (4) 0 (0) 2 (8) 4 (16) 4 (16) 2 (8) 2 (8)
Boy uzunluğu (cm) (n=25)	<i>Ort±SS</i> [<i>min-mak</i>] (<i>medyan</i>)	156,7±8,87 [141-173] (157,5)	167,1±13,71 [147-190] (168)
Boy persentili, n (%) (n=25)	<3 3-10 10-25 25-50 50-75 75-90 90-97 97<	1 (4) 1 (4) 2 (8) 4 (16) 0 (0) 1 (4) 0 (0) 1 (4)	0 (0) 0 (0) 1 (4) 6 (24) 4 (16) 2 (8) 1 (4) 1 (4)
Phe (μmol/L) (n=25)	<i>Ort±SS</i> [<i>min-mak</i>] (<i>medyan</i>)	246,9±107,02 [115-491] (220)	278,95±104,56 [114-435] (284)
Tyr (μmol/L) (n=25)	<i>Ort±SS</i> [<i>min-mak</i>] (<i>medyan</i>)	53,14±18,16 [34-88] (50)	62,45±17,43 [41,7-97] (57)
Phe/Tyr (n=25)	<i>Ort±SS</i> [<i>min-mak</i>] (<i>medyan</i>)	4,79±1,4 [2,46-6,35] (5,6)	4,72±2,2 [1,8-8,8] (4,3)
Son tanı, n (%) (n=25)	<i>Hafif HPA</i> (n=10) <i>Hafif PKU</i> (n=15)	3 (30) 7 (70)	7 (46,7) 8 (53,3)

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, [min-mak]: minimum-maksimum

p.A300S mutasyonu bulunan vakaların cinsiyete göre antropometrik değerlendirmesi, Phe, Tyr ve Phe/Tyr değerleri Tablo 32’de verilmiştir. Kızların Phe ve Phe/Tyr değerleri erkeklerden düşük, Tyr değerleri ise erkeklerden yüksektir. Bu vakaların son tanı klinik fenotipleri; *Hafif HPA* %46,7 (n=7), *Hafif PKU* %40 (n=6) ve *Klasik PKU* %13,3 (n=2)'tür.

Tablo 32: p.A300S mutasyonu bulunan vakaların (n=16) son başvuru vücut ağırlığı, boy uzunluğu, persentil, kan fenilalanin değerlerinin son tanı klinik fenotipinin cinsiyete göre dağılımı

		Kız (n=5)	Erkek (n=11)
Vücut ağırlığı (kg) (n=16)	<i>Ort±SS</i> [min-mak] (medyan)	42,6±7,83 [35-55] (40)	59,09±9,72 [39-72] (72)
Tartı persentili, n (%) (n=16)	<3 3-10 10-25 25-50 50-75 75-90 90-97 97<	0 (0) 1 (6,3) 2 (12,5) 0 (0) 2 (12,5) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	1 (6,3) 1 (6,3) 1 (6,3) 0 (0) 5 (31) 2 (12,5) 0 (0) 1 (6,3)
Boy uzunluğu (cm) (n=16)	<i>Ort±SS</i> [min-mak] (medyan)	150,75±11,38 [139-161] (151,5)	160,91±6,72 [150-170] (162)
Boy persentili, n (%) (n=16)	<3 3-10 10-25 25-50 50-75 75-90 90-97 97<	1 (6,3) 1 (6,3) 0 (0) 0 (0) 1 (6,3) 0 (0) 2 (12,5) 0 (0)	0 (0) 3 (18,7) 4 (25) 0 (0) 3 (18,7) 0 (0) 0 (0) 1 (6,3)
Phe (μmol/L) (n=16)	<i>Ort±SS</i> [min-mak] (medyan)	222,24±85,92 [115-323] (260)	399,96±258,34 [149-1054] (323)
Tyr (μmol/L) (n=16)	<i>Ort±SS</i> [min-mak] (medyan)	58,72±16,98 [38-83] (58,6)	55,65±15,91 [34-91,3] (50,3)
Phe/Tyr (n=16)	<i>Ort±SS</i> [min-mak] (medyan)	3,69±0,62 [3,01-4,46] (3,89)	8,02±6,2 [2,5-20,3] (6,1)
Son tanı, n (%) * (n=15)	<i>Hafif HPA (n=7)</i> <i>Hafif PKU (n=6)</i> <i>Klasik PKU (n=2)</i>	3 (60) 2 (40) 0 (0)	4 (40) 4 (40) 2 (20)

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, [min-mak]: minimum-maksimum

**1 vaka kan verip BTK tutmadığından dolayı kan değerleri belirtilmiş ancak klinik fenotipe göre son tanısı belirlenememiştir.*

Son tanı klinik fenotipe göre değerlendirme. p.E390G mutasyonu bulunan vakaların klinik fenotip ve son klinik tanıya göre son başvurdaki vücut ağırlığı ölçümleri, tartı persentilleri, boy uzunluğu ölçümleri, boy persentilleri, Phe, Tyr ve Phe/Tyr değerleri Tablo 33'te gösterilmiştir. p.E390G mutasyonuna sahip vakaların ortalama vücut ağırlığı persentil değeri ortalama %60,84 ve boy uzunluğu persentil değeri ortalama %48,53 ile yaşlarına göre normal aralıktadır. Vücut ağırlığı bakımından en düşük %1,7 persentil değeri ile ağır malnütrisyonu, en fazla %100 persentil değeri ile

morbid obeziteye sahip vakanın bulunduğu görülmüştür. Boy uzunluğu bakımından da en düşük %2,9 persentil ile bodur ve en fazla %99,7 persentil ile uzun vakanın olduğu saptanmıştır.

Tablo 33: p.E390G mutasyonu olan vakaların (n=25) son başvuru vücut ağırlığı, boy uzunluğu, tartı ve boy persentili, kan fenilalanin değerlerinin son tanı klinik fenotipine göre dağılımı

		Son tanı klinik fenotip	
		Hafif HPA (n=10)	Hafif PKU (n=15)
Vücut ağırlığı (kg) (n=25)	<i>Ort±SS</i> [min-mak] (medyan)	68,5±21,85 [45,6-114,4] (64)	58,67±19,28 [31-100] (56)
Tartı persentili, n (%) (n=25)	<3 3-10 10-25 25-50 50-75 75-90 90-97 >97	0 (0) 0 (0) 0 (0) 2 (8) 3 (12) 2 (8) 1 (4) 2 (8)	2 (8) 2 (8) 0 (0) 2 (8) 3 (12) 3 (12) 1 (4) 2 (8)
Boy uzunluğu (cm) (n=25)	<i>Ort±SS</i> [min-mak] (medyan)	168,41±11,44 [153-190] (166,3)	159,3±12,85 [141-185] (155)
Boy persentili, n (%) (n=25)	<3 3-10 10-25 25-50 50-75 75-90 90-97 >97	0 (0) 0 (0) 0 (0) 4 (16) 2 (8) 1 (4) 1 (4) 2 (8)	1 (4) 1 (4) 3 (12) 6 (24) 2 (8) 2 (8) 0 (0) 0 (0)
Phe (µmol/L) (n=25)	<i>Ort±SS</i> [min-mak] (medyan)	238,6±105,65 [114-435] (235,5)	284,48±103,24 [116,8-491] (281)
Tyr (µmol/L) (n=25)	<i>Ort±SS</i> [min-mak] (medyan)	60,4±14,14 [38-85] (62)	57,94±20,66 [34-97] (52,5)
Phe/Tyr (n=25)	<i>Ort±SS</i> [min-mak] (medyan)	4,05±1,96 [1,8-8,07] (3,56)	5,24±1,77 [2,8-8,76] (5,38)

Ort±SS: Ortalama±Standart sapma, [min-mak]: minimum-maksimum

p.A300S mutasyonu bulunan vakaların klinik fenotip ve son klinik tanıya göre son başvuru vücut ağırlığı ölçümleri, tartı persentilleri, boy uzunluğu ölçümleri, boy persentilleri, kan Phe, Tyr ve Phe/Tyr değerleri Tablo 34’te verilmiştir. Vakaların ortalama vücut ağırlığı persentil değeri ortalama %47,11 ve boy uzunluğu persentil değeri ortalama %40 ile yaşlarına göre normal aralıktadır. Vücut ağırlığı bakımından en düşük persentil değeri %0,1 ile ağır malnütrisyonu sahip vaka görülmüşken, en fazla

%100 persentil değeri ile morbid obeziteye sahip vakanın bulunduğu görülmüştür. Boy uzunluğu bakımından da en düşük %1,8 persentil ile bodur ve en fazla %100 persentil ile aşırı uzun vakanın olduğu saptanmıştır.

Tablo 34: p.A300S mutasyonu olan vakaların (n=16) son başvuru vücut ağırlığı, boy uzunluğu, tartı ve boy persentili, kan fenilalanin değerlerinin son tanı klinik fenotipine göre dağılımı

		Son tanı klinik fenotip		
		Hafif HPA (n=8)	Hafif PKU (n=6)	Klasik PKU (n=2)
Vücut ağırlığı (kg) (n=16)	<i>Ort±SS</i> [<i>min-mak</i>] (<i>medyan</i>)	48,63±10,45 [35-62] (49,5)	57,33±12,03 [39-70] (61)	65±9,9 [58-72] (65)
Tartı persentili, n (%) (n=16)	<3 3-10 10-25 25-50 50-75 75-90 90-97 97<	0 (0) 1 (6,25) 3 (18,75) 0 (0) 3 (18,75) 1 (6,25) 0 (0) 0 (0)	1 (6,25) 1 (6,25) 0 (0) 0 (0) 3 (18,75) 1 (6,25) 0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 1 (6,25) 0 (0) 0 (0) 1 (6,25)
Boy uzunluğu (cm) (n=16)	<i>Ort±SS</i> [<i>min-mak</i>] (<i>medyan</i>)	155,57±11,76 [139-170] (160)	159,67±6,38 [153-170] (159)	163±1,41 [162-164] (163)
Boy persentili, n (%) (n=16)	<3 3-10 10-25 25-50 50-75 75-90 90-97 97<	1 (6,25) 1 (6,25) 2 (12,5) 0 (0) 2 (12,5) 0 (0) 2 (12,5) 0 (0)	0 (0) 3 (18,75) 1 (6,25) 0 (0) 2 (12,5) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0) 1 (6,25) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 1 (6,25)
Phe (µmol/L) (n=16)	<i>Ort±SS</i> [<i>min-mak</i>] (<i>medyan</i>)	242,28±110,45 [115-454] (242)	429,42±311,41 [210-1054] (326,35)	498±247,49 [323-673] (498)
Tyr (µmol/L) (n=16)	<i>Ort±SS</i> [<i>min-mak</i>] (<i>medyan</i>)	61,2±14,04 [38-83] (60,5)	56,55±17,13 [46,4-91,3] (50,3)	38,4±6,22 [34-42,8] (38,4)
Phe/Tyr (n=16)	<i>Ort±SS</i> [<i>min-mak</i>] (<i>medyan</i>)	3,84±1,1 [2,54-6,08] (3,76)	8,11±6,2 [3,11-20,25] (6,73)	13,68±8,66 [7,55-19,8] (13,68)

Ort±SS: Ortalama±Standart sapma, [min-mak]: minimum-maksimum

Son değerlendirilen üç günlük besin tüketim kaydı verilerine ilişkin bilgiler.

p.E390G mutasyonu bulunan, üç günlük ‘Besin Tüketim Kaydı’ (BTK) tutan vakaların (n=25) Phe toleransları değerlendirildiğinde klinik fenotip ile toleransları uyumlu olan vakalar (*Tolerans-Fenotip Uyumlu Grup, n=16*) ayrı olarak incelenmiştir. **p.A300S** mutasyonu bulunan, üç günlük ‘Besin Tüketim Kaydı’ (BTK) tutan vakaların (n=16)

Phe toleransları değerlendirildiğinde klinik fenotip ile toleransları ile uyumlu olan vakalar (*Tolerans-Fenotip Uyumlu Grup*, $n=7$) ayrı olarak incelenmiştir.

