



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

HİPERFENİLALANİNEMİLİ HASTALARIN  
GEBELİK SONUÇLARININ İNCELENMESİ

Dr. Yılmaz YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. H. Serap SİVRİ

ANKARA  
2014

## TEŞEKKÜR

Duygularını, düşüncelerini, deneyimlerini, hatıralarını bizimle paylaşan hastalarımız ve aileleri başta olmak üzere, bu tez çalışmasının yürütülmesinde emeği geçen Prof. Dr. Elif Anıl Yağcıoğlu, Uzm. Psk. Talat Demirsöz, Uzm. Psk. Gökçen Düzgün, Psk. Dr. Zeynep Tüzün, Psk. Berge Velibaşoğlu, Psk. Tuđba Kaya, Dyt. Prof. Dr. Gülden Köksal, Dyt. Doç. Dr. Hülya Gökmen Özel, Bio. Esin Göksun, Prof. Dr. C. Reha Alpar, Ar. Gör. Eda Karaismailođlu, danışmanım Prof. Dr. H. Serap Sivri ve Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Emekli Prof. Dr. İmran Özalp, Prof. Dr. Turgay Coşkun, Prof. Dr. Ayşegül Tokatlı, Prof. Dr. Ali Dursun, Prof. Dr. R. Köksal Özgül ve hastaların izleminde emeği geçen tüm bölüm çalışanlarına içten teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Yıldız, Y. Hiperfenilalaninemili Hastaların Gebelik Sonuçlarının İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi, Ankara, 2014.** Yüz yıla yakın süren araştırmalardan sonra bile fenilketonüri, zihinsel engelliliğin en önemli metabolik nedeni olarak yerini korumaktadır. Yaygınlaşan yenidoğan taramasının mümkün kıldığı erken tanı ve tedavi, aralarında maternal fenilketonürinin de bulunduğu yeni zorlukları beraberinde getirmiştir. Maternal fenilketonüri; gebelik sırasında tedavi almayan hiperfenilalaninemili kadınların çocuklarında görülen zihinsel engellilik, mikrosefali, konjenital kalp hastalığı ve intrauterin büyüme geriliği gibi bozuklukları kapsayan teratojenik bir sendromdur. Bu çalışma, Türkiye'deki en deneyimli metabolik hastalık referans merkezlerin birinde fenilketonüri ve hafif hiperfenilalaninemi tanısı almış hastaların gebelik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlamakta ve ülkede hiperfenilalaninemili gebeliklere dair günümüze dek bildirilmiş en geniş seriyi sunmaktadır. Veriler hastane kayıtları, hasta görüşmeleri ve muayeneleri, bilişsel ve gelişimsel testler ile toplanmıştır. Çalışmaya hiperfenilalaninemili toplam 17 kadın ve 41 gebelik dahil edilmiş olup 10'u tedavi edilmiş, 13'ü edilmemiş 23 gebeliğin canlı doğumla sonuçlandığı görülmüştür. Gebelikte tedavi almamış fenilketonüri annelerden doğan çocukların tümünde mikrosefali, bazılarında maternal fenilketonüriye bağlanan başka bulgular, kimilerinin ise kendilerinde de hiperfenilalaninemi saptanmıştır. Tedavi edilen gebeliklerde parsiyel mol hidatiform, dismorfik yüz, gelişme geriliği ve özefagus atrezisi–trakeoözefageal fistül olguları dikkat çekmiştir. Verilerin analizi; istenmeyen sonuçların tedavi ile beklendiği şekilde azaldığını ortaya koymuş, metabolik kontrol ve izleme yönelik bilgiler sağlamıştır. Bu olgu serisinin Türkiye'de hiperfenilalaninemili gebelerin bakımının iyileştirilmesinde bir başlangıç noktası oluşturabileceği ve yenidoğan taraması ile hiperfenilalaninemi tanısı alan daha büyük hasta kohortları ile genişletilebileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Hiperfenilalaninemi, fenilketonüri, maternal fenilketonüri, gebelik, zihinsel engellilik.

## ABSTRACT

**Yıldız, Y. Evaluation of Pregnancy Outcomes in Patients with Hyperphenylalaninemia. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2014.** After almost a century of research, phenylketonuria still remains as the most prominent metabolic cause of intellectual disability. Early diagnosis and treatment of phenylketonuria, which became possible by widespread neonatal screening, has brought forth new challenges including maternal phenylketonuria: a teratogenic syndrome encompassing disturbances such as intellectual disability, microcephaly, congenital heart disease and intrauterine growth retardation in the offspring of women with untreated hyperphenylalaninemia during pregnancy. This study aims to evaluate the pregnancy outcomes of patients diagnosed with phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia in one of the most experienced reference metabolic centers in Turkey and reports the largest series of pregnancies complicated by hyperphenylalaninemia in the country to date. Data were collected from hospital records, patient interviews, physical examinations, and cognitive and developmental tests. A total of 17 women with hyperphenylalaninemia were included with a total of 41 pregnancies resulting in 23 live births, 10 from treated and 13 from untreated pregnancies. All children born to phenylketonuric mothers who were not treated during pregnancy had microcephaly, some had additional findings attributed to maternal phenylketonuria, and some had hyperphenylalaninemia themselves. Cases of partial mole hydatidiform, facial dysmorphism, developmental delay and esophageal atresia with tracheoesophageal fistula were noted from treated pregnancies. Data analysis revealed a reduction in adverse outcomes with treatment during pregnancy as expected, along with information regarding metabolic control and follow-up. This case series may serve as a starting point in the improvement of care for pregnant women with hyperphenylalaninemia in Turkey and can be expanded by following larger cohorts of hyperphenylalaninemic patients diagnosed with neonatal screening.

**Key Words:** Hyperphenylalaninemia, phenylketonuria, maternal phenylketonuria, pregnancy, intellectual disability.

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Fenilketonüri	2
2.1.1. Fenilketonürinin Tarihçesi	2
2.1.2. Fenilketonürinin Moleküler Biyolojisi ve Patogenezi	3
2.1.3. Fenilketonüride Klinik Bulgular	5
2.1.4. Fenilketonüri ve Hiperfenilalaninememinin Tanısı ve Sınıflandırılması	6
2.1.5. Fenilketonüride Yenidoğan Taraması	7
2.1.6. Fenilketonürinin Tedavisi	8
2.2. Maternal Fenilketonüri	12
2.2.1. Maternal Fenilketonürinin Tarihçesi	12
2.2.2. Maternal Fenilketonüride Klinik Bulgular ve Patogenez	13
2.2.3. Maternal Fenilketonürinin Önlenmesi	19
2.2.4. Gebelikte Fenilketonüri Tedavisinin Sonuçları	23
2.2.5. Maternal Fenilketonürlü Hastanın İzlemi	26
2.2.6. Maternal Fenilketonüride Bazı Güncel Sorunlar	27
2.3. Çalışmanın Amacı	31
3. BİREYLER, GEREÇLER VE YÖNTEMLER	33
4. BULGULAR	35
4.1. Olgular	35
4.1.1. Hasta 1 (H <sub>1</sub> )	35
4.1.2. Hasta 2 (H <sub>2</sub> )	36

4.1.3. Hasta 3 (H <sub>3</sub> )	38
4.1.4. Hasta 4 (H <sub>4</sub> )	39
4.1.5. Hasta 5 (H <sub>5</sub> )	41
4.1.6. Hasta 6 (H <sub>6</sub> )	43
4.1.7. Hasta 7 (H <sub>7</sub> )	46
4.1.8. Hasta 8 (H <sub>8</sub> )	47
4.1.9. Hasta 9 (H <sub>9</sub> )	48
4.1.10. Hasta 10 (H <sub>10</sub> )	49
4.1.11. Hasta 11 (H <sub>11</sub> )	51
4.1.12. Hasta 12 (H <sub>12</sub> )	53
4.1.13. Hasta 13 (H <sub>13</sub> )	54
4.1.14. Hasta 14 (H <sub>14</sub> )	56
4.1.15. Hasta 15 (H <sub>15</sub> )	58
4.1.16. Hasta 16 (H <sub>16</sub> )	59
4.1.17. Hasta 17 (H <sub>17</sub> )	61
4.2. Hastaların Özellikleri	64
4.3. Tedavi Almayan Gebelikler	64
4.4. Tedavi Verilen Gebelikler	68
4.5. Gebeliğinde Tedavi Uygulanan ve Uygulanmayan Fenilketonürlü Annelerden Doğan Çocukların Durumlarının Karşılaştırılması	70
5. TARTIŞMA	73
5.1. Hastaların Özellikleri	73
5.2. Tedavisiz Gebeliklerin Sonuçları	74
5.3. Tedavi Süreci	77
5.4. Tedavinin Etkinliği	78
5.5. Hafif Hiperfenilalaninemi ve Mikrosefali	82
5.6. Tanı Almamış Maternal Hiperfenilalaninemi	84
5.7. Çalışmanın Gücünü Kısıtlayan Çeşitli Faktörler	84
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	86
KAYNAKLAR	90
EKLER	97

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	Yüzde
AABR	Otomatize işitsel beyin sapı cevabı
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AGTE	Ankara Gelişim Tarama Envanteri
β-hCG	Beta – insan koryonik gonadotropin
BAEP	Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller
BH <sub>4</sub>	Tetrahidrobiyopterin
BNAA	Büyük nötral amino asit
cm	Santimetre
dl	Desilitre
DNA	Deoksiribonükleik asit
EKO	Ekokardiyografi
ERG	Elektroretinografi
ex	Eksitus
FAH	Fenilalanin hidroksilaz
FDA	<i>United States Food and Drug Administration</i>
FKÜ	Fenilketonüri
g	Gram
G	Gebelik
H	Hasta
HFA	Hiperfenilalaninemi
H-o FKÜ	Hafif-orta fenilketonüri
IQ	<i>Intelligence quotient</i>
İUBG	İntrauterin Büyüme Geriliği
KFD	Kan fenilalanin düzeyi
kg	Kilogram
KKH	Konjenital kalp hastalığı
l	Litre



LAT1	<i>Large neutral amino acid transporter 1</i>
MFKÜ	Maternal fenilketonüri
mg	Miligram
MHFA	Maternal hafif hiperfenilalaninemi
µmol	mikromol
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
ÖA	Özefagus atrezisi
PAH	<i>Phenylalanine hydroxylase</i>
PEG-FAL	Polietilen glikol ile konjuge fenilalanin amonyak liyaz
Prekons.	Prekonsepsiyonel dönem
ρ	Spearman ρ (rho) katsayısı
RFLP	<i>Restriction fragment length polymorphism</i>
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
TÖF	Trakeoözefageal fistül
TÜBİTAK	Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu
UMFKÜİÇ	Uluslararası Maternal Fenilketonüri İşbirliği Çalışması
US	Ultrasonografi
VEP	Görsel uyarılmış potansiyeller
VSD	Ventriküler septal defekt
WAIS	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
WISC-R	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children – Revised</i>
Z.E.	Zihinsel engellilik
ZB	Zeka bölümü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
4.1 $H_2G_1$ gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri	37
4.2 $H_3G_1$ gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri	39
4.3 $H_4G_6$ gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri	41
4.4 $H_6G_2$ gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri	44
4.5 $H_6G_3$ gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri	45
4.6 $H_{10}G_3$ gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri	51
4.7 $H_{11}G_3$ gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri	53
4.8 $H_{13}G_1$ gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri	56
4.9 $H_{14}G_1$ gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri	57
4.10 $H_{16}G_2$ gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri	60
4.11 $H_{17}G_3$ gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri	62
4.12 $H_{17}G_4$ gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri	63
4.13 Tedavi edilmiş gebelik dönemlerinin kan fenilalanin değerlerinin ortalama ve standart sapmaları	71