Tolerans-Fenotip Uyumlu Grup. Zigoziteye göre değerlendirme. ‘**p.E390G** mutasyonu bulunan *Tolerans-Fenotip Uyumlu Grup*’ (homozigot ($n=4$) ve heterozigot ($n=12$) mutasyon gösteren)’taki vakaların yaş (yıl), vücut ağırlığı (kg) ve boy uzunluğu (cm) Ort $\pm$ SS, [min-mak] ve (medyan) değerleri Tablo 35’te bildirilmiştir. Homozigot vakaların boy uzunluğu heterozigot vakalardan istatistiksel anlamlı bir şekilde düşük saptanmıştır ($p=0,013$). ‘**p.A300S** mutasyonu bulunan *Tolerans-Fenotip Uyumlu Grup*’ (homozigot ($n=2$) ve heterozigot ($n=5$) mutasyon gösteren)’taki vakaların yaş (yıl), vücut ağırlığı (kg) ve boy uzunluğu (cm) Ort $\pm$ SS, [min-mak] ve (medyan) değerleri Tablo 36’da bildirilmiştir.

Tablo 35: p.E390G mutasyonu bulunan, üç günlük besin tüketim kaydı tutan ($n=16$) tolerans-fenotip uyumlu gruptaki vakaların, zigoziteye göre yaş, vücut ağırlığı ve boy uzunluğu karşılaştırması

		Zigozite			^c <i>p</i>
		Tüm vakalar (n=16)	Homozigot vakalar (n=4)	Heterozigot vakalar (n=12)	
Yaş (yıl)	<i>Ort±SS</i>	14,51±3,54	16,77±2,58	13,76±3,58	0,052
	<i>[min-mak]</i>	[10,5-21,17]	[14,17-19,5]	[10,5-21,17]	
	<i>(medyan)</i>	(13,21)	(16,7)	(12,67)	
Vücut ağırlığı (kg)	<i>Ort±SS</i>	58,5±17,8	73,58±19,3	53,48±14,85	0,06
	<i>[min-mak]</i>	[31-100]	[55-100]	[31-80]	
	<i>(medyan)</i>	(55,5)	(69,65)	(51,7)	
Boy uzunluğu (cm)	<i>Ort±SS</i>	158,79±11,61	172,9±10,45	154,08±7,59	0,013*
	<i>[min-mak]</i>	[141-185]	[160-185]	[141-168]	
	<i>(medyan)</i>	(157,5)	(173,3)	(153)	

^c‘Mann Whitney U’ Testi

* $p<0,05$

Tablo 36: p.A300S mutasyonu bulunan, üç günlük besin tüketim kaydı tutan (n=7) tolerans-fenotip uyumlu gruptaki vakaların, zigoziteye göre yaş, vücut ağırlığı ve boy uzunluğu karşılaştırması

		Zigozite			^c p
		Tüm vakalar (n=7)	Homozigot vakalar (n=2)	Heterozigot vakalar (n=5)	
Yaş (yıl)	<i>Ort±SS</i> [min-mak] (medyan)	14,96±4,84 [11,92-24,83] (12,67)	12,38±0,42 [12,08-12,67] (12,38)	16±5,52 [11,92-24,83] (13)	0,439
Vücut ağırlığı (kg)	<i>Ort±SS</i> [min-mak] (medyan)	50±9,88 [38-62] (47)	42,5±6,36 [38-47] (42,5)	53±9,85 [40-62] (58)	0,245
Boy uzunluğu (cm)	<i>Ort±SS</i> [min-mak] (medyan)	157,83±11,05 [143-170] (157)	148±7,07 [143-153] (148)	162,75±9,5 [150-170] (165,5)	0,159

^cMann Whitney U Test

*p<0,05

Son tanı klinik fenotipine göre değerlendirme. Üç günlük BTK tutan, **p.E390G** mutasyonu bulunan vakalar son tanı klinik fenotipe göre sınıflandırıldığında yaş, vücut ağırlığı ve boy uzunluğu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 37). **p.A300S** mutasyonu bulunan vakalar son tanı klinik fenotipe göre sınıflandırıldığında yaş, vücut ağırlığı ve boy uzunluğu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 38).

Tablo 37: p.E390G mutasyonu bulunan üç günlük besin tüketim kaydı tutan tolerans-fenotip uyumlu gruptaki vakaların son tanı klinik fenotipine göre yaş, vücut ağırlığı ve boy uzunluğunun karşılaştırılması (n=16)

		Son tanı klinik fenotip		^c p
		Hafif HPA (n=5)	Hafif PKU (n=11)	
Yaş (yıl)	<i>Ort±SS</i> [min-mak] (medyan)	13,63±1,18 [12-15] (14,08)	14,91±4,21 [10,5-21,17] (13,08)	0,528
Vücut ağırlığı (kg)	<i>Ort±SS</i> [min-mak] (medyan)	54,92±9,13 [45,6-65] (55)	60,13±20,80 [31-100] (56)	0,255
Boy uzunluğu (cm)	<i>Ort±SS</i> [min-mak] (medyan)	161,32±6,28 [153-170,6] (161)	157,64±13,49 [141-185] (153)	0,052

^cMann Whitney U Testi

Tablo 38: p.A300S mutasyonu bulunan üç günlük besin tüketim kaydı tutan tolerans-fenotip uyumlu gruptaki vakaların son tanı klinik fenotipine göre yaş, vücut ağırlığı ve boy uzunluğunun karşılaştırılması (n=7)

		Son tanı klinik fenotip		^c p
		Hafif HPA (n=5)	Hafif PKU (n=2)	
Yaş (yıl)	<i>Ort±SS</i>	13,57±2,51	18,46±9,02	0,699
	<i>[min-mak]</i>	[11,92±18]	[12,08-24,83]	
	<i>(medyan)</i>	(12,67)	(18,46)	
Vücut ağırlığı (kg)	<i>Ort±SS</i>	49±11,27	52,5±7,78	0,699
	<i>[min-mak]</i>	[38-62]	[47-58]	
	<i>(medyan)</i>	(45)	(52,5)	
Boy uzunluğu (cm)	<i>Ort±SS</i>	156±11,92	161,5±12,02	0,481
	<i>[min-mak]</i>	[143-170]	[153-170]	
	<i>(medyan)</i>	(155,5)	(161,5)	

^c'Mann Whitney U' Testi

*p<0,05

5. TARTIŞMA

‘Fenilketonüri (PKU)’de genotip/fenotip ilişkisi: A300S ve E390G mutasyonları olan hastaların fenilalanin (Phe) toleransı’nın araştırıldığı bu tez çalışmasında; p.A300S (n=47) ya da p.E390G (n=38) mutasyonu saptanmış vakaların fenotip özellikleri ile yaşam boyu ve güncel bireysel Phe toleransı değerlendirilerek genotip ile ilişkilerini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Yenidoğan tarama ile belirlenen hiperfenilalaninemi (HPA) vakaları, ilk kantitatif Phe düzeyine göre klinik fenotipleri belirlenerek tanı almaktadır. PKU vakalarına ve BH4 yanıtı vakalara uygulanan beslenme tedavisinin izlemi ve değerlendirilmesinde, ‘Phe toleransı’nın saptanması önemlidir (83). "İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği"nde izlenen 588 HPA vakasında yapılan bir çalışmada; PAH genindeki mutasyonlar belirlenmiş, p.A300S ya da p.E390G mutasyonu (sırasıyla, 59 ve 47 alel) olan 77 ailede 84 vaka saptanmıştır (50). p.A300S ve p.E390G mutasyonlarını *bileşik heterozigot* olarak taşıyan bir vaka, her iki mutasyon grubunda değerlendirilmiştir. Her iki mutasyon grubu ayrı ayrı değerlendirilerek bilgilerimize göre literatürün ilgili genotip özelliklerdeki en geniş fenotip ve genotip değerlendirilmesi yapılmıştır.

Çalışmamızdaki p.E390G ve p.A300S mutasyonuna sahip vakaların anne ve baba *memleketlerinin* en sık Karadeniz Bölgesi [sırasıyla, Kastamonu (%12,1) ve Sinop (%11,5)] olduğu belirlenmiştir (Tablo 11 ve 12).

Türk PKU hasta popülasyonunda *p.E390G mutasyonu*, vakaların %4,1’inde gözlenmiştir (50). **Sırp** PKU hastaları (n=61)nda yapılan bir çalışmada, en sık görülen mutasyonlardan biri p.E390G olup görülme sıklığı %5,2 olarak bildirilmiştir. p.L48S, p.R408W, p.P281L, p.E390G, p.I306V mutasyonları Sırp PKU topluluğunun yaklaşık üçte ikisinde belirlenmiştir (84). PAH eksikliği bulunan 39 **Hırvat** aile üzerinde yapılan bir çalışmada p.E390G en sık görülen mutasyonlar arasında yer almaktadır ve toplam

alellerin %9'unu oluşturmaktadır. Çalışmada p.E390G mutasyonu görülme sıklığının diğer Avrupa ülkelerinden daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (85). **İran**'da, Khorasan Razavi şehrinde yaşayan 31 PKU hastasında p.E390G mutasyonu görülme sıklığı %1,6 olarak bulunmuştur (86). **Batı İran**'da 27 PKU hastası üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, p.E390G mutasyonu nadir olarak %1,8 sıklıkta bildirilmiştir (87). p.E390G mutasyonunun görülme sıklığı **Katalanya**'da %3,4, **İspanya**'da %1,5'dir (89). **Slovenya**'da p.E390G mutasyonu en sık görülen 5 mutasyondan biri olup alel olarak %7 görülme sıklığında belirlenmiştir (90).

Türk PKU hasta topluluğunda p.A300S mutasyonu vakaların %5'inde gözlenmiştir (50). **İsrail**'de yaşayan 159 bireyde PAH geninde belirlenen 43 farklı mutasyondan biri p.A300S'tir. Tespit edilen 292 alelin 23'ü (%7,9'u) A300S mutasyonudur (90). **Çin**'de p.A300S görülme sıklığı %0,8 (91), **Hollanda**'da %4, **Belçika**'da %1, **Almanya**'da %0,5, **Hırvatistan**'da %2,5 (87), **Brezilya**'da %0,4'tür (92). HPA görülme sıklığı 1/6,600 olan Katalanya'da yapılan bir araştırmada (n=115) p.A300S mutasyonunun prevalansı **Katalanya**'da %2,87, **İspanya**'da %1,5'dir (88).

5.1. İlk Tanı, Klinik Fenotip ve Genotip İlişkisi

İlk tanı. BiOPKU veri tabanına kayıtlı, *homozigot* p.E390G mutasyonu olan vakaların (n=23) klinik fenotipleri *Hafif HPA* %78,3 ve *Hafif PKU* %21,7 olarak bildirilmiştir (11). PAH eksikliği bulunan 39 **Hırvat** aile üzerinde yapılan bir çalışmada p.E390G *Hafif PKU* fenotipi ile ilişkili bulunmuştur (85). Çalışmamızda p.E390G mutasyonu olan vakaların ilk tanı klinik fenotipleri; *Hafif HPA* %92,1 (n=35) ve *Hafif PKU* %7,9 (n=3)'dur (Tablo 13). Bu HPA vakalarında (n=38) toplam 76 alelin 47'sinde (%61,8) p.E390G mutasyonu bulunmaktadır. Vakalarda 21 farklı alel mevcuttur. Vakalarda; *homozigotluk* %23,7 (n=9), *bileşik heterozigotluk* %76,3 (n=29)'tür (Tablo 14). *Homozigot* vakaların ilk tanı klinik fenotipleri; *Hafif HPA* %88,9 (n=8) ve *Hafif PKU* %11,1 (n=1)'dir. *Bileşik heterozigot* vakaların ilk tanı klinik fenotipleri; *Hafif HPA* %93,1 (n=27) ve *Hafif PKU* %6,9 (n=2)'dur.

BİOPKU veri tabanına kayıtlı, *homozigot p.A300S mutasyonu* olan vakaların (n=14) klinik fenotipleri incelendiğinde; *Hafif HPA* %85,7 ve *Hafif PKU* %14,3 olarak bildirilmiştir (11). Çalışmamızda p.A300S mutasyonu olan vakaların ilk tanı klinik fenotipleri; *Hafif HPA* %76,6 (n=36), *Hafif PKU* %10,6 (n=5) ve *Klasik PKU* %12,8 (n=6)'dir (Tablo 13). Bu HPA vakaları (n=47)'nda toplam 94 alelin 59'unda (%62,8) p.A300S mutasyonu bulunmaktadır. Vakalarda 17 farklı alel mevcuttur. Vakalarda; *homozigotluk* %25,5 (n=12), *bileşik heterozigotluk* %74,5 (n=35)'tir (Tablo 15). *Homozigot* vakaların ilk tanı klinik fenotipleri; *Hafif HPA* %58,3 (n=7), *Hafif PKU* %25 (n=3) ve *Klasik PKU* %16,7 (n=2)'dir. *Bileşik heterozigot* vakaların ilk tanı klinik fenotipleri; *Hafif HPA* %82,9 (n=29), *Hafif PKU* %5,7 (n=2) ve *Klasik PKU* %11,4 (n=4)'tür.

Genotip özellikleri. p.E390G mutasyonuna sahip çalışma vakalarında (n=38) toplam 76 alelin 47'sinde (%61,8) bu mutasyon belirlenmiştir. Vakalarda 21 farklı alel mevcuttur. Vakalarda; *homozigotluk* %23,7 (n=9), *bileşik heterozigotluk* %76,3 (n=29)'tür. **p.E390G homozigotluğu.** Çalışmaya alınan vakaların (n=38) %23,7 (n=9)'sinde, 37 ailenin ise %24,3 (n=9)'ünde belirlenmiştir. **Bileşik heterozigotluk.** Alellerinden biri p.E390G olan *bileşik heterozigot* vakaların (n=29) ikinci alellerinde sırasıyla en sık p.L48S (%7,9; n=3), p.R261Q (%7,9; n=3), c.164delT (%5,3; n=2), IVS10-11G>A (%5,3; n=2), p.A403V (%5,3; n=2), p.P281L (%5,3; n=2) ve p.R252Q (%5,3; n=2) mutasyonları saptanmıştır (Tablo 14).

Kanada'da PAH geninde mutasyonların incelendiği bir araştırmada, **p.E390G mutasyonu** *homozigot* ve *heterozigot* vakalar *Hafif HPA* fenotip ile ilişkili bulunmuştur (93). Katalanya'da 115 vaka ile yapılan bir araştırmada p.E390G mutasyonu *homozigot* ve IVS8nt1G>T mutasyonu ile *heterozigot* olan vakalar *Hafif HPA* fenotipinde belirlenmiştir (88). Groselj ve ark. (90) p.E390G *homozigotluğunu* *Hafif HPA* fenotipi ile ilişkili bulmuştur. Çalışmamızda p.E390G mutasyonu *homozigot* vakaların (n=9) ilk tanı klinik fenotipi, *Hafif HPA* %88,9 (n=8) ve *Hafif PKU* %11,1 (n=1) olarak saptanmıştır.

Stojiljkovic ve ark. (94), Sırbistan ve Karadağ'da yaşayan 34 PKU hastasının moleküler ve fenotipik özelliklerini incelemiştir. Bu hastaların %7'si p.E390G mutasyonuna sahiptir. Üç vaka p.R408W/p.E390G, bir vaka p.E390G/p.R158Q, bir vaka p.E390G/p.R261Q mutasyonlarını taşımaktadır. Bu vakaların tümü *Hafif PKU* fenotipindedir. Çalışmamızda; p.R261Q/p.E390G mutasyonlarına sahip üç vakanın, p.R408W/p.E390G mutasyonuna sahip bir vakanın ve p.R158Q/p.E390G mutasyonuna sahip bir vakanın ilk tanı klinik fenotipleri *Hafif HPA*'dır.

Katalanya'da 115 vaka ile yapılan bir araştırmada, p.E390G mutasyonunun p.A403V ve p.T380M ile heterozigotluğu *Hafif HPA* fenotipinde belirlenmiştir (88). Çalışmamızda p.A403V/p.E390G mutasyonunu taşıyan vakaların (n=2) ilk tanı klinik fenotipi *Hafif HPA*'dır.

Kuzey İrlanda'da *Hafif HPA* vakalar üzerinde yapılan bir çalışmada p.E390G mutasyonu *Hafif PKU* fenotipi ile ilişkili bulunmuş ancak IVS12nt1 mutasyonu ile birlikteliğinin *Hafif HPA*'ya neden olabileceği tespit edilmiştir (95). Çalışmamızda p.E390G mutasyonu olan vakaların ilk tanı klinik fenotipleri; *Hafif HPA* %92,1 (n=35) ve *Hafif PKU* %7,9 (n=3)'dur (Tablo 13).

Sloven vakalarda yapılan bir araştırmada, üç ailede saptanan p.E390G/p.R408W mutasyonu gösteren vakaların tümü *Hafif PKU* fenotipindedir (89). Çalışmamızda bu mutasyonlara sahip olan bir vakanın ilk tanı klinik fenotipi *Hafif HPA*'dır. p.R158Q/p.E390G heterozigotluğu üç ailede olup *Hafif PKU* %66,7 (n=2) ve *Hafif HPA* %33,3 (n=1) oranındadır. Araştırmamızda bu mutasyonlara sahip bir vakanın ilk tanı klinik fenotipi ise *Hafif HPA*'dır. p.R261Q/p.E390G iki ailede görülmekte, *Hafif PKU* fenotipi göstermektedir. Çalışmamızda p.R261Q/p.E390G mutasyonlarına sahip *Hafif HPA* fenotipinde üç vaka vardır. p.P281L/p.E390G mutasyonlarına sahip vaka *Hafif PKU* fenotipinde, p.E390G/p.L48S mutasyonuna sahip bir vaka *Hafif HPA* fenotipinde BH4 yanıtlıdır. Araştırmamızda bulunan p.P281L/p.E390G mutasyonlarına sahip vakaların (n=2) ve p.L48S/p.E390G sahip vakaların (n=3) ilk tanı klinik fenotipi *Hafif HPA*'dır.

p.A300S mutasyonu, çalışma vakalarımızda (n=47) toplam 94 alelin 59'unda (%62,8) bulunmaktadır. Vakalarda 17 farklı alel belirlenmiştir. Vakalarda *homozigotluk* %25,5 (n=12), *bileşik heterozigotluk* %74,5 (n=35) oranındadır. **p.A300S homozigotluğu**, 41 ailenin %24,4 (n=10)'ünde belirlenmiştir. **Bileşik heterozigot** vakaların (n=35) ikinci alellerinde sırasıyla, en sık IVS10-11G>A (%23,4; n=11), p.R261Q (%12,9; n=6), IVS7+4A>G (%4,3; n=2), p.G148D (%4,3; n=2), p.L48S (%4,3; n=2) ve p.R176X (%4,3; n=2) mutasyonları saptanmıştır (Tablo 15).

Norveç'te 108 PKU hastada yapılan bir araştırmada, bir vakada genotip p.G272X/p.A300S olarak tespit edilmiş olup *Hafif PKU* tanısı ile takiplidir (96). Çalışmamızda p.G272X/p.A300S heterozigotluğu bulunmamakla birlikte, Türk vakalarda p.A300S mutasyonunun *Hafif HPA* ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (50).

Polonyalı genotipi belirlenen 1286 HPA vakasının 35'i p.A300S/p.R408W mutasyonlarını taşımaktadır ve klinik fenotipleri *Hafif HPA* olarak bildirilmiştir (97). Bir başka çalışmada p.A300S/p.R408W mutasyonlarına sahip bir vakanın klinik fenotipi *Hafif HPA* olarak tanımlanmıştır (98). Çalışmamızda bir vaka p.A300S/p.R408W genotipine sahiptir ve ilk tanı klinik fenotipi *Hafif HPA*'dır.

Bardelli ve ark. (100), 21 İtalyan HPA vakasından birinde p.A403V/p.A300S genotipini *Hafif HPA* olarak bildirmiştir. Yenidoğanda tanı anındaki kan Phe değeri 228 µmol/L (normal değerler: 40-130 µmol/L), kan tirozin değeri ise 156 µmol/L (normal değerler: 50-140 µmol/L) saptanmıştır. PAH eksikliği bulunan p.A300S/p.A403V mutasyonları bulunan Hollandalı bir vakanın *Hafif HPA* klinik fenotipinde olduğu tanımlanmıştır (100). Çalışmamızda bir vaka p.A300S/p.A403V mutasyonlarına sahiptir ve ilk tanı klinik fenotipi *Hafif HPA*'dır.

Yenidoğanda 24 saatlik tetrahidrobiyopterin (BH4) yükleme testine yanıt. **p.E390G** mutasyonuna *homozigot* veya *bileşik heterozigot* olarak sahip 10 vakaya 24 saatlik (20 mg/kg/tek doz) BH4 yükleme testi uygulanmış, tümü BH4 yanıtı bulunmuştur (Tablo 16). BH4 yanıtı vakaların BH4 yükleme testinde kan Phe

seviyesinde düşüş Ort. $\pm$ SS %63 $\pm$ 19,25'dir. Çalışmamızda ilk tanıya göre p.E390G mutasyonunu *homozigot* taşıyan bir *Hafif HPA* vakasının BH4 yanıtlılığı %40'tır. *Bileşik heterozigot* olan sekiz *Hafif HPA* vakasının alel 2 mutasyonuna göre BH4 yanıtlılığı sırasıyla, p.R261Q %87 ve %81, p.A434D %80, p.L48S %75 ve %60, p.R408W %76, IVS10-11G>A %48 ve p.A403V %33'tür. Alel 2 mutasyonu c.164delT ile *bileşik heterozigot* bir *Hafif PKU* hastasının BH4 yanıtlılığı %50'dir (Tablo 18).