**TABLÖLAR DİZİNİ**

	<b>Sayfa</b>
2.1 Maternal fenilketonüride görülen bulguların sıklığının genel populasyon ile karşılaştırılması	13
4.1 Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri	65
4.2 Gebelik sürecindeki metabolik duruma göre gebelik sonuçlarının ve canlı doğumlardaki bulguların dağılımı	66
4.3 Canlı doğum ile sonuçlanan, tedavi almamış gebeliklerin özellikleri ve bu gebeliklerden doğan çocuklardaki bulgular	67
4.4 Canlı doğum ile sonuçlanan, tedavi edilmiş gebeliklerin özellikleri ve bu gebeliklerden doğan çocuklardaki bulgular	69
4.5 Tedavi edilmiş ve edilmemiş fenilketonürlü gebelikler sonucu gerçekleşmiş canlı doğum sonuçlarının karşılaştırılması	72
4.6 Çocukların zeka bölümü puanları ve fenilketonürlü annelerinin gebelikteki kan fenilalanin düzeyleri arasındaki ilişki	72

## 1. GİRİŞ

Fenilketonüri, en sık görülen kalıtsal metabolik hastalıklardan biri olup zihinsel engelli bireylerde en sık tanımlanan nedendir. Bu özelliklerinden hareketle, biyokimyasal ve genetik temelleri açıklanan ilk kalıtsal metabolik hastalık olmuştur. 20. yüzyılın ilk yarısından itibaren fenilketonürinin tanısı ve tedavisi konusunda önemli adımlar atılmaya başlanmıştır. Yenidoğanda fenilketonüri taramasının yaygınlaşması ve erken tedavinin yüz güldürücü sonuçları ile birlikte fenilketonüri, kalıtsal hastalıkların tanısı ve tedavisi konusunda başı çekmiş, ufuk açıcı bir rol üstlenmiştir.

Enfeksiyon hastalıklarının kontrol altına alınması ile birlikte insanın yaşam süresinin uzaması ve buna bağlı olarak neoplastik hastalıkların öne çıkmasına benzer şekilde, fenilketonürinin etkin tanı ve tedavisinin de başlangıçta öngörülemediği bir halk sağlığı sorunu olarak maternal fenilketonüri sendromunu oluşturması dikkat çekmiştir. Gebelikte etkili tedavi almayan fenilketonüri hastalarının çocuklarında zihinsel engellilik, mikrosefali, intrauterin büyüme geriliği, konjenital kalp hastalığı ve bazı başka bozuklukların risklerinin arttığı fark edilmesi, fenilketonürinin izleminde yaklaşımların değişmesine yol açmıştır.

Yenidoğanda fenilketonüri taramasına pilot uygulama olarak 1983'te, Sağlık Bakanlığı gözetiminde ulusal olarak 2006'da başlanan Türkiye'de maternal fenilketonürinin; günümüze dek yalnızca tekil olgular şeklinde bildirilse de, fenilketonürinin yüksek prevalansı düşünüldüğünde, hastalar doğurganlık çağına geldiğinde fenilketonüri kadar önemli bir sağlık sorunu haline gelmeye aday olduğu görülebilir.

Bu tez çalışmasında, Türkiye'de en çok sayıda hasta izleyen ve en deneyimli metabolizma kliniklerinden olan Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda izlenmiş olan fenilketonüri ve hafif hiperfenilalaninemili kadınların gebelik sonuçları ve çocuklarının durumları değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Fenilketonüri

Fenilketonüri (FKÜ) (OMIM #261600), fenilalanin hidroksilaz (FAH) enziminin işlevinin azalması ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Fenilalanin hidroksilaz aktivitesindeki azalma, kanda fenilalanin düzeyinin yükselmesine ve fenilalaninin beyinde toksik etki göstermesine neden olur. Tedavi edilmeyen FKÜ'de ilerleyici zihinsel işlev bozukluğu ile birlikte motor kayıplar, nöbetler, otizm benzeri davranış sorunları ve egzema gibi çeşitli bulgular ortaya çıkar. Gelişimsel sorunlar, davranış bozuklukları ve psikiyatrik belirtiler, çocuk büyüdükçe belirginleşir (1).

Fenilketonüri insidansı dünyanın farklı bölgelerinde değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yaklaşık her 15.000 canlı doğumun birinde, Avrupa'da ise yaklaşık her 10.000 canlı doğumun birinde görülmektedir (2,3). Türkiye'de insidansı 4.500'de bir civarındadır (4,5). Sık görülmesi, ciddi sonuçları ve tedavi edilebilir bir hastalık olması fenilketonüriyi Türkiye için önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir (6).

#### 2.1.1. Fenilketonürinin Tarihçesi

Fenilketonüri hastalığı; zihinsel engelliliğin tanımlanan ilk nedeni, biyokimyasal temeli anlaşılan ilk metabolik hastalık ve etkili bir tedavisi bulunan ilk genetik hastalık oluşu nedeniyle tıp tarihinde önemli bir yere sahiptir (7). Norveçli hekim Askjörn Følling, zihinsel engelli olan iki kardeşin tuhaf kokan idrarlarının demir III klorür ile koyu yeşil renk aldığını görmüş ve bu tepkimeye neden olan maddenin idrarda fazla miktarda atılan fenilpirüvik asit olduğunu göstererek fenilketonürinin altında yatan biyokimyasal bozukluğu 1934'te açıklamıştır (8). Kanda fenilalanin yüksekliğine (hiperfenilalaninemi) yol açan nedenin FAH enziminin işlevinde azalma olduğu 1937'de anlaşılmış, fenilalaninden kısıtlı diyetin fenilketonüride etkin bir tedavi olduğu ise 1950'lerde Horst Bickel tarafından gösterilmiştir (1,7). Fenilalanin hidroksilaz enzimini kodlayan *PAH* geni (OMIM

\*612349) 1990'lı yıllarda kromozom 12 üzerine haritalanmış ve gen klonlanmıştır. *PAH* geni üzerinde bugüne dek 500'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (9).

Fenilketonürinin doğumdan kısa bir süre sonra yaygın olarak taranmaya başlanabilmesi, mikrobiyolog Robert Guthrie'nin 1960'ta geliştirdiği bakteriyel inhibisyon testi ile mümkün olmuştur. Bu test, kandaki yüksek fenilalanin, fenilpirivat ve fenillaktat miktarının, inhibitörlü ortamdaki *Bacillus subtilis*'in üremesi üzerindeki inhibisyonu kaldırması esasına dayanmaktadır (10). 1963'te Massachusetts, tüm yenidoğanlarda FKÜ taramasını zorunlu kılan ilk ABD eyaleti olmuştur (11). Türkiye'de ilk yenidoğan taraması 1983'te Prof. Dr. İmran Özalp'in önderliğinde FKÜ ile başlamıştır (12).

### 2.1.2. Fenilketonürinin Moleküler Biyolojisi ve Patogenezi

Fenilalaninin tirozine hidroksilasyonu için FAH enzimi ve koenzim tetrahidrobiyopterin (BH<sub>4</sub>) ile birlikte demir ve oksijen gereklidir. Tetrahidrobiyopterin üretimi için *de novo* sentez ve rejenerasyon yolları mevcuttur. Fenilalanin hidroksilaz, fenilalaninin katabolizması için en önemli ve hız kısıtlayıcı basamak olmanın yanı sıra, tirozin sentezi için de gereklidir. Enzim aktivitesinde azalma, tirozinin esansiyel amino asit haline gelmesine yol açar. Fenilalanin hidroksilaz enzimi insan vücudunda esas olarak karaciğerde bulunur. Enzim genellikle tetramer oluşturur ve her alt birimin düzenleyici, katalitik ve multimerizasyonu sağlayıcı bölgeleri vardır. *PAH* genindeki mutasyonlar, enzimde değişimine neden olduğu amino asidin veya amino asit dizisinin işlevine bağlı olarak, farklı şiddetlerde hastalık oluşturabilirler (13).

Tetrahidrobiyopterin; fenilalanin, tirozin ve triptofanın hidroksilasyonunun yanı sıra sitrüllinden nitrik oksit sentezlenmesi ve gliseril eterden alkil aldehit ve gliserol oluşumunda da rol alan bir koenzimdir. Bu koenzim aynı zamanda FAH enziminin bazı mutant formlarının kararlılığını artırıp yıkımını azaltarak enzim üzerinde şaperon benzeri bir etki de göstermektedir (14). Tetrahidrobiyopterin sentezi ve rejenerasyonunda görevli enzimlerin bazılarındaki bozukluklar, FAH enziminin aktivitesini bozarak hiperfenilalaninemiye (HFA) neden olabilirler (7). Bu enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar, tüm HFA olgularının yaklaşık %1-

2'sinden sorumludur (15). Tetrahidrobiyopterin metabolizması bozukluklarına bağlı HFA bu çalışmanın kapsamının dışında tutulmuş, sadece FAH enziminin primer bozuklukları tartışılmıştır.

Fenilalanin hidroksilaz enzimini kodlayan *PAH* geni kromozom 12q23.2 lokusunda bulunur ve 13 ekzonludur. *PAH* genindeki mutasyonlara bağlı gelişen FKÜ hastalığı, otozomal resesif şekilde kalıtılır. Heterozigot taşıyıcılarda FKÜ'nün klinik veya biyokimyasal bulguları görülmez. *PAH* geninde en çok yanlış anlamlı mutasyonlar, ardından delesyonlar ve kırılma kavşağı mutasyonları görülmektedir. Mutasyonun türü ve yerleşimi, FAH enziminin aktivitesi üzerinde oluşturacağı etkiyi belirler. Örneğin c.755G>A (p.Arg252Trp, p.R252W) mutasyonu FAH aktivitesini belirgin şekilde azaltıp ağır bir fenotipe yol açarken c.158G>A (p.Arg53His, p.R53H) mutasyonunda hastalık fenotipi daha hafiftir; enzim aktivitesini etkilemeyen bazı amino asit değişiklikleri de gösterilmiştir (1,7,16,17). Türkiye'de klasik FKÜ hastalarında en sık görülen genetik değişiklikler, olguların yaklaşık üçte birinde görülen c.1066-11G>A (eski adlandırmaya göre IVS10nt-11G>A) mutasyonu ve c.782G>A (p.Arg261Gln, p.R261Q) mutasyonu olarak bulunmuştur (18). Hafif HFA'da ise genotipler çok daha çeşitlidir (19). Aynı genotipe sahip hastaların fenotipleri arasında farklılıklar olabileceği ve birleşik heterozigot hastaların sık görülmesi genotip-fenotip ilişkilerinin kurulmasını güçleştirirse bile, bir FKÜ hastasının metabolik fenotipinin en önemli belirleyicisi, yine de hastanın *PAH* genotipidir (20). Hatta, BH<sub>4</sub> tedavisine alınacak yanıtı öngörmede de *PAH* genotipi etkilidir (21).