Diğer Avrupa ülkelerine göre daha homojen özellik gösteren Karadağ'da yaşayan 127 PAH eksikliği vakasının 62'sinde genotip potansiyel BH4 yanıtı olarak tahmin edilmiş ve 39'una BH4 yükleme testi uygulanmıştır. Bu vakaların (n=39) %36 (n=14)'sı BH4 yanıtı bulunmuştur. *Hafif HPA* vakalarının %100'ü (n=4/4), *Hafif PKU* vakalarının %89'u ve *Klasik PKU* vakalarının %8'i (n=2/26) BH4 yanıtıdır. En yaygın *BH4 yanıtı* olan mutasyonlar p.E390G/p.R408W ve p.P281L/p.E390G bulunmuştur. Ayrıca, 2. alele bakılmaksızın p.E390G mutasyonunun %100 BH4 yanıtı olduğu belirlenmiştir (101). Çalışmamızda, p.E390G/p.R408W bileşik heterozigotluğu olan bir vaka 24 saatlik BH4 yükleme testinde kan Phe düzeyinde %76 düşüş ile yanıtı saptanmıştır.

Bardelli ve ark. (100), 8 saatlik BH4 yükleme testine yanıtı İtalyan 21 HPA vakasının genotipi ile fenotipi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu vakalardan biri p.R261Q/p.E390G mutasyonlarına sahip olup yenidoğan tarama ile *Hafif HPA* tanısı almıştır. Tanı anındaki kan Phe değeri 508 μ mol/L (normal değerler: 40-130 μ mol/L), kan tirozin değeri ise 106 μ mol/L (normal değerler: 50-140 μ mol/L)'dir. BH4 yükleme testinde kan Phe değerinde önemli düşüş meydana gelmiştir. Çalışmamızda p.R261Q/p.E390G mutasyonlarına sahip 3 vaka bulunmaktadır. Bu vakaların ilk tanı klinik fenotipi, *Hafif HPA* (n=3)'dür. Bu vakalardan ikisine 24 saatlik BH4 yükleme testi uygulanmış, kan Phe düzeylerinde %81 ve %87 düşüş ile BH4 yanıtı bulunmuştur.

Sloven vakalarda yapılan bir araştırmada, p.R261Q/p.E390G, p.L48S/p.E390G ve p.E390G mutasyonu *homozigot* olan vakaların BH4 yanıtı olduğu gösterilmiştir

(89). Çalışmamızda p.R261Q/p.E390G, p. p.L48S/p.E390G ve p.E390G mutasyonunu *homozigot* taşıyan vakalar BH4 yanıtı bulunmuştur.

Bir çalışmada, p.E390G/IVS12ntlg>a mutasyonuna sahip bir *Hafif HPA* vakası kan Phe değerinde %70,2 düşüş ile BH4 yanıtı bulunmuştur (98). Feillet ve ark. (102), Fransa'da yaptıkları bir çalışmada; 24 saatlik (20 mg/kg/tek doz) BH4 yükleme testi uygulanan p.I65T/p.E390G mutasyonlarına sahip bir vakayı kan Phe düzeyinde %39,27 düşüş ile BH4 yanıtı bulmuşlardır. PAH eksikliği bulunan 38 Alman çocukta BH4 duyarlılığını belirlemek üzere yapılan bir başka çalışmada; p.R158Q/p.E390G ve K274fsdel11bp/p.E390G bileşik heterozigot vakaları *Hafif PKU* fenotipinde ve BH4 yanıtı belirlenmiştir. p.E390G/IVS12+1G>A mutasyonları ise *Hafif PKU* fenotipinde, kısmen BH4 yanıtıdır. Sonuç olarak p.E390G mutasyonu olası BH4 yanıtı bulunmuştur (104). İspanya'da *Hafif HPA*'dan *Klasik PKU*'ya çeşitli fenotiplere sahip 31 PKU hastasında 8 saatlik BH4 yükleme testi ile *bileşik heterozigot* olan genotipler arasındaki ilişki incelenmiştir. BH4 yanıtı vakaların (n=11) klinik fenotipleri *Hafif HPA* (n=5) ve *Hafif PKU* (n=6) belirlenmiş, birinde p.E390G/IVS12nt1 mutasyonları gösterilmiştir. Çalışmada, p.D415N veya p.E390G mutasyonlarının bileşik heterozigotluğunda 'null' mutasyona sahip vakaların BH4 yanıtı olduğu bildirilmiştir (104).

Trefz ve ark. (105), genotip ile BH4 yanıtı olmamanın ilişkisini gösterdiği bir çalışmada, PAH enziminin katalitik alanında p.E390G mutasyonu bulunan vakaların tamamını (28 alel) BH4 yanıtı bulmuştur. Literatürde *homozigot* veya *bileşik heterozigot* olarak p.E390G mutasyonunu taşıyan vakaların tamamının BH4 yanıtı olduğu belirlenmiştir (89, 98, 99, 102,103).

p.A300S mutasyonuna sahip vakaların çalışmamızda BH4 yanıtı durumu; *yanıtı* %72,2 (n=13), *yanıtsız* %27,8 (n=5) oranındadır (Tablo 16). BH4 yanıtı vakaların kan Phe seviyesinde azalma Ort.±SS %64,5±12,92'dir. p.A300S mutasyonunu *homozigot* taşıyan üç *Hafif HPA* vakasının çalışmamızda BH4 yükleme testi %87, %52 ve %50, bir *Hafif PKU* vakasının %60 yanıtı bulunmuştur. *Bileşik heterozigot* sekiz

Hafif HPA vakasının alel 2 mutasyonuna göre BH4 yükleme testi düşüş oranı sırasıyla, IVS10-11G>A olan beş vakanın %82, %65, %64, %60, %43, IVS7+4A>G %69, p.R261Q %66 ve p.A403V %46,1'dir. Alel 2'de IVS10-11G>A mutasyonu olan bir *Hafif PKU* hastasının BH4 yanıtı %76'dır (Tablo 19).

Bardelli ve ark. (99), 8 saatlik BH4 yanıtı 21 İtalyan HPA vakasının genotipi ile fenotipi arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu vakalardan biri p.A403V/p.A300S mutasyonlarına sahiptir. PAH eksikliği bulunan 4 Hollandalı yenidoğanda BH4 yanıtı incelenen bir çalışmada, p.A300S/p.A403V mutasyonları bulunan bir vaka *Hafif HPA* fenotipine sahip ve BH4 yanıtı bulunmuştur (100). Çalışmamızda p.A403V/p.A300S mutasyonu bulunan vaka BH4 yanıtıdır.

PAH eksikliği bulunan 38 çocukta BH4 duyarlılığını belirlemek üzere yapılan bir çalışmada, p.R261X/p.A300S ve p.H170Q/p.A300S mutasyonları BH4 yanıtı bulunmuştur (103). Çalışmamızda p.A300S mutasyonu bulunan vakaların 18'ine (toplam 28 alel) 24 saatlik BH4 yükleme testi uygulanmıştır. Bu vakalardan %72,2 (n=13)'si BH4 yanıtıdır.

Trefz ve ark. (105), PAH enziminin katalitik alanında p.A300S mutasyonu bulunan vakaların tamamını (22 alel) BH4 yanıtı bulmuştur.

İzlemde klinik fenotipte değişim. **p.E390G mutasyonu** bulunan HPA vakalarının (n=38) izleminde 18'inde klinik fenotipte değişim olmuştur. *Hafif HPA* vakaları (n=35), bu mutasyonu taşıyan vakaların %92,1'i olup tanı yaşı Ort.±SS 1,12±1,25 aydır. Bu vakaların 18'i Ort.±SS 6,72±9,7 ayda *Hafif PKU*'ya değişerek (% 51,4) tedavi başlanmıştır. İzlemde 17 vaka *Hafif HPA* (%44,7) olarak kalmıştır. *Hafif PKU* olan vakaların klinik fenotipleri izlemde değişime uğramamıştır. Klinik fenotipte değişim sonucu, *Hafif PKU* vakalarının araştırma grubundaki oranı ilk tanıda %7,9 iken son tanıda %55,3'e yükselmiştir (Tablo 20). p.E390G mutasyonuna *homozigot* sahip üç vaka *Hafif HPA*'dan *Hafif PKU*'ya değişmiştir. p.E390G ile bileşik heterozigot olarak sırasıyla; c.164delT, c.590-611.del22, IVS10-11G>A, p.E280A, p.L213P, p.L33F,

p.R158Q, p.R243x, p.R252Q, p.R408W taşıyan birer vaka, p.L48S mutasyonunu taşıyan iki vaka ve p.R261Q mutasyonu olan üç vaka *Hafif HPA*'dan *Hafif PKU*'ya değişmiştir (Tablo 21).

p.A300S mutasyonu bulunan HPA vakalarının (n=47) izleminde 12'sinde klinik fenotipte değişim olmuştur. *Hafif HPA* vakaları (n=36), bu mutasyonu taşıyan vakaların %76,6'sı olup tanı yaşı Ort.±SS 5,56±15,4 aydı. Bu vakaların dokuzu Ort.±SS 28,25±34,39 ayda *Hafif PKU*'ya geçişerek (%25) tedavi başlanmıştır. *Klasik PKU* vakaları (n=6), bu mutasyonu taşıyan vakaların %12,8'i olup tanı yaşı Ort.±SS 7,49±14,51 aydır. Bu vakaların üçü (%50) Ort.±SS 33,77±35,34 ayda *Hafif PKU*'ya geçmiştir. Klinik fenotipte değişim sonucu, *Hafif PKU* vakalarının araştırma grubundaki oranı ilk tanıda %10,6 (n=5) iken son tanıda %36,2 (n=17)'ye yükselmiştir (Tablo 20). p.A300S mutasyonuna *homozigot* sahip dört vaka *Hafif HPA*'dan *Hafif PKU*'ya geçmiştir. p.A300S ile bileşik heterozigot olan sırasıyla; IVS4+5G>T, IVS11+1, p.R176X taşıyan birer vaka ve IVS10-11G>A mutasyonunu taşıyan iki vaka *Hafif HPA*'dan *Hafif PKU*'ya geçmiştir. p.A300S/p.G148D mutasyonlarını taşıyan iki vaka ve p.A300S/p.R413P mutasyonlarını taşıyan bir vaka *Klasik PKU*'dan *Hafif PKU*'ya geçmiştir (Tablo 22).

BİOPKU veri tabanındaki vakaların, yenidoğan tarama sonucu ilk tanıdaki kantitatif Phe değerlerine göre fenotiplerinin tanımlandığı, çalışmamızda olduğu gibi izlem sırasındaki fenotiplerinin değerlendirilmemiş olduğu düşünülmektedir (11).