Fenilalanin hidroksilaz enziminin işlev bozukluğu sonucu fenilalanin ve metabolitleri vücutta birikmeye başlar. Bu birikimin oluşturduğu patolojinin hedef organının yalnızca beyin olduğu düşünülmektedir. Ancak hiperfenilalanineminin yol açtığı bilişsel bozukluklarının patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Kan fenilalanin düzeyi (KFD), beyin fenilalanin düzeyi ve bilişsel bozukluğun şiddeti arasında kuvvetli bir ilişkinin olması fenilalaninin bir nörotoksin olduğunu; patolojinin beyne özgül oluşu da patogenezi kan-beyin bariyerinin önemli bir yere sahip olduğunu düşündürmektedir. Kan-beyin arasındaki amino asit geçişinden sorumlu taşıyıcı proteinlerden biri, büyük nötral amino asit 1 (LAT1) taşıyıcısıdır. Bu taşıyıcı, fenilalaninden başka sekiz büyük nötral amino asidin (BNAA) de

taşınmasını sağlar. Amino asitler bu protein ile kompetitif olarak taşınırlar ve her içeri giren amino aside karşılık bir amino asit dışarı taşınır. Bu yolla, kanda toksik düzeylerde bulunan fenilalanin, beyne de toksik düzeylerde geçmenin yanı sıra, bu taşıyıcı protein üzerindeki kompetitif etkisi sonucu diğer BNAA'ların kandan beyne geçişini sekteye uğratmaktadır. Beyinde fenilalaninin yüksek, diğer BNAA'ların düşük düzeyde bulunması; miyelin metabolizması, nörotransmitter sentezi, glutamaterjik sinaptik iletim ve çeşitli enzimlerin çalışması gibi mekanizmalarda bozukluğa yol açmaktadır. Örneğin, FKÜ modeli farelerinin beyin homojenatında serotonin, dopamin ve diğer katekolaminlerin kontrollerden az miktarlarda bulunduğu bildirilmiştir. Dopamin eksikliği, beynin diğer bölgelerine kıyasla daha fazla dopamin kullanan prefrontal korteks nöronlarının ve özellikle yönetici işlevlerden sorumlu dorsolateral prefrontal korteksin işlevlerini bozabilmektedir. Ayrıca, distoni ve kore gibi ekstrapiramidal sistem bulguları bazal çekirdeklerdeki dopamin eksikliği ile, depresyon ve anksiyete belirtilerindeki artış ise serotonin eksikliği ile ilişkili olabilir. Ancak, tüm bu değişikliklerin FKÜ'deki klinik bulgulara tam olarak nasıl yansıdığı netlik kazanmamıştır (22).

### **2.1.3. Fenilketonüride Klinik Bulgular**

Klasik FKÜ'lü hastalarda doğumda herhangi bir klinik belirti ya da bulgu yoktur. Bebeğin gelişim basamaklarının yaşitlarına göre geri olduğu, sıklıkla bebek üç-dört aylıkken ailenin dikkatini çekmeye başlar (5). Tedavi edilmemiş ya da geç tedavi edilmiş klasik FKÜ hastalarında ağır zihinsel engellilik, konvülsiyonlar, ataksi, otistik belirtiler ve çeşitli davranış sorunları görülür. Kendine zarar verme, agresyon, dürtüsellik ve psikoz görülebilir (7). Mikrosefali, cilt kuruluğu, egzema, cilt ve saçta açık renk ile idrarda küf kokusu da görülebilen diğer bulgular arasındadır (5). Geç tanı alan küçük çocuklarda tedaviye başlanması ile birlikte gelişim basamakları kazanılabilir ve bilişsel işlevler ile davranışta belirgin düzelme izlenir; ancak bir miktar zihinsel işlev bozukluğu ve öğrenme güçlüğü ömür boyu devam eder. Tedavi almaksızın erişkin yaşa gelen bireylerde ise tedaviye başlanması ile birlikte agresyon, psikoz ve kendine zarar verme gibi davranış bozukluklarında düzelme görülebilir (7).



Erken tanı konan ve ömür boyu uygun tedavi alan bireylerde zihinsel engellilik, konvülsiyonlar ve ağır davranış bozuklukları gibi bulgular izlenmemektedir; ancak çeşitli nörobilişsel sorunlar görülebildiği ortaya konmuştur. Bu hastalarda zeka bölümü (ZB, IQ) normal aralıkta olsa da hasta olmayan kardeşlerinden ortalama 7-10 puan düşüktür (23). Ayrıca, FKÜ'lü çocuklarda dikkat eksikliği–hiperaktivite bozukluğunun daha sık görüldüğü, okulda akranlarına göre başarılarının daha düşük, depresyon ve anksiyete belirtilerinin daha yaygın olduğu, bu çocukların özellikle KFD'leri dalgalanma gösterdiğinde duygusal ve düşünsel bozukluklar sergileyebildikleri düşünülmektedir. Yönetici işlevler olarak adlandırılan yüksek bilişsel fonksiyonlarda bozukluk; FKÜ hastalarında görülen nöropsikiyatrik bulguların önemli bir kısmını oluşturur (7). Yönetici işlevler olarak tanımlanan aktivitelere örnek olarak; irade, içgörü ve yargı işlevleri, bir hedefe ulaşmak için hafıza gibi bilişsel kaynakların uyum içinde kullanımı, daha kapsamlı bir görev için işlerin planlanması ve strateji belirlenmesi, hataların düzeltilmesi, sorunların giderilmesi, yeni bilgiler ışığında davranışların uygun şekilde değiştirilmesi, dürtülerin ve alışkanlıkların gerektiğinde kontrol edilmesi ve tıbbi tedaviye uyum verilebilir (24).

#### **2.1.4. Fenilketonüri ve Hiperfenilalanineminin Tanısı ve Sınıflandırılması**

Fenilketonüri tanısı için serbest proteinli diyet almakta olan bireyde plazma amino asit analizi yapılmalı ve bu analizde fenilalanin düzeyi ile birlikte fenilalanin: tirozin oranı hesaplanmalıdır (20). Sağlıklı bireylerde KFD 2 mg/dl'nin (120 µmol/l) altında, genellikle 1-2 mg/dl arasındadır. 2 mg/dl'ni üzerindeki KFD'ler hiperfenilalaninemi (HFA) olarak tanımlanır. HFA için evrensel kabul görmüş bir sınıflandırma yapılamamıştır (25). Çoğunlukla, serbest proteinli diyet altında KFD'si 2-10 mg/dl arasında olan bireyler hafif HFA (bazı kaynaklarda fenilketonürik olmayan hiperfenilalaninemi), 10-20 mg/dl arasındaki bireyler hafif-orta FKÜ ve 20 mg/dl'nin üzerindeki klasik FKÜ kabul edilir. Bazı çalışmalarda, 10-15 mg/dl arasındaki düzeyler hafif FKÜ, 15-20 mg/dl arasındaki düzeyler orta şiddette FKÜ olarak sınıflandırılır. Kimi yazarlar, KFD'si 6-10 mg/dl arasında olan hastaları da hafif FKÜ başlığı altında sınıflandırır (1,7,26). Hiperfenilalaninemiler bu çalışmada

kan fenilalanin düzeylerine göre; 2-10 mg/dl arasında hafif HFA, 10 mg/dl'nin üzerinde FKÜ şeklinde ayrılmış; FKÜ ise 10-20 mg/dl arasında hafif-orta FKÜ, 20 mg/dl'nin üzerinde klasik FKÜ olarak sınıflandırılmıştır. Sınıflandırma, diyetle tolere edilebilen fenilalanin miktarı temel alınarak da yapılabilir; ancak ölçüm zorluğu ve tolerans değişkenliği nedeniyle bu sınıflandırma daha az kullanılmaktadır. Fenilketonüri tanısı konan hastalar, BH<sub>4</sub> metabolizması bozukluğu açısından da araştırılmalıdırlar (1). Ayrıca, BH<sub>4</sub> tedavisine yanıt verebilecek hastaları belirlemek için BH<sub>4</sub> yükleme testi ve genotiplendirme kullanılabilir. Genetik inceleme aynı zamanda tanının moleküler olarak doğrulanmasını ve hastalık şiddetini öngörmeyi de sağlayacaktır (20).

### **2.1.5. Fenilketonüride Yenidoğan Taraması**

Yenidoğanların doğumdan kısa bir süre sonra FKÜ açısından taranması, FKÜ'de olduğu kadar genetik hastalıkların tanı ve tedavisinin geliştirilmesinde de çığır açıcı bir girişim olmuştur (7). 1963'te Massachusetts, tüm yenidoğanlarda FKÜ taramasını zorunlu kılan ilk ABD eyaleti olurken (11) Türkiye'de yenidoğanlarda FKÜ taraması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Metabolizma-Beslenme Ünitesi ile Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) işbirliğinde bir pilot proje olarak 1983 yılında Prof. Dr. İmran Özalp önderliğinde başlamış, sonrasında başka merkezler ile genişlemiş olup 2006'dan itibaren Sağlık Bakanlığı bünyesinde ulusal çapta gerçekleşmekte, yenidoğandan alınan topuk kanı örneği kullanılarak yapılmaktadır (5). 1987'de Türkiye'de doğan her 100 bebekten 4,7'si taranırken bu sayı 2002'de 59,2'ye, 2013'te 98,7'ye ulaşmıştır (27,28). Taramanın etkin olabilmesi için kan örneğinin, doğumdan 48 saat sonra, ilk beş gün içerisinde alınması, ancak yenidoğanların çoğu 48. saatten önce taburcu edildikleri için taramanın bebek 7-10 günlükken tekrar edilmesi önerilmektedir (5). Sağlık Bakanlığı'nın anormal bulunan sonuçların yönetimi ile ilgili algoritmaları mevcuttur (12). Tarama programı ile şüpheli ya da hasta bulunan olguların tanılarının doğrulanması ve tedavilerinin başlaması için bir çocuk metabolizma kliniğine hızla yönlendirilmeleri önem taşımaktadır.

### 2.1.6. Fenilketonürinin Tedavisi

Fenilketonüri tedavisinin ana bileşeni, fenilalaninden kısıtlı diyettir. Diyet tedavisine yardımcı olarak ya da tek başına kullanılabilir farmakolojik tedavi yöntemleri de mevcuttur. Bazı yeni tedavi yöntemleri ise henüz geliştirilme aşamasındadır.

Diyet tedavisinde amaç, KFD'yi istenen aralıkta tutacak şekilde fenilalanin alımını kısıtlarken hastanın fizyolojik büyüme ve gelişme ihtiyaçları için uygun miktarda protein, enerji ve diğer besin öğelerini de almaya devam etmesini sağlamaktır. Hasta, esansiyel bir amino asit olan fenilalanin gereksinimini anne sütü ya da başka doğal gıdalardan karşılar; ancak fenilalanin kısıtlaması nedeniyle bu gıdalardan alabileceği protein ve diğer besin öğeleri yetersiz kalır. Bu nedenle fenilalanin içermeyecek şekilde özel üretilmiş tıbbi mamaların ya da düşük proteinli özel ürünlerin kullanımı gerekmektedir. Günlük protein ve enerji gereksinimlerinin önemli bir kısmı bu ürünlerden sağlanır (1,5).

Fenilketonüri tedavisine olabildiğince erken, mümkünse hayatın ilk haftası içerisinde başlanmalı; hayatın ilk iki haftası içerisinde KFD'yi 2-6 mg/dl aralığına getirmek hedeflenmelidir. Kan fenilalanin düzeyi 10 mg/dl'den (600 µmol/l) yüksek olan bebeklerde tedaviye derhal başlanmalıdır. Birçok merkezde, 6-10 mg/dl arasındaki KFD'lerin de tedavi endikasyonu oluşturduğu düşünülmektedir; ancak KFD'si bu aralıkta olup tedavi edilmemiş bireyler ile yapılan çalışmaların bir kısmı bu bireylerin normal olarak geliştiğini, bir kısmı ise bu bireylerde hafif nörobilişsel bozukluklar görülebildiğini desteklemektedir. Bu nedenle, hafif HFA'lı bebeklerin ailelerinin bu açıdan bilgilendirilmeleri ve tedavi önerilmesi uygun olabilir. Kan fenilalanin düzeyi 2-6 mg/dl arasında olan bebeklerin tedavi edilmesi önerilmemektedir; ancak protein alımının artışı ile birlikte bu bireylerde fenilalanin düzeylerinde artış olup olmayacağı en az iki yıl boyunca izlenmelidir. İki yaşına kadar tedavi gereksinimi olmayan bebeklerin sonrasında 6-12 ayda bir yeniden değerlendirilmesi yeterlidir (20).