5.2. Beslenme Tedavisinin ve Fenilalanin Toleransının Değerlendirilmesi

Yaşam boyu fenilalanin toleransı. Çalışmamızda bir yaş öncesinde vakaların büyük çoğunluğunun serbest anne sütü alımları nedeniyle, bir yaş sonrası, anne sütü almayan vakaların Phe toleransları değerlendirilmiştir.

p.E390G mutasyonu. 21 HPA vakasının dahil edildiği bir araştırmada, p.R261Q/p.E390G mutasyonlarına sahip bir vaka yenidoğan döneminden 8 aylığa kadar

Phe'den kısıtlı beslenme tedavisi altındadır ve Phe toleransı 33 mg/kg olarak belirlenmiştir (99). Çalışmamızda p.R261Q/p.E390G mutasyonlarına sahip üç vakanın ortalama Phe toleransı 1-2 yaşta 32 mg/kg/gün, 2-4 yaşta 41 mg/kg/gün, 4-7 yaşta 35,4 mg/kg/gün, 7 yaş üzeri 31,7 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir. Bu vakaların güncel üç günlük BTK sonucuna göre Phe toleransları ise ortalama 31,3 mg/kg/gün'dür.

PAH eksikliği durumunda, genotipin temel fenotip belirleyicisinin olduğu savunulan bir araştırmada, p.E390G *homozigot* olan vakanın Phe toleransı 1500 mg/gün, p.L333F/p.E390G mutasyonları taşıyan bir vakanın Phe toleransı 750-1000 mg/gün bulunmuştur (106). Çalışmamızda *homozigot* p.E390G mutasyonunu taşıyan vakaların (n=9) 7 yaş ve üzeri belirlenen Phe toleransı $1484,57 \pm 854,23$ mg/gün, güncel üç günlük BTK verilerine göre $3649,17 \pm 923,11$ mg/gün'dür. Araştırmamızda p.L333F/p.E390G mutasyonlarını *bileşik heterozigot* taşıyan bir vakanın 14 yaş BTK verisine göre Phe toleransı 2095 mg/gün (52 mg/kg/gün), yaşam boyu Phe toleransı ise 314-1377 mg/gün arasında değişmektedir.

p.A300S mutasyonu. Bardelli ve ark. (99), p.A403V/p.A300S mutasyonlarına sahip bir vakanın beslenme tedavisi olmaksızın serbest beslenirken Phe toleransının 50 mg/kg'ın üzerinde olduğunu bildirmişlerdir.

Güncel besin tüketim kaydı değerlendirmesi. Toplam protein alımı. p.E390G mutasyonu olan vakaların zigoziteye göre alınan toplam protein ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,051$). *Homozigot* vakaların %50'si (n=3) RDA'ya göre alması gerekenden düşük protein tüketmiştir. *Heterozigot* vakaların %38,9'u (n=7) RDA'ya göre alması gerekenden düşük protein tüketmiştir. Güncel üç günlük BTK'sına ulaşılan vakaların son klinik fenotipe göre; *Hafif HPA* %44,4'ü (n=4) ve *Hafif PKU* %40'ı (n=6) RDA'ya göre alması gereken protein miktarından daha az protein tüketmiştir. **Doğal protein alımı.** *homozigot* vakalarda, *heterozigotlara* göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır ($p=0,042^*$). **Phe içermeyen formuladan alınan protein.** Zigoziteye göre Phe içermeyen formuladan alınan protein ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır

($p=0,236$). **Phe toleransı.** homozigot vakaların günlük tolere edebildiği Phe miktarı heterozigotlara göre ileri derecede istatistiksel anlamlı bir şekilde daha fazladır ($p=0,008^{**}$). **Son kantitatif Phe ölçümleri.** Zigoziteye göre son kantitatif Phe ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,611$) (Tablo 29).

Toplam protein alımı. p.A300S mutasyonu olan vakaların zigoziteye göre alınan toplam protein ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,947$). Güncel üç günlük BTK'sı değerlendirilen homozigot vakaların %80,0'i ($n=4$), heterozigot vakaların %50'si ($n=5$) RDA'ya göre alması gerekenden düşük protein tüketmiştir. Son klinik fenotiplerine göre ise *Hafif HPA* vakalarının %33,3'ü ($n=4$), *Hafif PKU* vakalarının %75'i ($n=6$) ve *Klasik PKU* vakası ($n=1$) RDA'ya göre alması gerekenden daha az protein tüketmiştir. **Doğal protein alımı.** Zigoziteye göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,806$). **Phe içermeyen formuladan alınan tıbbi protein.** Homozigot vakalarda, heterozigotlara göre istatistiksel olarak anlamlı fazladır ($p=0,037^{*}$). **Phe toleransları.** Zigoziteye göre Phe toleransları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,624$; $p=0,462$). **Son kantitatif Phe ölçümleri.** Zigoziteye göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,571$) (Tablo 30).

Vakaların son durum değerlendirmesi. Çalışmamızda p.E390G mutasyonu bulunan vakaların cinsiyete göre son başvuru Phe, Tyr ve Phe/Tyr değerleri Tablo 31'de gösterilmiştir. Bu vakaların son tanı klinik fenotipleri; *Hafif HPA* %40 ($n=10$) ve *Hafif PKU* %60 ($n=15$)'dir. p.E390G mutasyonu bulunan vakaların son başvuru'daki vücut ağırlığı persentil değeri Ort. $\pm$ SS %60,84 $\pm$ 33,08, boy uzunluğu persentil değeri Ort. $\pm$ SS %48,53 $\pm$ 29,81 ile yaşlarına göre normal aralıktadır (Tablo 33). Vücut ağırlığı bakımından en düşük persentil değeri %1,7 ile ağır malnütrisyonu sahip vaka görülmüşken, en fazla %100 persentil değeri ile morbid obeziteye sahip vakanın bulunduğu görülmüştür. Boy uzunluğu bakımından da en düşük %2,9 persentil ile bodur ve en fazla %99,7 persentil ile aşırı uzun vakanın olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda **p.A300S** mutasyonu bulunan vakaların cinsiyete göre son başvuru Phe, Tyr ve Phe/Tyr değerleri Tablo 32'de gösterilmiştir. Bu vakaların son tanı klinik fenotipleri; *Hafif HPA* %46,7 (n=7), *Hafif PKU* %40 (n=6) ve *Klasik PKU* %13,3 (n=2)'tür. p.A300S mutasyonu bulunan vakaların vücut ağırlığı persentil değeri Ort.±SS %47,11±31,41 ve boy uzunluğu persentil değeri Ort.±SS %39,96±36,18 ile yaşlarına göre normal aralıktadır (Tablo 34). Vücut ağırlığı bakımından en düşük persentil değeri %0,1 ile ağır malnütrisyonu sahip vaka görülmüşken, en fazla %100 persentil değeri ile morbid obeziteye sahip vakanın bulunduğu görülmüştür. Boy uzunluğu bakımından da en düşük %1,8 persentil ile bodur ve en fazla %100 persentil ile aşırı uzun vakanın olduğu saptanmıştır.

6. SONUÇ

1. **p.E390G mutasyonu** olan vakaların ilk klinik tanıya göre fenotipleri; *Hafif HPA* %92,1 (n=35) ve *Hafif PKU* %7,9 (n=3) oranındadır. *Klasik PKU* vakası belirlenmemiştir.
2. **p.A300S mutasyonu** olan vakaların ilk klinik tanıya göre fenotipleri; *Hafif HPA* %76,6 (n=36), *Hafif PKU* %10,6 (n=5) ve *Klasik PKU* %12,8 (n=6) oranındadır.
3. **p.E390G** mutasyonunu taşıyan vakaların (36 ailede 37 vaka) ebeveynleri arasındaki akrabalık oranı %25'tir. Akrabalık durumu bir vakanın bakım evi çocuğu olmasından dolayı 36 ailede değerlendirilmiştir. **p.A300S** mutasyonu bulunan vakaların (41 ailede 47 vaka) ebeveynleri arasındaki akrabalık oranı %24,4'tür (Tablo 10).
4. p.E390G ve p.A300S mutasyonuna sahip vakaların anne ve baba memleketlerinin en sık Karadeniz Bölgesi [sırasıyla, Kastamonu (%12,1) ve Sinop (%11,5)] olduğu belirlenmiştir (Tablo 11 ve 12).
5. Literatürde p.E390G mutasyonu homozigot ya da heterozigot olarak BH4 yanıtılık ile ilişkilidir. Çalışmamızda literatürü destekler şekilde herhangi bir alelinde p.E390G mutasyonu bulunan ve 24 saatlik tek doz BH4 yükleme testi (20 mg/kg) uygulanan tüm vakalar (n=10) BH4 *yanıtlı* bulunmuştur (Tablo 16). p.E390G mutasyonu bulunan BH4 yanıtlı vakaların BH4 yükleme testi sonucu kan Phe seviyesinde düşüşü Ort.±SS 63±19,25'dir.
6. **p.A300S** mutasyonuna sahip vakaların BH4 yanıtılık durumu; *yanıtlı* %72,2 (n=13), *yanıtsız* %27,8 (n=5) oranındadır. BH4 yanıtlı vakaların kan Phe seviyesinde düşüş yüzdesi Ort.±SS 64,5±12,92'dir.
7. BH4 yanıtlı vaka görülme sıklığı, klinik fenotipi sırasıyla *Hafif HPA* (20/22)> *Hafif PKU* (3/4)> *Klasik PKU* (0/2) olan vakalarda artmaktadır.

8. BİOPKU veri tabanına kayıtlı, *homozigot p.E390G mutasyonu* olan vakaların (n=23) klinik fenotipleri, *Hafif HPA* %78,3 ve *Hafif PKU* %21,7 olarak bildirilmiştir (11). Çalışmamızda p.E390G mutasyonu olan *homozigot* vakaların ilk tanı klinik fenotipleri; *Hafif HPA* %88,9 (n=8) ve *Hafif PKU* %11,1 (n=1)'dir. *Bileşik heterozigot* vakaların ilk tanı klinik fenotipleri; *Hafif HPA* %93,1 (n=27) ve *Hafif PKU* %6,9 (n=2)'dur.

9. BİOPKU veri tabanına kayıtlı, *homozigot p.A300S mutasyonu* olan vakaların (n=14) klinik fenotipleri incelendiğinde, *Hafif HPA* %85,7 ve *Hafif PKU* %14,3 olarak bildirilmiştir (11). Çalışmamızda p.A300S mutasyonu olan *homozigot* vakaların ilk tanı klinik fenotipleri; *Hafif HPA* %58,3 (n=7), *Hafif PKU* %25 (n=3) ve *Klasik PKU* %16,7 (n=2)'dir. *Bileşik heterozigot* vakaların ilk tanı klinik fenotipleri; *Hafif HPA* %82,9 (n=29), *Hafif PKU* %5,7 (n=2) ve *Klasik PKU* %11,4 (n=4)'tür.

10. p.E390G mutasyonuna sahip, ilk tanı klinik fenotipi *Hafif HPA* olan vakaların, izlemde *Hafif PKU*'ya değişebileceği, çalışmadaki vakalarda bu oranın %47,4 (n=18) olduğu saptanmıştır.