Özellikle bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde KFD'leri 2-6 mg/dl aralığında tutulmaya çalışılmalıdır. 1-2 mg/dl arasındaki değerler, hastanın büyümesi

ve gelişimi normal olduğu ve diyetindeki fenilalanin kısıtlaması çok sıkı olmadığı sürece çok düşük olarak kabul edilmemelidir. Hastalar yaşlarına ve metabolik durumlarına göre değişen, sık aralıklarla izlenmeli; beslenme durumu her izlemde öykü ve fizik muayene ile, gerekli durumlarda daha ayrıntılı biyokimyasal incelemeler ile değerlendirilmelidir (20). Hastaların ileri yaşlara kadar takip edilmesi önem taşımaktadır; zira bir yaştan sonra fenilalaninden kısıtlı diyetin gevşetilmesi veya bırakılması ve fenilalanin düzeylerinin kontrol altında tutulmasından vazgeçilmesi uygulamaları geçmişte kalmış olup artık yaşam boyu tedavi önerilmektedir (1,20). Bebeklik, çocukluk ve ergenlik dönemlerinde uygun tedavi almış olan hastalarda zihinsel engellilik gelişme de tedavi kesilirse yönetici işlevlerde bozukluklar ve anksiyete, depresyon ve fobi gibi bazı psikiyatrik belirtilerin de aralarında bulunduğu çeşitli nörobilişsel ve psikiyatrik olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Hatta, hastanın tedaviye uyum sağlayabilmesi için planlama ve düzenleme gibi yönetici işlevlerin sağlam olmasını gerektiğinden dolayı, bu belirtiler, hastanın tekrar tedaviye başlamasını daha da zorlaştırmaktadır. Yaşamlarının erken döneminde tedavi almış, ancak tedaviyi sonradan bırakmış olan hastaların çoğu artık bir tedavi merkezi ile bağlantı halinde olmayıp bir kısmı da hastalıklarının yaşam boyu tedavi gerektirdiğinden habersizdir. Nörobilişsel bozuklukları olan hastalar, bu sorunlarının FKÜ ile ilişkili olabileceğini bile bilmeyebilirler. Bu nedenle kılavuzlarda, tedavi merkezlerinin bu hastalar ile tekrar iletişime geçmek için tüm olanaklarını kullanmaları önerilmektedir (20).

Diyete uyum, besinler anne-baba tarafından seçildiği ve verildiği için bebeklik döneminde daha kolaydır. Çoğu merkezde, bu dönemde anne sütüne devam edilmesi de önerilir. Ancak çocuk büyüdükçe her öğünün ayrıntılı olarak planlanmasının gerekmesi ve çocuğun kendi yaşlarının tükettiği gıdaları tüketememesi nedeniyle diyetle uyum giderek zorlaşır ve sonuç olarak diyet tedavisine uyumun, özellikle ergenlik çağına giriş ile birlikte oldukça bozulduğu bilinmektedir. Diyetle uyumu etkileyen faktörler arasında diyet ürünlerinin tüketiminin zorluğu, psikososyal ve emosyonel etmenler, aile birliği ile ilişkili sorunlar, anne-babanın diyetle uyum konusundaki kararlılığı, hastalık hakkındaki bilgi düzeyleri, tıbbi mamaların ve diğer ürünlerin temin edilmesindeki güçlükler sayılabilir. Diyet tedavisinin erişkinlerde devam ettirilmesi ise daha da zordur (1).

Erişkinlerin çoğunun tedaviyi bırakması, tedaviye yeniden başlanmayı reddetmesi ve takipte oldukları metabolizma merkezi ile iletişimlerini kesmiş olmaları; FKÜ hastalarının izlemindeki en önemli sorunlardan biri olup bu çalışmanın konusu olan maternal FKÜ sendromunun önlenmesinin önündeki en büyük engellerden birini oluşturmaktadır.

Fenilalanin hidroksilaz enziminin koenzimi BH<sub>4</sub>'ün şaperon benzeri bir etki ile enzimin yanlış katlanması, proteolizini ve sıcaklığa bağlı inaktivasyonunu engellediği düşünülmektedir. Bu mekanizma ile, BH<sub>4</sub> eksikliği olmayan hastalarda da, farmakolojik dozlarda BH<sub>4</sub> tedavisi, rezidüel enzim aktivitesini artırarak fenilalanin toleransını yükseltebilir, KFD'yi düşürebilir ya da bunların her ikisini birden gerçekleştirebilir. Bu amaçla geliştirilmiş olan sapropterin, endojen BH<sub>4</sub>'ün yapay biçimidir ve 2007'de sapropterin dihidroklorür farmasötik formu ile Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onaylanmıştır. Fenilketonüri ve hafif HFA hastalarının yaklaşık %25-50'si sapropterine yanıt verir; ilacın etki göstermesi için bir miktar kararlı enzim gerektiği için hastalığın hafif formlarının izlendiği hastalarda yanıt oranı daha yüksektir, ancak enzim aktivitesi sıfıra yakın olan hastaların da bir kısmı sapropterine yanıt verebilir. *PAH* genotipi, sapropterin yanıtını öngörmede kullanışlı olsa da yanıltıcı olabilir; enzim aktivitesini tamamen ortadan kaldırdığı bilinen bir mutasyonu homozigot taşıyan hastalar dışında tüm FKÜ hastalarına BH<sub>4</sub> yükleme testi yapılarak sapropterine yanıtın değerlendirilmesi önerilmektedir. Önerilen sapropterin dihidroklorür doz aralığı 5-20 mg/kg/gün olmakla beraber genellikle 20 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Sapropterin tedavisi sırasında sık görülen hafif yan etkiler arasında baş ağrısı, farenks-larenks ağrısı, nazofarenjit, kusma ve ishal; ciddi yan etkiler arasında ise gastrit yer almaktadır (1,7,20,29).

LAT1 amino asit taşıyıcı proteini, kan-beyin bariyerinde fenilalanin ile birlikte tirozin, triptofan, metiyonin, valin, izolösin, lösin ve histidinin de yer aldığı BNAA grubu amino asitlerin geçişini kontrol eder; bu mekanizma amino asitler arasında kompetitif şekilde gerçekleşir. LAT1 proteini, bağırsak mukozasında da benzer şekilde çalışmaktadır. Plasebo kontrollü bir çift kör çalışmada oral BNAA tedavisinin 0,5-1 g/kg/gün dozunda KFD'yi %39 oranında düşürdüğü gösterilmiştir

(30). Ayrıca, BNAA, FKÜ hastalarında oral fenilalanin yüklemesinden sonra beyinde gözlenen fenilalanin derişimi artışını da ortadan kaldırmaktadır (31). Diğer bir deyişle; BNAA'lar, kan-beyin bariyeri ve bağırsak mukozasındaki LAT1 proteini üzerindeki etkileri aracılığıyla, kan ve beyin fenilalanin düzeyini düşürmektedir. Ergen ve erişkin hastalarda yaygın olarak kullanılan BNAA'nın fetal büyüme ve fetusun merkezi sinir sisteminin gelişimi üzerindeki etkileri bilinmediği için BNAA tedavisi gebelikte kontrendikedir (20).

Kanda yüksek düzeyde bulunan fenilalaninin yıkımını sağlayacak olan tedavilerin de FKÜ hastalığında umut vaat ettiği düşünülmektedir. Dışarıdan verilen FAH enzimi, kararlılığının düşük olması ve immünolojik reaksiyonlar nedeniyle kullanılamamaktadır. Polietilenglikol ile konjuge edilmiş fenilalanin amonyak liyaz (PEG-FAL) enziminin 2007'de başlayan faz II çalışmaları tamamlanmış ve 2013 yılında faz III aşamasına geçilmiştir (1,20). PEG-FAL; FAH'tan farklı olarak daha kararlıdır ve kofaktör ya da koenzim gerektirmez. Fenilalanin amonyak liyaz, doğada bakterilerde ve bitkilerde bulunan, fenilalanini *trans*-sinnamik asit ve amonyağa dönüştüren bir enzim olup *trans*-sinnamik asit vücutta benzoik aside metabolize olmakta ve glisin ile konjuge edilerek idrarla atılmaktadır (32). Subkutan enjeksiyon ile uygulanan PEG-FAL tedavisinin KFD'yi %62 oranında düşürdüğü ve ciddi yan etkilerin gözlenmediği, çalışmayı yürüten ilaç üreticisi tarafından bildirilmiştir (33). Enzimin kimotripsin tarafından tanınarak bağırsakta parçalanmasına neden olan bölgesi mutagenез ile değiştirilmiş bir formu, oral yolla tedavi amacıyla geliştirilmektedir (34). *PAH* geni temelli gen tedavisi ve kök hücre tedavisi çalışmaları da yürütülmektedir. Karaciğer transplantasyonu da eksik olan FAH enziminin yerine konmasını sağlayan bir seçenek olsa da bu yöntemin FKÜ hastalığının tedavisi için aşırı ağır ve girişimsel bir yöntem olduğu görüşü hakimdir (35).

## 2.2. Maternal Fenilketonüri

### 2.2.1. Maternal Fenilketonürinin Tarihçesi

George Jervis, 1937'de yaptığı bir sunumda FKÜ tanısı ile izlediği bir kadının iki çocuk sahibi olduğundan bahsetmiş, ancak bu çocukların klinik durumlarına ilişkin FKÜ olup olmadıkları dışında herhangi bir bilgi vermemiştir. Maternal fenilketonürinin (MFKÜ) FKÜ'nün bir komplikasyonu olduğunun fark edilmesi için yaklaşık 20 yıl geçmesi gerekmiştir. 1956'da Charles Dent, zihinsel engelli, FKÜ hastası bir kadının üç çocuğunda FKÜ olmamasına rağmen ağır zihinsel engellilik olduğunu bildirmiş ve fetusta beyin hasarına annedeki yüksek kan fenilalanin düzeyinin neden olduğunu öne sürmüştür. 1960'ların başlarında, artan olgu bildirimleri ile birlikte FKÜ'lü gebeliklerin fetusta beyin hasarına yol açtığı kesinlik kazanmıştır. Fenilketonürinin yalnızca beyni etkileyen bir hastalık olduğu bilindiği için bu etki şaşırtıcı bulunmamıştır. Ancak, zihinsel engelliliğe ek olarak mikrosefali, intrauterin büyüme geriliği (İUBG) ve konjenital kalp hastalığı sıklığının da arttığına anlaşılmıştır. MFKÜ'nün yalnızca fetus beynini değil, büyümeyi ve kalp gelişimini de etkileyen bir teratojenik sendrom olduğu ortaya çıkmıştır. İzleyen yıllarda, bildirilen olgu sayısının artışı ve hastalığa dikkat çekilmeye başlanması ile birlikte, MFKÜ'nün önemli bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Yenidoğan taraması ile birlikte FKÜ hastalarının erken tanı almaları ve başarılı bir şekilde tedavi edilmeleri, MFKÜ'nün ciddi bir sorun haline almasının en önemli nedeni olmuştur. Maternal FKÜ'nün yaygınlaşmasının birincil nedeninin FKÜ'de zihinsel engelliliğin önlenmesi ile FKÜ hastası kız çocukların sağlıklı bireyler olarak doğurganlık çağına ulaşması olduğu düşünülmüştür (36).

Fenilketonürlü annelerden doğan çocukların bazılarında MFKÜ'ye bağlı etkilenme olması, bazılarında olmaması nedeniyle öncelikli olarak teratojenik etkilerin prevalans çalışmaları yürütülmüş, sonrasında geniş kapsamlı prospektif incelemeler başlamıştır (37,38). Maternal FKÜ hakkında bugün elimizdeki verilerin önemli bir kısmı, 1984-2002 yılları arasında çok uluslu ve çok merkezli olarak yürütülen Uluslararası Maternal Fenilketonüri İşbirliği Çalışması (UMFKÜİÇ) ile elde edilmiştir (37,39).

Fenilketonüri hastalarında fenilalaninden kısıtlı diyet ile beyin hasarının önlenemediği bilgisinden yola çıkılarak diyet ile tedavi edilmiş ilk gebelik 1968'de bildirilmiştir. Tedaviye gebeliğin 20. haftasında başlanmış olsa da bebeğin hayatının ilk yılındaki gelişiminin tedavi edilmemiş gebeliklerden doğan üç kardeşinden daha iyi olduğu görülmüştür (40). Hasarın konsepsiyon ile birlikte başladığının düşünülmesi, diyet tedavisine konsepsiyondan önce başlanması gereksinimini ortaya çıkarmış (41); uygun zamandan itibaren sağlanan başarılı metabolik kontrol ile sağlıklı çocuk sahibi olunabileceği ortaya konmuştur (37).

### 2.2.2. Maternal Fenilketonüride Klinik Bulgular ve Patogenez

Çalışmalar arasında farklılıklar olmakla birlikte, geniş kapsamlı incelemelerde MFKÜ'lü hastalarda global gelişme geriliğinin %92, mikrosefalinin %73, İUBG'nin %40 ve konjenital kalp hastalığının %12 sıklıkta; normal popülasyona göre artmış oranlarda görüldüğü saptanmıştır (bkz. Tablo 2.1). Doğum sonrası büyüme geriliği, anormal nörolojik bulgular ve hafif kraniyofasiyal dismorfik bulgular da bildirilmiştir (38). Özetle, MFKÜ sendromunun, ya da diğer adlarıyla MFKÜ embriyopatisi veya fenilalanin embriyopatisinin ana bileşenlerinin gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı ile sonuçlanan İUBG, zihinsel engellilik ve gelişme geriliği, mikrosefali, konjenital kalp hastalığı ve dismorfik yüz görünümü olduğu söylenebilir (42). Bu bulguların, gebelik sürecinde annenin KFD'si ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (37).

**Tablo 2.1. Maternal fenilketonüride görülen bulguların sıklığının genel popülasyon ile karşılaştırılması (43).**

	Maternal fenilketonüri	Genel popülasyon
Zihinsel engellilik / gelişme geriliği	% 92	% 5,0
Mikrosefali	% 73	% 4,8
İntrauterin büyüme geriliği	% 40	% 9,6
Konjenital kalp hastalığı	% 12	% 0,8

Fenilalanin embriyopatisinin patogenezini açıklamak amacıyla yapılan çalışmalarda, fenilalaninin nöral krest hücrelerinin migrasyonunu bozduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Nöral krest; MFKÜ'de etkilendiği bilinen kalp, arcus aorta ve yüz



gibi birçok organın gelişimine katkıda bulunan bir yapıdır (44). Konjenital kalp hastalığı, dismorfik yüz görünümü ve İUBG; FKÜ hastalarında artmış sıklıkta görülmemesine rağmen MFKÜ'de izlenen bulgulardır. Bu durum, doğum sonrası dönemde yalnızca beyin üzerinde toksik etki gösteren fenilalanin ve metabolitlerinin doğum öncesinde başka dokuları da etkileyebileceğini ortaya koymaktadır (45).

Fenilketonürinin fetusa etkilerinin yanı sıra gebelik sonuçlarına olan etkileri de irdelenmiştir. Fenilketonürinin spontan abortus sıklığını artırdığını düşündüren çalışmalar mevcuttur, ancak bu yönde çelişkili kanıtlar bulunmaktadır (37,42,44,46). Hollanda'daki bir referans merkezinin retrospektif incelemesinde FKÜ'lü gebelikler ve kontroller arasında spontan abortus ve preterm doğum sıklıkları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde yaygın olan görüş, FKÜ'nün ve KFD'nin gebelik komplikasyonlarını etkilemediği yönündedir (42).

### *Zihinsel Engellilik ve Mikrosefali*

Gelişme geriliği ve zihinsel engellilik, %90'ı aşan sıklıkla MFKÜ'de en sık görülen bozukluktur (20). Fenilketonürlü bireylerin sağlıklı populasyon ile aynı hızda çocuk sahibi oldukları varsayılırsa, FKÜ'nün sıklığı ve MFKÜ'de zihinsel engellilik sıklığı göz önünde bulundurulduğunda, yenidoğanda FKÜ taraması ile zihinsel özürlü önlenecek çocukların sayısı kadar çocuğun yalnızca bir nesil sonra MFKÜ'ye bağlı zihinsel engellilik ile doğacağı hesaplanmıştır (47). Fenilketonürlü kadınların takip ve tedavisi için gerekli kaynaklar, eğitim ve bütçe sağlanamazsa; yenidoğanda FKÜ taramasının ve tedavisinin getirmiş olduğu olumlu sonuçlar bir nesil sonra MFKÜ nedeniyle ortadan kalkacaktır (48). Bu çıkarımlar, MFKÜ'nün önlenmesinin, FKÜ'nün erken tanı ve tedavisi kadar önemli bir sağlık sorunu olduğunu ortaya koymaktadır.

Maternal FKÜ'deki zihinsel engelliliğin patogenezinin FKÜ'dekine benzer olduğu düşünülmektedir (49). Fenilalanin, anne kanından fetusa plasentada aktif taşıma ile aktarıldığı için fetustaki fenilalanin derişimi annedekinden %70-80 daha yükseğe ulaşabilmektedir (50). Yüksek fenilalanin düzeyleri, FKÜ'lü bebeklerde olduğu gibi, annesinde FKÜ olan fetuslarda da beyin gelişimi üzerinde toksik etki gösterir (51). Fenilketonüri hastaları fenilalanin ve metabolitlerine doğum sonrası

dönemde maruz kalmakta ve bu maddelerin miyelin metabolizmasını bozması nedeniyle beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) beyaz cevher değişiklikleri ve miyelinizasyon gecikmesi izlenmektedir. Etkilenmeleri doğum öncesi dönemde olan MFKÜ hastalarında ise bu bulgulardan ziyade korpus kallozum hipoplazisi saptanmıştır (52). Atrioventriküler kanal defekti nedeniyle ölen dört aylık bir MFKÜ hastasının otopsisinde ventrikülomegali, hipoplastik serebral beyaz cevher ve miyelinizasyon gecikmesi izlenmiştir (53). Hücre kültürü ortamında kontrollerden daha yüksek derişimlerde fenilalanin ve metabolitlerine maruz bırakılan nöronların ve astroglial hücrelerin sağkalımlarının azaldığı ve çoğalmalarının yavaşladığı gösterilmiştir (54). Maternal FKÜ’de görülen mikrosefalinin ve zihinsel engelliliğin patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da bu bulgular, fenilalanin ve metabolitlerinin nöral ve glial hücrelerin çoğalmalarını ve sağkalımlarını baskılayarak bu etkileri gösterdiğini düşündürmektedir (51).

Fenilketonürlü anneden doğan bebeğin bilişsel gelişimi ile annenin KFD’si arasındaki ilişkinin özelliği, UMFKÜİÇ’nin önemli bir araştırma konusu olmuştur (49): İlişki normalin üzerindeki tüm fenilalanin düzeylerinde lineer olup her birim fenilalanin artışı fetal beyin gelişimi üzerinde olumsuz bir etki yapmakta mıdır, yoksa bu olumsuz etkinin gerçekleşmesi için bir eşik değer mi bulunmaktadır? Çalışma kapsamında FKÜ’lü annelerden doğan 413 çocuğa 1 ve 2 yaşında Bayley (55), 4 yaşında McCarthy (56) ve 7 yaşında WISC-R (57) nöropsikometrik gelişim testleri uygulanarak annelerin KFD’leri ve çocukların ZB puanları arasında matematiksel modellemeler yapılmaya çalışılmış, hangi modelin çocuğun ZB puanını daha iyi tahmin edebildiği incelenmiştir. İncelemeler sonucunda 5,5-6 mg/dl arasındaki bir noktaya kadar sıfır eğimli, sonrasında lineer eğimli seyreden iki parçalı modelin teratojeniteyi daha iyi açıkladığı bulunmuştur. Diğer bir deyişle, KFD 5,5-6 mg/dl’ye erişinceye kadar ZB puanını etkilememekte, bu değerden sonra her birim KFD artışı, ZB puanı üzerinde lineer olarak artacak şekilde olumsuz etki bırakmaktadır (49). Annede FKÜ’ye neden olan *PAH* mutasyonunun şiddeti de burada rol oynamakta, ancak KFD hedef seviyeye indiğinde mutasyonun çocuktaki bilişsel gelişimin prognozunu belirleyici etkisi ortadan kalkmaktadır (58). Benzer etkileşim; çocuğun bilişsel gelişimi ile annenin sosyal durumu, eğitimi, yaşı ve ZB puanı arasında da mevcut olup bunlar da çocuğun bilişsel gelişimine annenin KFD’si

üzerinden etki etmektedir. Sonuç olarak, KFD 5,5-6 mg/dl'nin altında tutulabilirse bebeklerin bilişsel kapasitelerinin diğer değişkenlerden bağımsız olarak normal olması beklenebilir (58). Uluslararası MFKÜ İşbirliği Çalışması'nda bazı kadınlarda çok yüksek KFD'lere rağmen, çocuklarının ZB puanlarının beklenenden daha iyi olduğu görülmüştür; bu olgular, bazı modifiye edici genetik faktörlerin fetusu fenilalaninin toksik etkilerinden koruyabileceğini düşündürmektedir (59).

Mikrosefali, tedavi edilmemiş FKÜ gebeliklerinde yaklaşık üçte iki sıklıkla en sık görülen konjenital anomalidir. Baş çevresi ile annenin KFD'si arasında lineer ve negatif bir ilişki vardır; fenilalanin düzeyi arttıkça baş çevresi küçülmektedir (37). Beyin gelişimi için en kritik dönem, gebeliğin 3.-16. haftalarıdır (44). Bu nedenle, gebenin metabolik kontrolünün erken dönemde sağlanması mikrosefalinin önlenmesi için önemlidir. Uluslararası MFKÜ İşbirliği Çalışması'nda mikrosefali gelişimi ile ilişkili bulunan faktörler arasında hastanın serbest diyet ile beslenirken bakılan KFD'si, fetusun gebelikteki ortalama fenilalanin maruziyeti ve gebelikte düşük miktarda protein ve yetersiz kilo alımı sıralanmıştır (60).

### *Intrauterin Büyüme Geriliği*

Fenilketonürlü annelerden doğan bebeklerin baş çevreleri gibi doğum boyu ve vücut ağırlığı ölçümleri ortalamaları da sağlıklı bebeklere göre anlamlı ölçüde düşüktür (61). Uluslararası MFKÜ İşbirliği Çalışması'nda, tedavi almamış klasik FKÜ'lü annelerin bebeklerinde %40 oranında İUBG izlenmiştir (37). Fransa'da 1958-1980 doğumlu FKÜ'lü 79 kadının 135 gebeliğinin incelendiği retrospektif bir çalışmada, anneleri tedavi almamış ve MFKÜ embriyopatisi ile doğmuş çocukların neredeyse tamamında İUBG izlenirken anneleri gebelikte diyet tedavisi almış olup herhangi bir anomalisi olmayan ve gelişimi normal seyreden çocukların da %16'sında (genel popülasyondan yüksek oranda) İUBG gözlenmiştir (61). Tedavi almış gebeliklerden doğan bebeklerin ortalama vücut ağırlıkları ve boyları 3000 g (2000-4100 g) ve 48,5 cm (46-52 cm) iken, MFKÜ embriyopatisi ile doğan bebeklerde ortalama vücut ağırlığı 2500 g (2000-2900 g) ve boy 42 cm (40-47 cm) bulunmuş olup genel popülasyon ile aradaki farklar, istatistiksel olarak anlamlıdır

(61). Tedavi edilmemiş FKÜ'lü gebeliklerde İUBG çok yaygınken, tedavi edilmiş gebeliklerde de sağlıklı gebeliklere göre sıklığının artmış olması, İUBG'nin hem FKÜ'nün, hem de tedavisinin bir komplikasyonu olarak gelişebildiğini düşündürmektedir (61).