11. p.A300S mutasyonuna sahip, ilk tanı klinik fenotipi *Hafif HPA* olan vakaların, izlemde *Hafif PKU*'ya değişebileceği, çalışmadaki vakalarda bu oranın %25 (n=9) olduğu gözlenmiştir. İlk tanı klinik fenotipi *Klasik PKU* olan vakaların, izlemde *Hafif PKU*'ya değişebileceği, çalışmadaki vakalarda bu oranın %50 (n=3) olduğu belirlenmiştir.

12. Çalışmamızda görülmüştür ki; bazı vakaların ilk tanısı ile izlemde belirlenen son tanısı arasında fark vardır. Bu yüzden yenidoğan tarama ile taranan vakaların tanısının izlem sırasında değişebileceği göz önünde bulundurulması tedavi yaklaşımının farklılaşabileceğinden dolayı önemlidir.

13. PAH genindeki mutasyonlar HPA durumunda fenotipin temel belirleyicileri arasındadır. Bu mutasyonların *homozigot* olması veya *heterozigot* formda hangi mutasyon ile bir araya geldiğinde bağlı olarak farklılaşabilmektedir.

14. **p.E390G** mutasyonu bulunan vakaların Phe tolerans (mg/gün) değişimi, en küçük yaş grubuna (1-2) göre en büyük yaş grubunda (7 yaş üzeri) %81,9 artış gösterirken (Tablo 25), **p.A300S** mutasyonunda, en küçük yaş grubuna (1-2) göre en büyük yaş grubunda (7 yaş üzeri) %142,9 artış gözlenmiştir (Tablo 26). Hem p.E390G hem de p.A300S mutasyonuna sahip gruptaki vakaların Phe toleransı (mg/gün) yaş arttıkça doğrusal bir şekilde artmıştır (Tablo 25, 26).

15. Başlangıç kan Phe düzeyine göre klinik fenotipi belirlenen HPA ve PKU vakaların bazılarının izleminde yaşam boyu Phe toleransları ile klinik fenotip arasındaki uyumsuzluğun görülmesi nedeniyle, vakaya özgü izlem ile değerlendirmenin yapılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

16. Güncel üç günlük besin tüketim kayıtları değerlendirildiğinde, **p.E390G** *homozigot* vakaların Phe içermeyen formüladan alınan protein miktarı (gr/gün) *bileşik heterozigot* vakalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamışken ($p=0,236$); Phe toleransı (mg/gün) ve alınan doğal protein miktarı (gr/gün) *homozigot* vakalarda *bileşik heterozigot* vakalara göre istatistiksel anlamlı bir şekilde daha fazladır (sırasıyla, $p=0,008^{**}$, $p=0,042^{*}$).

17. Güncel üç günlük besin tüketim kayıtları değerlendirildiğinde, **p.A300S** *homozigot* vakaların Phe içermeyen formüladan aldığı protein miktarı (gr/gün) *bileşik heterozigot* vakalara göre istatistiksel anlamlı bir şekilde daha fazla iken ($p=0,037^{*}$); Phe toleransı (mg/gün) ve alınan doğal protein miktarı (gr/gün) değerlendirildiğinde *homozigot* ve *bileşik heterozigot* vakalar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (sırasıyla, $p=0,624$, $p=0,806$).

7. KAYNAKLAR

1. Güttler F. Hyperphenylalaninemia: diagnosis and classification of the various types of phenylalanine hydroxylase deficiency in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1980; 280:1-80.
2. Gropper SS, Smith JL. *Advanced Nutrition and Human Metabolism*, sixth edition, 2013 Chapter 6, Protein, p. 198-199.
3. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*, 2010; 376(97560):1417-1427.
4. Wasim M, Awan FR, Khan HN, Tawab A, Iqbal M, Ayesha H. Aminoacidopathies: prevalence, etiology, screening, and treatment options. *Biochem Genet* 2018; 56(1-2):7-21.
5. Cleary MA, "Phenylketonuria," *Paediatrics and Child Health* (United Kingdom), 2015; 25(3):108–112.
6. Köksal G, Gökmen H. *Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi*. Bölüm 10: Doğuştan Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme Tedavisi, Protein Metabolizması Hastalıkları, Fenilketonüri (PKU). Ankara, Hatipoğlu Yayınevi; 2015. s. 364-431.
7. Følling A. Utskillelse av fenylpyrodruesyre i urinen som stoffskifteanomali i forbindelse med imbecillitet. *Nord Med Tidskr*, 1934; 8:1054-1059.
8. Dixon M, MacDonald A, White F, Stafford J. Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidemias and Urea Cycle Disorders Pp. 381-526 in Vanessa Shaw, editor., ed. *Clinical Paediatric Nutrition* 4th edition. 2015. Wiley Blackwell, UK.
9. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, Levy H. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2007; 92:63–70.
10. Donlon J, Levy H, Scriver CR. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW(Ed), *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New York 2007; p.1-150.

11. BIOPKU veritabanı. <http://www.biopku.org/pah/> (erişim tarihi 21.06.2019)
12. Waters PJ, Parniak MA, Nowacki P, Scriver CR. In vitro expression analysis of mutations in phenylalanine hydroxylase: linking genotype to phenotype and structure to function. *Hum Mutat* 1998; 11:4–17.
13. Ozben T. Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(1):157–176.
14. van Spronsen FJ, van Rijn M, Dorgelo B, Hoeksma M, Bosch AM, Mulder MF, de Klerk JB, de Koning T, Rubio-Gozalbo ME, de Vries M, Verkerk PH. Phenylalanine tolerance can already reliably be assessed at the age of 2 years in patients with PKU. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32(1):27-31.
15. Williams RA, Mamotte CDS, Burnett JR. Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism. *Clin Biochem Rev* 2008; 29:31-41.
16. Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med* 2011; 13(8):697–707.
17. Erlandsen H, Patch MG, Gamez A, Straub M, Stevens RC. Structural studies on phenylalanine hydroxylase and implications toward understanding and treating phenylketonuria. *Pediatrics* 2003; 112(6 Pt 2):1557-1565.
18. Dehghanian F, Silawi M, Tabei SM. Mutation analysis in classical phenylketonuria patients followed by detecting haplotypes linked to some PAH mutations. *ClinLab* 2017; 63(2):295–300.
19. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:430-438.
20. Ozalp I, Coşkun T, Tokatlı A, Kalkanoğlu S, Dursun A, Tokol S, Köksal G, Özgüç M, Köse R. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr* 2001; 43:97-101.
21. Demirkol M, Çelik S, Gokcay G, Ozer I, Baykal T, Karadağ H, Kose R. Expanded newborn screening experience in Istanbul. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:33.

22. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32(3):338-343.
23. Hecht LE, Wessel AE, Levy HL, Berry GT. The complexity of newborn screening follow-up in phenylketonuria. *JIMD Rep* 2014; 14:37-39.
24. Chace DH. Mass spectrometry in newborn and metabolic screening: historical perspective and future directions. *J Mass Spectrom* 2009; 44:163–170.
25. Chace DH, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1993; 39:66-71.
26. Lukacs Z, Santer R. Evaluation of electrospray tandem mass spectrometry for the detection of phenylketonuria and other rare disorders. *Molecular nutrition & food research* 2006; 50(4-5):443-450.
27. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab*, 2011; 104:2-9.
28. Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, Sakamoto O, Fujii K, Matsubara Y, Narisawa K. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1999; 135(3):375-378.
29. Katz DL, Friedman RSC, Lucan SC. *Klinik Uygulamalarda Beslenme*. (çeviri editörleri: Kalkan İ, Akman M.) Kısım 1.3. Klinik Açından Protein Metabolizması, 3. Baskı. Wolters Kluwer; 2018. s. 25-33.
30. Ersoy G, Rakıcıoğlu N, Karabudak E ve ark. Türkiye Beslenme Rehberi 2015 (TÜBER) T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031, Ankara: 2016: 101-118. http://www.bdb.hacettepe.edu.tr/TOBR_kitap.pdf (erişim tarihi: 19.10.2018)
31. Baysal A. *Beslenme*. Bölüm 1, Proteinler, 13. Baskı. Ankara, Hatipoğlu Yayınevi; 2011. s. 53-75.

32. Applegate L. *Beslenme ve Diyet Temel İlkeleri* (çeviri editörü: Haydar Özpınar), Bölüm 2: Proteinler, 2. Baskı. Kendall/Hunt Publishing Company; 2018. s. 13-492.
33. Blau N, Duran M, Gibson KM. Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics p. 55, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008.
34. Stockler-Ipsiroglu S, Yuskiv N, Salvarinova R, Apatean D, Ho G, Cheng B, Giezen A, Lillquist Y, Ueda K. Individualized long-term outcomes in blood phenylalanine concentrations and dietary phenylalanine tolerance in 11 patients with primary phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency treated with Sapropterin-dihydrochloride. *Mol Genet Metab* 2015; 14(3):409-414.
35. MacLeod EL, Gleason ST, van Calcar SC, Ney DM. Reassessment of phenylalanine tolerance in adults with phenylketonuria is needed as body mass changes. *Mol Genet Metab* 2009; 98(4):331-337.
36. Burlina A, Blau N. Effect of BH4 supplementation on phenylalanine tolerance. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32:40–45.
37. Pey AL, Desviat LR, Ga'mez A, Ugarte M, Pe'rez B. Phenylketonuria: Genotype–Phenotype Correlations Based on Expression Analysis of Structural and Functional Mutations in PAH. *Human Mutation* 2003; 21:370-378.
38. Scriver CR, Waters PJ. Monogenic traits are not simple. Lessons from phenylketonuria. *Trend Genet* 1999; 15(7):267-272.
39. Guldborg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, François B, Michiels L, Ullrich K, Hoffmann GF, Burgard P, Schmidt H, Meli C, Riva E, Dianzani I, Ponzzone A, Rey J, Güttler F. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet* 1998; 63(1):71-79.
40. Scheller R, Stein A, Nielsen SV, Marin, FI, Gerdes AM, Marco MD, et al. Towards mechanistic models for genotype-phenotype correlations in phenylketonuria using protein stability calculations. *Human mutation* 2019; 40:444-457.

41. Woo SL, Lidsky AS, Guttler F, Chandra T, Robson KJ. Cloned human phenylalanine hydroxylase gene allows prenatal diagnosis and carrier detection of classical phenylketonuria. *Nature* 1983; 306:151–155.
42. Trunzo R, Santacroce R, Shen N, Jung-Klawitter S, Leccese A, De Girolamo G, Margaglione M, Blau N. In vitro residual activity of phenylalanine hydroxylase variants and correlation with metabolic phenotypes in PKU. *Gene* 2016; 594:138–143.
43. Blau N, Shen N, Carducci C. Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: state of the art. *Expert Rev. Mol. Diagn.* Early online, 2014; 14(6):655–671.
44. Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Human Mutation* 2016; 37(6): 508-515.
45. Jeannesson-Thivisol E, Feillet F, Chéry C, Perrin P, Battaglia-Hsu SF, Herbeth B, Cano A, Barth M, Fouilhoux A, Mention K, Labarthe F, Arnoux JB, Maillot F, Lenaerts C, Dumesnil C, Wagner K, Terral D, Broué P, de Parscau L, Gay C, Kuster A, Bédu A, Besson G, Lamireau D, Odent S, Masurel A, Guéant JL, Namour F. Genotype-phenotype associations in French patients with phenylketonuria and importance of genotype for full assessment. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015; 10:158.
46. Wettstein S, Underhaug J, Perez B, Marsden BD, Yue WW, Martinez A, Blau N. Linking genotypes database with locus-specific database and genotype–phenotype correlation in phenylketonuria. *European Journal of Human Genetics*, 2015; 23:302–309.
47. PAHdb Veri Tabanı (http://www.pahdb.mcgill.ca/cgi-bin/pahdb/mutation_statistics-1.cgi)
48. Kure S, Shintaku H. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Journal of Human Genetics* 2018; 64:67-71.
49. Erlandsen H, Pey AL, Gámez A, Pérez B, Desviat LR, Aguado C, Koch R, Surendran S, Tying S, Matalon R, Scriver CR, Ugarte M, Martínez A, Stevens RC. Correction of kinetic and stability defects by tetrahydrobiopterin in phenylketonuria

patients with certain phenylalanine hydroxylase mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(48):16903-16908.