Yüksek fenilalanin düzeylerinin plasentada anneden fetusa ve fetusta kandan somatik hücrelerin içine diğer büyük nötral amino asitlerin geçişini azaltması ve protein sentezini kısıtlamasının İUBG'ye neden olduğu düşünülmektedir (43,62). Ancak, diyet tedavisi almakta olan gebelerde doğal protein ya da enerjinin yetersiz alımına bağlı bir tedavi komplikasyonu olarak da İUBG ortaya çıkabilmektedir (43). Gebelikte 2 mg/dl kabul edilir bir fenilalanin düzeyi olsa da özellikle ikinci ve üçüncü trimesterlerde annenin KFD'sinin kararlı olarak bu düzeyde veya altında seyretmesi doğal protein alımındaki yetersizliğin bir göstergesi olup İUBG riskini artırmaktadır (20,63).

### *Konjenital Kalp Hastalığı*

Tedavi edilmemiş FKÜ'lü gebeliklerde konjenital kalp hastalığı sıklığı %12-17 olarak bildirilmiştir (7,37). Uluslararası MFKÜ İşbirliği Çalışması'na göre bu hastalarda en sık görülen defekt aort koarktasyonu (%20) olup bunu sırasıyla Fallot tetralojisi (%17), patent ductus arteriosus (%14), hipoplastik sol kalp sendromu (%11) ve ventriküler septal defekt (VSD) (%11) izlemektedir (64).

Zihinsel engellilik ve mikrosefali ile karşılaştırıldığında MFKÜ'lü bebeklerde konjenital kalp hastalığı sıklığı çok daha düşüktür. Bebeklerin yaklaşık %85'inde konjenital kalp hastalığı gelişmemesini sağlayan faktör tam olarak anlaşılamamıştır. Fenilketonürinin fare modeli Pah<sup>enu2</sup> farelerin yavrularında da konjenital kalp hastalığı izlenmekte, ancak farenin genetik cinsi değiştirildiği zaman konjenital kalp hastalığı sıklığı da değişmektedir (62). Ayrıca, MFKÜ'de konjenital kalp hastalığının genellikle bir ailede birden çok kardeşte görüldüğü, diğer bir deyişle, aileler içinde kümелendiği; MFKÜ'de konjenital kalp hastalığı ilk bildirildiğinden beri fark edilen ve geniş çalışmalarda da istatistiksel anlamlılık kazanmasa bile gözlenen bir durumdur (37,65). Bu gözlemler, MFKÜ'de konjenital kalp hastalığı gelişiminde

yüksek fenilalanin düzeyine ek olarak modifiye edici genlerin de rol oynadığını düşündürmektedir (62).

Kardiyogenez için en önemli dönem, gebeliğin 3.-8. haftaları arasındadır (44). Özellikle ilk trimesterde gebeliğe bağlı olarak görülebilen bulantı, kusma, kilo kaybı gibi durumlar ve bunlar ile ilişkili beslenme bozukluğu; organogenez için kritik olan bu dönemde folik asit ve vitamin B<sub>12</sub> eksikliğine neden olabilmektedir. Maternal FKÜ'de görülen konjenital kalp hastalıklarının neredeyse tümü, folik asit eksikliği ile ilişkili oldukları bilinen çıkım anomalileridir (37). Fenilketonürlü anneler incelendiğinde yetersiz doğal protein ve tıbbi gıda ürünü alımının KFD'den bağımsız olarak konjenital kalp hastalığı için risk faktörü olduğu anlaşılmıştır. Bu hastalarda eritrosit folat ve plazma metiyonin düzeyleri daha düşük bulunmuştur (66). Bu nedenlerle, MFKÜ'de konjenital kalp hastalığı sıklığının artışına folik asit eksikliğinin ve global DNA hipometilasyonunun da katkıda bulunduğu düşünülmektedir (37,66).

#### *Dismorfik Bulgular ve Diğer Anomaliler*

Maternal FKÜ'lü bebeklerde dismorfik yüz görünümü de sık rastlanan (%50'ye kadar varabilen) bulgulardandır. Yüz gelişimi daha çok gebeliğin 3.-8. haftaları arası olmakta, ancak yüz oranlarının nihai şeklini bulması 10.-14. haftalara kadar devam etmektedir (44). İç ve dış kantusta genişlik, uzun filtrum, geniş burun kökü, antevort burun delikleri, düşük kulak, aurikular hipoplazi, helikste düzleşme gibi dismorfik bulguların artmış olduğu ve fenilalanin kontrolü geciktikçe bu dismorfik bulguların sıklığının arttığı bilinmektedir (42,44,67).

Her üç trimesterdeki ortalama KFD; konjenital kalp hastalığı, İUBG, mikrosefali ve zeka geriliği ile ilişkili iken dismorfik yüz görünümü, yalnızca ilk trimesterdeki ortalama KFD ile ilişkili bulunmuştur; bu durum, tedaviye ilk trimesterden sonra başlanırsa dismorfik yüz bulgularının önlenemeyeceğini düşündürmektedir (42).

Maternal FKÜ'lü bebeklerde rastlandığı bildirilen diğer bazı anomaliler arasında plagiosefali, nazomaksiller hipoplazi, orofasiyal kleft, yele boyun, kalça anomalileri, pes cavus, pes equinovarus, polidaktili, özefagus atrezisi, böbrek

duplikasyonu, inmemiş testis, diastazis rekti, hiatal, umbilikal ve inguinal herniler sayılabilir (42,44,68).

### 2.2.3. Maternal Fenilketonürinin Önlenmesi

Gebeliğin sekizinci haftasına kadar uygun metabolik kontrol sağlanırsa neonatal sonuçların normal olabileceğinin ortaya konması ile MFKÜ'nün, annenin tedavi edilmesi ile önlenebilir bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (51). Deneyimli merkez ya da kurumların bu amaçla oluşturmuş olduğu tedavi protokollerinden bazıları aşağıda özetlenmiştir.

Amerikan Pediatri Akademisi Genetik Komitesi'nin 2008 yılında yayınladığı kılavuz; FKÜ ve hafif HFA tanıları ile izlenen, doğurganlık yaşındaki tüm kadınların kontrolsüz fenilalanin düzeylerinin fetusa olumsuz etkileri konusunda her vizitte bilgilendirilmesini önermektedir. Bu kılavuza göre, uygun fenilalanin kontrolü sağlayamayan veya bunu istemeyen kadınlara bu durumun bebekte yaratabileceği zihinsel engellilik, mikrosefali ve konjenital kalp hastalığı riskleri gebelik öncesinde anlatılmalıdır. Tedavi alsın almasın tüm FKÜ'lü kadınlara konsepsiyon öncesi ve sonrası danışmanlık verilmelidir (51).

Amerikan Pediatri Akademisi'ne göre gebelikte de, erken çocukluk döneminde olduğu gibi hedef KFD 2-6 mg/dl'dir. Uluslararası MFKÜ İşbirliği Çalışması gibi geniş kapsamlı çalışmalar da bu düzeylerin güvenilir olduğunu desteklemektedir. Hastalar, FKÜ'lü gebelikleri izlemede tecrübe ve becerisi olan uzmanlara yönlendirilmeli; bu merkezlerde haftada iki kez KFD ölçümü yapılarak tedavide gereken değişikliklere gidilmelidir. Gebeliğin 18.-22. haftasında ayrıntılı fetal ultrasonografi (US) ve fetal ekokardiyografi (EKO) yapılmalıdır (51).

Amerikan Pediatri Akademisi; nedeni açıklanamayan ve tekrarlayan konjenital kalp hastalığı, mikrosefali, dismorfik yüz gibi MFKÜ düşündürülen bulguları olan bebeklerin annelerinde; özellikle ülkesinde yenidoğanda FKÜ taraması yapılmıyorsa ya da anne taramanın başladığı tarihten önce doğmuşsa hiperfenilalaninemi araştırılmasını önermektedir. Çocuk hekimleri; sosyal hizmetlere

ve tıbbi gıdalara erişim, deneyimli merkezlere ulaşım konusunda FKÜ ailelerine yardım etmelidir (51).

1977-2006 yılları arasında FKÜ'lü 120 gebeliği izleyen referans merkezi Londra Charles Dent Metabolizma Ünitesi; plasentadaki pozitif gradientin fetusta anneden daha yüksek fenilalanin düzeylerine yol açması nedeniyle, yaygın kabul görmüş kılavuzların çoğundan farklı olarak gebelerde daha sıkı bir hedef koyup KFD'yi konsepsiyon öncesi dönemden itibaren 1,7-4,2 mg/dl (100-250 µmol/l) aralığında tutmaya çalışmaktadır. Bu merkezde, gebe kalmak isteğiyle başvuran hastaların çoğu diyeti ve takibi bırakmış oldukları için hastalar eğitim amacıyla 3-5 gün hastaneye yatırılmaktadır. Yatış süresinde hastalara beslenme eğitimi verilmekte, kendi kapiller kanlarını Guthrie kağıdına almaları öğretilmektedir. Taburcu olduktan sonra haftada iki kez KFD kontrolü yapılmakta, haftada bir bu değerleri ve vücut ağırlıklarını diyetisyene telefonla iletmeleri sağlanmaktadır. Ardışık dört hafta boyunca KFD hedef aralıkta bulununcaya dek kontrasepsiyona devam edilmekte, bu dönemde hasta üç ayda bir poliklinikte muayene edilmektedir. Her muayenede mikronütrient eksiklikleri açısından elektrolit, kalsiyum, fosfor, ferritin, folat, vitamin B<sub>12</sub>, çinko ve selenyum düzeyleri kontrol edilmekte, tam kan sayımı ve plazma kombine amino asit profili bakılmaktadır (43).

Charles Dent Metabolizma Ünitesi'nin uygulamasında, diyet tedavisi altında olmayan bir FKÜ hastası gebe olarak başvurduğunda KFD'yi hızla düşürmek için acilen hastaneye yatırılmaktadır. Aileye gebelik riskleri konusunda bilgi verilmekte, öyküye ve US'ye göre gebelik yaşı belirlenmektedir. 12 haftayı geçmiş bir gebelikte KFD 10 mg/dl'den yüksek bulunursa terminasyon önerilmektedir (43).

Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi almakta olan ve iyi kontrollü bir kadında gebelik tanısı konması durumunda rutin obstetrik bakıma ek olarak Guthrie kağıdı ile KFD kontrolleri haftada üçe çıkarılmakta, 6-8 haftada bir poliklinikte vücut ağırlığı, beslenme durumu ve KFD kontrol edilmektedir. Kilo alımı yetersizse diyetdeki enerji alımı %10 arttırılmaktadır. Bu hastalarda gebeliğin arttırdığı ihtiyaçlar ve sıkı doğal protein kısıtlaması nedeniyle çoklu besin ögesi eksikliği riski artmıştır. Fenilketonüri özel ürünlerinde yeterli mikronütrient desteği yoksa, eklenmesi önerilmektedir (43).