50. Dobrowolski SF, Heintz C, Miller T, Ellingson C, Ellingson C, Ozer I, Gökçay G, Baykal T, Thöny B, Demirkol M, Blau N. Molecular genetics and impact of residual in vitro phenylalanine hydroxylase activity on tetrahydrobiopterin responsiveness in Turkish PKU population. *Mol Genet Metab* 2011; 102(2):116-121.

51. Dixon M, MacDonald A, White F, Stafford J. Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidemias and Urea Cycle Disorders Pp. 381-526 in Vanessa Shaw, editor., ed. *Clinical Paediatric Nutrition* 4th edition. 2015. Wiley Blackwell, UK.

52. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, Mofidi S, Steiner R, DeVincentis E, Jurecki E, Bernstein L, Gleason S, Chetty M, Rouse B. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J Am Diet Assoc* 2003; 103:1167-1173.

53. Schulz B, Bremer HJ. Nutrient intake and food composition of adolescents and young adults with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1995; 84:743-748.

54. Cockburn F, Barwell BE, Brenton DP, Chapple J, Clark B, Curzon G, Davidson DC, Heeley AF, Laing SC, Lister-Cheese IAF, McDonald I, Malcolm S, Pollitt RJ, Quinn D, Rylance GW, Smith I, Stewart A, Surtees R, Thompson AJ, Tyfield L, and Whittle MJ. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria: Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1993; 68:426-427.

55. <http://ndb.nal.usda.gov/ndb/nutrients/report?nutrient1=508&nutrient2=&nutrient3=&fg=&max=25&subset=1&offset=0&sort=c&totCount=675&measureby=m> (Erişim tarihi : 10.02.2019)

56. Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2011; 104(Suppl):31-39.

57. Demirkol M. Amino asit metabolizma bozuklukları. *Pediyatri*. Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). 1. Cilt. 4. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2010.s:792.

58. Evans M, Truby H, Boneh A. The relationship between dietary intake, growth and body composition in Phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism* 2017; 122:36-42.
59. Acosta PB. Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Diseases, Janes and Bentlett Publishes (Acosta PB, Matalon KM. Chapter 5: Nutrition Management of Patients with Inherited Disorders of Aromatic Amino Acid Metabolism, 2010:119-175).
60. Singh RH, Rohr F, Frazier D, Cunningham A, Mofidi S, Ogata B, Splett PL, Moseley K, Huntington K, Acosta PB, Vockley J, Van Calcar SC. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med* 2014; 16(2):121-131.
61. Ney DM, Blank RD, Hansen KE. Advances in the nutritional and pharmacological management of phenylketonuria. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17(1):61-68.
62. MacDonald A. Disorders of Amino Acid Metabolism. *Clinical Paediatric Dietetics*. Shaw V, Lawson M. 3. Baskı. Oxford Wiley 2007.s:325.
63. Brumm VL, Azen C, Moats RA, Stern AM, Broomand C, Nelson MD, Koch R. Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU adult collaborative study: A preliminary review. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27:549.
64. Allen JR, McCauley JC, Waters DL, O'Connor J, Roberts DCK, Gaskin KJ. Resting energy expenditure in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:797-801.
65. Deutz NEP, Boirie Y, Roth E, Soeters PB. (çeviri editörü: Akpınar H.) Bölüm 2.6. Protein ve Amino Asit Metabolizması. İçinde Sobotka L. *Klinik Nutrisyonun Temelleri* (çeviri editörü: Haldun Gündoğdu), 4. Baskı, Ankara: Bayt Bilimsel Araştırmalar; 2013. s:115-128.
66. Hochuli M, Bollhalder S, Thierer C, Refardt J, Gerber P, Baumgartner MR. Effects of inadequate amino acid mixture intake on nutrient supply of adult patients with phenylketonuria. *Ann Nutr Metab* 2017; 71:129–135.

67. Huemer M, Huemer C, Möslinger D, Huter D, Stöckler-Ipsiroglu S. Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: Results in 34 patients and review of the literature. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:694–699.
68. Moretti F, Pellegrini N, Salvatici E, Rovelli V, Banderali G, Radaelli G, Scazzina F, Giovannini M, Verduci E. Dietary Glycemic index, Glycemic load and metabolic profile in children with Phenylketonuria. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2016; 27(2):176-182.
69. Przyrembel H, Bremer HJ. Nutrition, physical growth, and bone density in treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000; 159(2):129-135.
70. Demirdas S, van Spronsen FJ, Hollak CEM, van der Lee JH, Bisschop PH, Vaz FM, ter Horst NM, Rubio-Gozalba ME, Bosch AM. Micronutrients, Essential Fatty Acids and Bone Health in Phenylketonuria. *Ann Nutr Metab* 2017; 70:111–121.
71. Rose HJ, White F, MacDonald A, Rutherford PJ, Favre E. Fat intakes of children with PKU on low phenylalanine diets. *J Hum Nutr Dietet* 2005; 18:395–400.
72. Çelik F, Ayaz A. Fenilketonüri ve B Grubu Vitaminler. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2012; 40(1):50-58.
73. Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, Trefz FK, van Spronsen FJ. Optimizing the use of sapropterin (BH(4)) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 2009; 96(4):158-163.
74. LaClair CE, Ney DM, MacLeod EL, Etzel MR. Purification and Use of Glycomacropeptide for Nutritional Management of Phenylketonuria. *Food Sci.* 2009; 74(4): E199–E206.
75. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Grechanina E, Novikoz P, McDonald JM, Grady J, Tying SK, Güttler F. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006; 29:732-738.
76. Eisensmith RC, Woo SLC. Somatic gene therapy for phenylketonuria and other hepatic deficiencies. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19:412-423.
77. Harding CO, Gillingham MB, Hamman K, Clark H, Goebel-DaghighiE, Bird A, et al. Complete correction of hyperphenylalaninemia following liver-directed,

recombinant AAV2/8 vector-mediated gene therapy in murine phenylketonuria. *Gene Ther* 2006; 13:457-62. 85.

78. Ding Z, Georgiev P, Thöny B. Administration-route and gender-independent long-term therapeutic correction of phenylketonuria (PKU) in a mouse model by recombinant adeno-associated virus 8 pseudotyped vector-mediated gene transfer. *Gene Ther* 2006; 13:587-93.

79. Sumaily KM, Mujamammi AH. Phenylketonuria: A new look at an old topic, advances in laboratory diagnosis, and therapeutic strategies. *International Journal of Health Sciences*. 2017; 11(5):63-70.

80. MacDonald A, Rocha JC, Van Rijn M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*. 2011; 104:10-18.

81. Hammond KA. Intake: Analysis of Diet. Krause's Food and the Nutrition Care Process. Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL. Elsevier, United States, 13th ed, 2012; p.275.

82. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2010 Saha Uygulaması El kitabı, Ankara, Ocak 2010, s. 134-148.

83. Blau N. Phenylketonuria and BH4 deficiencies. 2nd ed., Bremen, UNI-MED, 2013; p.13-15.

84. Djordjevic M, Klaassen K, Sarajlija A, Tosic N, Zukic B, Kecman B, Ugrin M, Spasovski V, Pavlovic S, Stojiljkovic M. Molecular Genetics and Genotype-Based Estimation of BH4-Responsiveness in Serbian PKU Patients: Spotlight on Phenotypic Implications of p.L48S. *JIMD Rep* 2012; 9:49–58.

85. Zschocke J. Phenylketonuria mutations in Europe. *Hum Mutat*, 2003; 21(4):345-356.

86. Hamzehloei T, Hosseini SA, Vakilli R, Mojarad M. Mutation spectrum of the PAH gene in the PKU patients from Khorasan Razavi province of Iran. *Gene* 2012; 506:230-232.

87. Alibakhshi R, Moradi K, Mohebbi Z, Ghadiri K. Mutation analysis of PAH gene in patients with PKU in western Iran and its association with

polymorphisms: identification of four novel mutations. *Metab Brain Dis* 2014; 29(1):131-138.

88. Mallolas J, Vilaseca MA, Campistol J, Lambruschini N, Cambra FJ, Estivill X, Milà M. Mutational spectrum of phenylalanine hydroxylase deficiency in the population resident in Catalonia: genotype-phenotype correlation. *Hum Genet* 1999; 105(5):468-473.

89. Groselj U, Tansek MZ, Kovac J, Hovnik T, Podkrajsek KT, Battelino T. Five novel mutations and two large deletions in a population analysis of the phenylalaninehydroxylase gene. *Mol Genet Metab* 2012; 106(2):142-148.

90. Bercovich D, Elimelech A, Yardeni T, Korem S, Zlotogora J, Gal N, Goldstein N, Vilensky B, Segev R, Avraham S, Loewenthal R, Schwartz G, Anikster Y. A mutation analysis of the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene in the Israeli population. *Ann Hum Genet* 2008; 72(Pt 3):305-309.

91. Yu W, He J, Yang X, Zou H, Gui J, Wang R, Yang L, Wang Z, Lei Q. Characterization of phenylalanine hydroxylase gene mutations in phenylketonuria in Xinjiang of China. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(11):4406–4412.

92. Acosta A, Silwa W Jr, Carvalho T, Gomes M, Zago M. Mutations of the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene in Brazilian patients with phenylketonuria. *Hum Mutat* 2001; 17:122-130.

93. Carter KC, Byck S, Waters PJ, Richards B, Nowacki PM, Laframboise R, Lambert M, Treacy E, Scriver CR. Mutation at the phenylalanine hydroxylase gene (PAH) and its use to document population genetic variation: the Quebec experience. *Eur J Hum Genet* 1998; 6(1):61-70.

94. Stojiljkovic M, Jovanovic J, Djordjevic M, Grkovic S, Cvorkov Drazic M, Petrucev B, Tosic N, Karan Djurasevic T, Stojanov L, Pavlovic S. Molecular and phenotypic characteristics of patients with phenylketonuria in Serbia and Montenegro. *Clin Genet* 2006; 70(2):151-155.

95. Zschocke J, Graham CA, Stewart FJ, Carson DJ, Nevin NC. Non-phenylketonuria hyperphenylalaninaemia in Northern Ireland: frequent mutation allows screening and early diagnosis. *Hum Mutat* 1994; 4(2):114-118.

96. Eiken HG, Knappskog PM, Motzfeldt K, Boman H, Apold J. Phenylketonuria genotypes correlated to metabolic phenotype groups in Norway. *Eur J Pediatr* 1996; 155(7):554-560.
97. Bik-Multanowski M, Kaluzny L, Mozrzymas R, Oltarzewski M, Starostecka E, Lange A, Didycz B, Gizewska M, Ulewicz-Filipowicz J, Chrobot A, Mikoluc B, Szymczakiewicz-Multanowska A, Cichy W, Pietrzyk JJ. Molecular genetics of PKU in Poland and potential impact of mutations on BH4 responsiveness. *Acta Biochim Pol* 2013; 60(4):613-616.
98. Erlandsen H, Pey AL, Gámez A, Pérez B, Desviat LR, Aguado C, Koch R, Surendran S, Tyring S, Matalon R, Scriver CR, Ugarte M, Martínez A, Stevens RC. Correction of kinetic and stability defects by tetrahydrobiopterin in phenylketonuria patients with certain phenylalanine hydroxylase mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(48):16903-16908.
99. Bardelli T, Donati MA, Gasperini S, Ciani F, Belli F, Blau N, Morrone A, Zammarchi E. Two novel genetic lesions and a common BH4-responsive mutation of the PAH gene in Italian patients with hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab* 2002; 77(3):260-266.
100. Spaapen LJ, Bakker JA, Velter C, Loots W, Rubio-Gozalbo ME, Forget PP, Dorland L, De Koning TJ, Poll-The BT, Ploos van Amstel HK, Bekhof J, Blau N, Duran M. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in Dutch neonates. *J Inher Metab Dis* 2001; 24(3):352-358.
101. Karacić I, Meili D, Sarnavka V, Heintz C, Thöny B, Ramadza DP, Fumić K, Mardesić D, Barić I, Blau N. Genotype predicted tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness and molecular genetics in Croatian patients with phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency. *Mol Genet Metab* 2009; 97(3):165-171.
102. Feillet F, Chery C, Namour F, Kimmoun A, Favre E, Lorentz E, Battaglia-Hsu SF, Guéant JL. Evaluation of neonatal BH4 loading test in neonates screened for hyperphenylalaninemia. *Early Hum Dev* 2008; 84(9):561-567.

103. Muntau AC, Röschinger W, Habich M, Demmelmair H, Hoffmann B, Sommerhoff CP, Roscher AA. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 2002; 347(26):2122-2132.
104. Desviat LR, Pérez B, Bèlanger-Quintana A, Castro M, Aguado C, Sánchez A, García MJ, Martínez-Pardo M, Ugarte M. Tetrahydrobiopterin responsiveness: results of the BH4 loading test in 31 Spanish PKU patients and correlation with their genotype. *Mol Genet Metab* 2004; 83(1-2):157-162.
105. Trefz FK, Scheible D, Götz H, Frauendienst-Egger G. Significance of genotype in tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32(1):22-26.
106. Bénit P, Rey F, Blandin-Savoja F, Munnich A, Abadie V, Rey J. The mutant genotype is the main determinant of the metabolic phenotype in phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 1999; 68(1):43-47.
- 

FORMLAR

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formu "Fenilketonürde Genotip / Fenotip İlişkisi: A300S ve E390G Mutasyonları Olan Hastaların Fenilalanin Toleransı" başlıklı araştırma hakkında sizi bilgilendirmek ve onay verirseniz araştırmaya katılımınızı sağlamak için düzenlenmiş bir belgedir.

Bu araştırmayla fenilketonüri hastalarının fenilalanin toleranslarının belirlenmesi planlanmıştır. Hastalar çağırılarak üç günlük besin tüketim kayıtları değerlendirilecek, fenilalanin toleransı belirlenecek, belirli mutasyonu olan hastalar seçilerek genotip-fenotip ilişkileri değerlendirilecektir. Gönüllülerin kimlik ve iletişim bilgileri sorgulanmayacak, gönüllülerin maruz kalacağı herhangi bir risk, sorun veya rahatsızlıklar olmayacaktır. Araştırma sırasında alınan besin tüketim kaydı ile fenilalanin toleransı değerlendirilecektir ve buna paralel olarak katılımcıların bilinçli beslenme davranışına katkı sağlanması planlanmaktadır.

Bu araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Gönüllü istediği zaman herhangi bir ceza ya da yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir ya da araştırmadan çekilebilir. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına erişebilir. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formuyla gönüllü söz konusu erişime onay vermektedir. Gönüllünün kimlik bilgileri istenmediğinden ilgili mevzuat gereğince gönüllünün kimlik bilgileri gizli kalacak, kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçları açıklansa dahi gönüllülerin kimlik bilgileri gizli kalacaktır.

Gönüllü araştırma, kendi hakları ve araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için Sevede Kahraman ile 00905349430949 numaralı telefondan temasa geçebilir.

Gönüllü katılımdan vazgeçmesi durumunda araştırmaya katılımı sona erdirilecektir. Araştırmaya katılması beklenen yaklaşık gönüllü 85 kişidir.

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.”

“Söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.”

Gönüllünün,
Adı-Soyadı:
İmzası:
Tarih:

Gönüllünün Velisinin,
Adı-Soyadı:
İmzası:
Tarih:

Araştırmacının,
Adı-Soyadı:
İmzası:
Tarih:

ETİK KURUL KARARI



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



Sayı : 1527

Konu: Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL hk.

Tarih : 12.11.2018

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

İlgi : Çocuk Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalının 02/11/2018 tarihli yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Sevde KAHRAMAN' ın yürüteceği 2018/1495 dosya numaralı "Fenilketonüride Genotip / Fenotip ilişkisi: A300S ve E390G Mutasyonları Olan Hastaların Fenilalanin Toleransı" başlıklı çalışma kurulumuzun 09/11/2018 tarih ve 19 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Fenilketonüride Genotip / Fenotip İlişkisi: A300S ve E390G Mutasyonları Olan Hastaların Fenilalanin Toleransı"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Metabolizma Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	---			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
Yüksek Doz Araştırması		☐			
Diğer ise belirtiniz :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ■	ÇOK MERKEZLİ □	ULUSAL ■	ULUSLARARASI □	

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI "Fenilketonüride Genotip / Fenotip İlişkisi: A300S ve E390G Mutasyonları Olan Hastaların Fenilalanin Toleransı!"

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	02.11.2018	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DİĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	☐		Açıklama
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİĞORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☒		Anabilim Dalı Başkanlığından Ust Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD	
KARAR BELGİLERİ	Karar No:19	Tarih: 09/11/2018		
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalında görevli Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL' un sorumluluğunda ve Seyda KAHRAMAN' ın yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU									
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi *	Katılımı **		İmza	
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* -Araştırma ile ilişki
** -Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığının izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

FENİLKETONÜRİDE GENOTİP / FENOTİP İLİŞKİSİ: A300S VE E390G MUTASYONLARI OLAN HASTALARIN FENİLALANİN TOLERANSI

ORJİNALLİK RAPORU

%3	%1	%1	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<%1
2	SOYUÇEN, Erdoğan, KIYKIM, Ertuğrul, TOPTAN HAKYEMEZ, Handan, AYDIN, Ahmet, ERDEMOĞLU, Yeliz and GÖKNAR TOPAL, Nilüfer. "Tanınız nedir?", Deri ve Zührevi Hastalıkları Derneği, 2014. Yayın	<%1
3	ojrd.biomedcentral.com İnternet Kaynağı	<%1
4	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<%1
5	www.pkuworld.org İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to University of Birmingham Öğrenci Ödevi	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Sevde	Soyadı	Kahraman
Doğ.Yeri	Üsküdar	Doğ.Tar.	1993
Email	sevde.kh@gmail.com	Uyruğu	TC

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi	
Lisans	Hacettepe Üniversitesi	2016
Lise	Üsküdar Ahmet Keleşoğlu Anadolu Lisesi	2011

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	Biruni Üniversitesi	2017-halen
2.	Eğitmen	İSMEK	2016-halen
3.	Diyetisyen	Özel Atlas Hastanesi	2016-2016

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
Almanca	Çok iyi	İyi	İyi		B2-C1 (KMK)
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi	87,5	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	89,76		

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok iyi
Adobe Photoshop	Çok iyi
Adobe InDesign	Çok iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Beslenme ve Diyet Bileşenleri ile Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Etkileşimine Güncel Yaklaşımlar, Bölüm Adı:Diyet Proteinleri ve Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar, Çelik Fatma,**Kahraman Sevde**, Yayın Yeri:Türkiye Klinikleri, Editör:Koçoğlu Gülay, Basım sayısı:1, Sayfa sayısı:8, ISBN:978-605-7650-48-1, Bölüm Sayfaları:46-53. (Kitap Bölümü)

Kahraman S, Uğural A, Şanlıer N, Okulöncesi Çağı Çocukların Diyetlerinin Akdeniz Diyeti Kalite İndeksi'ne (KIDMED) Uygunluğu: Türkiye Örneği, 6. Uluslararası Fetal Hayattan Çocukluğa İlk 1000 Gün Gebe - Çocuk - Beslenme Kongresi, 14-18 Mart 2018. (Sözlü Sunum)

Uğural A, **Kahraman S**, Şanlıer N, Okulöncesi Çağı Çocukları Besleme Anketi'nin (PFQ) Türk Ebeveynlere Uygulanması, 6. Uluslararası Fetal Hayattan Çocukluğa İlk 1000 Gün Gebe - Çocuk - Beslenme Kongresi, 14-18 Mart 2018. (Sözlü Sunum)

Kahraman S, Gümüştakım K, Çelik F, Healthy Eating Disorder in Academicians, Health Professionals and Advisees; Orthorexia Nervosa, 2. International Health Sciences Congress, 15-17 Kasım 2018. (Sözlü Sunum)

Gümüştakım K, **Kahraman S**, Çelik F, Comparison of Health Literacy Level of the Academicians, Health Professionals and Advisees 2. International Health Sciences Congress, 15-17 Kasım 2018. (Poster Bildiri)

Kahraman S, Soylu M, Erdem YN, Çelik F. The relationship between obesity and nutritional preferences of children with dyslexia in school age, 7th International Congress on Maternal Infant Nutrition in the First 1000 Days, 27-30 Mart 2019. (Sözlü Sunum)

Kahraman S, Güneş D, Gökçay G, Glutarik Asidüri Tip 2 Tanılı Gebenin Beslenme Tedavisi; Olgü Sunumu, 40. Pediatri Günleri, 8-11 Nisan 2018. (Poster Bildiri)

Ayas F, **Kahraman S**, Yenen Aroidler, 2. Aroid Çalıştayı, 27-29 Eylül 2018. (Sözlü Sunum)

Kahraman S, Soylu M, Kargın M, Çelik F. Toplu Beslenme Sistemlerinde Çalışan Bireylerin Beslenme Durumunun Saptanması ve Fiziksel Aktivitelerinin Değerlendirilmesi, 8. Ulusal Sağlıklı Yaşam Kongresi, 11-14 Nisan 2019. (Sözlü Sunum)

Hacettepe Üniversitesi 2016 yılı Beslenme ve Diyetetik Bölümü Üçüncülüğü

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Yemek Pişirme, Tarife Geliştirme, Yüzme, Sinema