İkinci trimester ve sonrasında anabolizmada artış nedeniyle fenilalanin ihtiyacı da giderek artmaktadır (43). Ayrıca, gebelik ilerledikçe fetustaki FAH enziminin aktivitesi ile birlikte gebenin fenilalanin toleransı da artmaktadır (42). Bu dönemde fenilalanin alımını artırarak KFD'nin düşmemesini sağlamak önemlidir. Bazı merkezler gebelikte tirozin desteği de vermektedir (43).

Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Cemiyeti'nin önerilerinde ise KFD'nin 4 mg/dl'nin altında tutulması vurgulanmaktadır. Bunun nedeni yine, fetusa fenilalanin geçişindeki pozitif gradient olarak belirtilmektedir (20). Benzer şekilde, Hollanda'daki referans merkezlerinden Rotterdam Erasmus Üniversitesi Tıp Merkezi de gebelikte hedef KFD olarak 1,7-4 mg/dl (100-240 µmol/l) aralığını kullanmaktadır (42).

Çalışmaların büyük çoğunluğunda, tedavinin başarısını belirleyici önemli etmenlerden biri olarak metabolik kontrolün gebeliğin kaçınıcı haftasından itibaren sağlanabildiği vurgulanmaktadır. Örneğin, Johns Hopkins Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 20 kadın ve 35 gebelik ile yapılan retrospektif bir çalışmada, metabolik kontrolü gebelik öncesinde ya da gebeliğin erken dönemlerinde sağlayan kadınların gebeliğin geri kalanında da, erken kontrol sağlayamayan kadınlara kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük KFD'lere eriştikleri görülmüştür (69). Ancak Fransız FKÜ çalışma grubu; KFD'nin dalgalı bir seyir göstermesinden dolayı, bu parametreden ziyade KFD kontrollerinin sayısının – diğer bir deyişle, takip sıklığının - daha iyi bir gösterge olduğunu düşünmektedir. Bu grubun yaklaşımı, ikinci trimester sonuna kadar haftada 1-2 kez fenilalanin düzeyi bakılması yönündedir (61).

Yenidoğan taramasının yaygınlaşmasından önce doğan kadınlarda FKÜ tanısı, zihinsel engellilik şiddetli değilse, MFKÜ embriyopatisi ile doğan iki ya da daha fazla bebeği olmadığı sürece güçlükle konmaktadır. Bu durum, MFKÜ'nün önlenmesi çabaları kapsamında, yenidoğan taramasında atlanacak kadar ileri yaşta ve halen doğurgan çağda olan kadınların taranması sorusunu da ortaya çıkarmıştır, ancak bu düşünce henüz uygulamaya geçirilmemiştir (46).



Her durumda; devlet tarafından sınırsız destekli tıbbi bakım, sağlık hizmetininin merkezileştirilmesi, özel diyet ürünleri için maddi destek ve diyet danışmanlığı gibi hizmetlerin FKÜ tedavisi ve MFKÜ'nün önlenmesindeki olumlu rolleri UMFKÜİÇ ile de açıkça ortaya konmuştur (46).

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nın gebelikte FKÜ tedavisine yönelik yazılı bir protokolü bulunmamasıyla birlikte, hastalar merkezin FKÜ tedavisindeki deneyimi ve literatür ışığında izlenmektedir. Tedaviye konsepsiyon öncesi dönemde başlanmakta, KFD'nin 2-6 mg/dl'yi arasında tutulması hedeflenmektedir. Kan fenilalanin düzeyi dört hafta boyunca uygun seviyelerde seyretmediği sürece kontrasepsiyonun kesilmemesi önerilmektedir. Kontrol altında olmaksızın gebe kalan ve KFD'si yüksek olan hastalara terminasyon seçeneği sunulmaktadır.

#### *Fenilketonürlü Gebelerin İzleminde Yaşanan Güçlükler*

Çocukluk döneminden erişkinlik dönemine geçen hastalar, çocuk hekiminin izleminden çıkartılarak erişkin hekimine yönlendiriliyorlarsa bu dönemde izleminden çıkma açısından yüksek risk altındadırlar. Bunu önleme amacıyla geliştirilmiş, geçiş dönemine yardımcı araçlar mevcuttur; ancak birçok pediatri merkezi hastalarını erişkin yaşlarda da izleme devam etmektedir. Maternal FKÜ'nün önlenmesi için kız hastaların düzenli izlemi kritik önem taşımaktadır (20). 24-45 yaş arasındaki FKÜ hastalarının %75'inden fazlası metabolizma kliniklerindeki takiplerinden çıkmış durumdadır (70).

Ergenlik döneminde diyeti bırakan kadınların çoğu, bebeklerini korumak için gereken metabolik kontrolü sağlamakta güçlük çekerler. Fenilketonüri hastalığının kendisinin getirmiş olabileceği zihinsel engellilik ve yürütücü işlev bozuklukları da bu sorunu şiddetlendirir. Sosyal desteğin yetersizliği, ev ortamındaki olumsuzluklar ile tıbbi ürünlerin temininin ve tüketiminin güçlüğü gibi etmenler de rol oynayabilir. Bu kadınların birçoğu, çocukluk döneminde izlendikleri metabolizma birimi ile iletişim içerisinde değildirler. Hatta, hastalıklarının bebeklerine getirebileceği risklerden haberdar bile olmayabilirler (7,71).

Amerika Birleşik Devletleri'nde tedaviye uyumu sağlamak ve MFKÜ sıklığını azaltmak için FKÜ diyetinin ömür boyu verilmesi önerilmektedir. Ancak bu önerinin uygulamaya tam olarak yansımaması, gebeliklerin çoğunun plansız olması ve hastaların diyet tedavisine başlamalarının gecikebilmesi nedeniyle FKÜ'lü gebelerin %65'i, gebeliğin sekizinci haftasına kadar uygun fenilalanin düzeyi kontrolünü sağlayamamaktadır (20). Ayrıca, ilk trimesterin bu döneminde gebeliğe bağlı bulantı, kusma, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi durumlar; organogenez için kritik olan bu dönemde metabolik kontrolün bozulmasına neden olabilir (37).

Fransız FKÜ çalışma grubunun tecrübesi ise hastalarının çoğunun gebelik planlaması öncesi diyet tedavisi altında olmamasına rağmen konsepsiyon öncesi dönemde metabolik kontrolü sağlama oranlarının ABD'de gebelik öncesinde de takip ve tedavi altında olan FKÜ hastalarına benzer olduğu şeklindedir; bu nedenle, hastayı bilgilendirme kalitesinin ve yakın izlemin ömür boyu diyet tedavisi vermektten daha önemli olduğunu düşünmektedirler (61).

Tedaviye uyum sorunu yaşayan bir hastada psikoterapinin yarar sağladığı bildirilmiştir (72). Gebelikte tedaviye uyum gösteremeyen ve metabolik kontrol sağlayamayan kadınlarda gastrostomi tüpü ile beslenme (73) ve *in vitro* fertilizasyon sonrası konseptusun sağlıklı bir taşıyıcı anneye implantasyonu (74) gibi yöntemler ise olgu sunumları olarak bildirilmiş ve çocukların sağlıklı olduğu rapor edilmiştir.

#### **2.2.4. Gebelikte Fenilketonüri Tedavisinin Sonuçları**

Fenilketonürlü annelerin tedavi edilmiş ve edilmemiş gebeliklerinden doğan çocuklarını prospektif olarak inceleyen, şimdiye dek yapılmış en geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışma, UMFKÜİÇ'dir. 1984-2002 yılları arasında yürütülen bu çalışmaya, gebeliğinin herhangi bir aşamasındaki 382 kadın alınmış ve toplam 572 gebelik takip edilmiştir (37,39). Bu çalışma sonucunda, fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisinin fetal morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Hafif HFA'lı hastalara herhangi bir tedavi önerilmemiştir (37). Bunu izleyen birçok çalışmada da diyet tedavisinin İUBG, zihinsel engellilik, mikrosefali, konjenital kalp hastalığı ve dismorfik yüz görünümü sıklığını azalttığı şüphe götürmez şekilde ortaya konmuştur

(7,44,51,61,69,75-77). Tedavinin başarısını; tedavinin başlangıç zamanının, gebelikte sağlanan ve idame ettirilen metabolik kontrolün kalitesinin, annenin zihinsel durumunun, gebelik boyunca beslenme durumunun ve *PAH* genotipinin etkilediği anlaşılmıştır (46).

### *Zihinsel Engellilik*

Uluslararası MFKÜ İşbirliği Çalışması'nda, gebeliğin 10. haftasına kadar KFD 2-6 mg/dl aralığına getirilip gebelik boyunca idame ettirildiğinde bilişsel sonuçların normal olduğu görülmüştür. (37). Kan fenilalanin düzeyi gebelik öncesinde kontrol altına alınan kadınların ve gebeliğin ilk 10 haftası içinde kontrol altına alınan kadınların çocuklarının 6-7 yaşına geldiklerinde WISC-R testi ile bulunan ortalama ZB puanları kontrol bireyler ile benzer düzeydedir. 6-7 yaşa gelen çocukların WISC-R testi ile elde edilen ortalama ZB puanları; KFD'si gebelik öncesi 2-6 mg/dl arasına getirilen anneler için 105, 6-10 mg/dl arasına getirilenler için yine 105, KFD'si 2-6 mg/dl arasına konsepsiyon sonrası gebeliğin 10. haftasına kadar getirilen anneler için 104, 6-10 mg/dl arasına getirilenler için 100; annelerinde FKÜ olmayan kontrol grubundaki çocuklarda 108 puan olup bu puanlar arasındaki farklar anlamlı bulunmamıştır (37). Metabolik kontrolü gebelik öncesi sağlanan çocukların ZB puanı ortalamasının, gebelik sonrası ilk 10 haftada sağlanarlardan daha yüksek; ancak farkın istatistiksel olarak anlamsız bulunduğu başka çalışmalar da mevcuttur (78). Ancak daha sonra Birleşik Krallık'ta konsepsiyon öncesi ve sonrası başlanan diyetin çocuğun bilişsel işlevleri üzerindeki etkilerini inceleyen ve 67 kadının 105 gebeliğini kapsayan bir çalışmada diyet konsepsiyon sonrası dönemde başladığında ilk trimesterde fenilalanin kontrolünün daha zor ve geç sağlandığı, çocukların bir ve sekiz yaştaki ZB puanlarının anneleri diyet konsepsiyon öncesi başlayan çocuklara göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir (79). 10.-20. haftaya kadar iyi metabolik kontrol sağlanamayan gebelerin çocuklarında 6-7 yaştaki ortalama ZB puanı anlamlı düşüş göstererek 93 puana gerilemekte, ancak gecikmiş olsa da kontrol sağlandığı sürece ZB puanları annelerinkinden iyi olmaktadır (37). Ancak bu çocuklarda hiperaktivite, agresyon ve dürtü kontrol güçlüğü gibi davranış sorunları daha sık görülmektedir. Okul öncesi gelişimin her

aşamasında çocuğun durumu ile annesinin metabolik kontrolünün sağlandığı zaman arasındaki ilişki anlamlı bulunmaktadır (78).

Gebelikte kabul edilebilecek KFD için üst sınır 6 mg/dl yerine 10 mg/dl alındığında, metabolik kontrolü iyi kabul edilen annelerin çocuklarında sınırda zihinsel işlev ya da hafif zihinsel engellilik grubuna dahil edilenler genişlemektedir; bu nedenle metabolik kontrol tanımı için sıkı ölçütler belirlemenin daha uygun olacağı düşünülmektedir (78).

Çocuğun ZB puanını etkileyen en önemli faktör annenin KFD'si olsa da annenin zekasının da rol oynadığı gözlenmiştir. Annenin ZB puanı 85'in altında ise takip ve tedavi zorlaşmakta; olumlu sonuçlar alınabilmesi için sık aralıklı biyokimyasal izleme ek olarak tecrübeli hemşire ve diyetisyenlerin yapacağı ev ziyaretleri gibi daha yoğun bakım hizmetleri gerekmektedir. Anne ne kadar ileri yaşlara kadar tedavi edilirse zihinsel becerileri o kadar iyi olmakta ve bu durum, çocuklarına da olumlu yansımaktadır (37). Maternal FKÜ'lü çocuğun bilişsel durumuna annenin genotipinin etkisi, merak uyandıran bir konu olmuştur. Gebelik boyunca KFD'leri benzer olan anneler arasında genotipin oluşturduğu anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak FKÜ'lü kız hastanın tedaviyi erken yaşta bırakması ve genotipinin getirdiği hastalık şiddetine bağlı olarak ZB puanının giderek düşmesi ve anne olması durumunda annenin genotipi de önem kazanmaktadır (37).

### *Konjenital Kalp Hastalığı*

Maternal FKÜ'de erken dönemde diyet tedavisi, beyin gelişimi ve nöropsikiyatrik işlevler üzerinde oldukça etkili iken tedavinin konjenital kalp hastalığını azaltılmaktan öte risk artışını tamamen ortadan kaldırdığı söylenebilir (43). Uluslararası MFKÜ İşbirliği Çalışması'nda gebeliğin 10. haftasına kadar KFD'leri 10 mg/dl'nin altına inen gebeliklerin yalnızca %2'sinde konjenital kalp hastalığı izlenmiştir. Bu, genel popülasyonda görülen %1-2 prevalansına benzer düzeydedir (37). İlk 10 haftada KFD'si 6 mg/dl'nin altına inmesi sağlanan gebeliklerden ise konjenital kalp hastalıklı bebek doğmamıştır (60,67). Gebe kaldığını öğrendikten sonra başvuran FKÜ hastalarının yaklaşık üçte ikisinde

kontrolün bu dönemde sağlanamıyor olması, tedaviye konsepsiyon öncesi dönemde başlamanın önemini vurgulamaktadır (60).

Folik asit eksikliğinin ve malnütrisyonun önlenmesi, konjenital kalp hastalıklarından korunma için önemlidir (37). Tıbbi gıda ürünlerinden günde yaklaşık 40 g protein alımı, fetusta konjenital kalp hastalığı gelişimi riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (66). Folik asit ve protein alımındaki yetersizlik ile global DNA hipometilasyonu konjenital kalp hastalığı riskini arttırabileceği için konsepsiyon öncesinde ve ilk trimester başlarında, KFD'ye ek olarak plazma amino asitleri, homosistein ve eritrosit folat düzeylerinin izlenmesi düşünülebilir (66).

#### *Mikrosefali ve Diğer Gebelik Sonuçları*

Tedavinin başladığı gebelik haftası ilerledikçe doğumda boy, vücut ağırlığı ve baş çevresinde bu gecikme ile orantılı düşüş gerçekleşmektedir (37). Mikrosefali; tedavi edilmeyen gebeliklerin yaklaşık üçte ikisinde görülürken gebelik öncesinde FAD 2-10 mg/dl arasına getirilerek kontrol sağlanan gebeliklerin yalnızca %3,6'sında, bu hedef postkonsepsiyonel dönemde 10. haftaya kadar sağlanan gebeliklerin %5-8'inde görülmüştür (20,37,60). Mikrosefalinin tedavi almayan gebelerden yeterli kilo alanlarda %30, yetersiz alanlarda %58'e varan sıklıkta görülmesi, fetusun baş çevresi üzerine annenin KFD'sine ek olarak beslenme durumunun ve kilo alımının da etki ettiğini düşündürmektedir (60).

Uluslararası MFKÜ İşbirliği Çalışması'na göre konsepsiyon öncesinde ve gebelikte verilen diyet tedavisi, abortus riskini arttırmamaktadır. Uygun tedavi alan gebelerin üçünün bebeklerinde özefagus atrezisi ve trakeoözefageal fistül izlenmiştir (37).

#### **2.2.5. Maternal Fenilketonürlü Hastanın İzlemi**

Konsepsiyon öncesi dönemde ve gebelik boyunca annenin metabolik kontrolü ve diğer beslenme parametreleri iyi seyretmiş olsa bile anne ve çocuğun doğum sonrasında izlemi önerilmektedir. Bunun için 1-2 aylıkken bebeğin kontrole

çağırılarak ayrıntılı muayene yapılmasının; 1, 4, 8 ve 14 yaşlarında ayrıntılı nöropsikometrik incelemeler ile değerlendirilmesinin uygun olacağı öne sürülmüştür. Diyet tedavisine başlanmadan gebe kalan FKÜ hastalarının bebeklerinin kardiyolojik açıdan incelenmeleri de önem taşımaktadır. Bu incelemelerin sonuçları ışığında hastanın rutin çocuk sağlığı izlemelerine ek olarak gerekirse çocuk nörolojisi ve kardiyolojisi uzmanları tarafından da izlenmesi düşünülebilir (43).

### 2.2.6. Maternal Fenilketonüride Bazı Güncel Sorunlar

#### *Tedavi Edilmiş Fenilketonürlü ve Tedavi Edilmemiş Hafif Hiperfenilalaninemili Gebeliklerden Doğan Çocukların Durumu*

Gebe kadının kanındaki yüksek fenilalanin, bilinen en potent teratojenlerdendir ve KFD ile teratojenite arasındaki ilişki doz bağımlıdır. Serbest beslenirken KFD'si 20 mg/dl'nin üzerinde olan klasik FKÜ'lü kadınların çocuklarında %90'ın üzerinde zeka geriliği ve mikrosefali, %40 İUBG, %12-15 konjenital kalp hastalığı görülmektedir. Hafif-orta FKÜ'de bu risk oranları daha düşük olup gebelik metabolik kontrol altında gerçekleşir ve KFD 2-6 mg/dl arasında tutulursa oranlar, komplikasyonsuz gebelikler ile istatistiksel anlamlı farklar oluşturmamaktadır. Ancak maternal hafif HFA'nın riskleri tam olarak anlaşılammıştır (80). Özellikle KFD'leri 6-10 mg/dl arasında olan bireyler ile ilişkili riskler iyi bilinmemekte olup buna gebelik sonuçları da dahildir (20). Hafif HFA hastalarının sayısı oldukça fazla olmakla beraber metabolizma birimlerinde aktif olarak takip edilen sayı, buna kıyasla azdır. Yenidoğan döneminde taramada KFD'si yüksek bulunan hastaların yaklaşık üçte birinde hafif HFA saptanmakta ve bu hastalar sıklıkla fenilalanininden kısıtlı diyet ya da başka bir tedavi almadıkları için gebelikte takibe gelmeleri çok zor olmaktadır (80).

Uluslararası MFKÜ İşbirliği Çalışması'nın başlatıldığı dönemde tedavi edilmemiş hafif HFA'lı bireylerin sonuçlarının normal olduğu bildirilmiş (81); ancak yaklaşık on yıl sonra aynı yazarlar, annenin KFD'si 6.6 mg/dl'nin üzerinde ise çocukta doğum ağırlığı ve ZB puanında hafif düşüklük olabileceğini rapor etmiştir

(82). Uluslararası MFKÜ İşbirliği Çalışması kapsamında; okul çağına gelmiş olan çocuklarda WISC-R ölçeği ile yapılan bilişsel değerlendirmede; gebelik öncesi metabolik kontrol sağlanan FKÜ'lü annelerden, tedavi edilmemiş hafif HFA'lı annelerden ve sağlıklı kontrollerden doğan çocukların ZB puanları birbirine benzer bulunmuştur. Buradan yola çıkılarak, bu çocukların zeka düzeylerinin genel popülasyondan farklı olmadığı söylenebilir. Ancak, tedavi edilmemiş hafif HFA'lı annelerden ve gebelik öncesi metabolik kontrol sağlanmış FKÜ'lü annelerden doğan çocukların dil, dikkat, başarı, görsel-motor işlevsellik ve davranış gelişimlerine ilişkin testlerdeki ortalama puanları sağlıklı kontrollerin çocuklarından düşüktür, fakat bu fark istatistiksel anlamlılık derecesine ulaşmamaktadır. Bu az miktardaki farkın annedeki yüksek fenilalanin düzeylerinden kaynaklandığını kanıtlayan yeterli veri bulunmamaktadır (78).

Uluslararası MFKÜ İşbirliği Çalışması'nda gebelik boyunca KFD'leri 3,3-10 mg/dl arasında, ortalama  $6,8 \pm 1,9$  mg/dl olan, ZB puanı ortalamaları  $95 \pm 15$  olan 48 kadın takip edilmiştir. Bunların 40'ı tedavi ile, 8'i tedavisiz izlenmiş; ancak KFD'de tedavi ile anlamlı bir azalma saptanmamıştır. Toplam 55 gebelikten 50 canlı doğum gerçekleşmiş, yenidoğanların vücut ağırlıkları  $3329 \pm 436$  g bulunmuştur. Bebeklerin vücut ağırlıkları, boyları ve baş çevreleri normal aralıklarda olsa da her üç antropometrik parametrede kontrollere kıyasla anlamlı düşüklük saptanmış ve bu düşüklük özellikle baş çevresi için daha belirgin olmak üzere (doğumda ortalama baş çevresi  $33,6 \pm 1,3$  cm) annenin KFD'si ile korele bulunmuştur. Baş çevresi ortalamasının z skorundaki anlamlı düşüklük, postnatal dönemde de devam etmiştir. Çocuklar uygun yaşa gelince WISC-R testi ile değerlendirilmiş, ortalama ZB puanları  $102 \pm 15$  bulunmuştur; bu değer kontrollerden ( $109 \pm 21$ ) hafif düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir ve ZB puanları annenin KFD'si ile korelasyon göstermemiştir. Bu çalışma kapsamında KFD'si 2-6 mg/dl ve 6-10 mg/dl arasında olan annelerin gebelik sonuçları arasında da anlamlı farklılık gözlenmemiştir (80). Genel kanı, maternal hafif HFA'nın fetusun beyin gelişimi için zararsız olduğu yönündedir. Hafif HFA'lı annelerden doğan çocuklardan bir hastada (%2) yarık damak, bir hastada konjenital kalp hastalığı (biküspid aort kapağı, hafif aort stenozu ve aort yetmezliği, küçük patent ductus arteriosus) bildirilmiş olup sıklıkları kontrollerden farklı bulunmamıştır (80).

Kan fenilalanin düzeyi, FKÜ'lü ya da hafif HFA'lı hastaları izlerken kullanılabilir kusursuz bir yol gösterici parametre değildir; yalnızca kanın alındığı zamandaki düzeyi göstermekte, organ etkilenmesini, diğer bir deyişle, beyindeki etkilenmeyi yansıtmamakta, kan-beyin bariyerinde görülebilen bireysel farklılıkları dikkate alamamaktadır (20). Ölçüm sırasında hedef aralıkta bulunan KFD; katabolizmanın hızlandığı ya da metabolik gereksinimlerin arttığı enfeksiyon, gebelik, kilo kaybı, büyümede yavaşlama gibi dönemlerde istenmeyen düzeylere çıkabilmektedir (83). Bu bilgiler, hafif HFA tanısı ile izlenen bireylerde belirli aralıklarla bakılan KFD'lerin, fenilalanin nedeniyle gerçekleşebilecek organ hasarını istenen güvenilirlikte gösteremediğini düşündürmektedir.

2002'de tamamlanan UMFKÜİÇ, 10 mg/dl'nin altında seyreden KFD'lerde belirgin teratojen etki izlenmediğini ve bu durumun diyet gerektirmediğini bildirmiş olsa da; fenilalanin düzeyi ile baş çevresi arasında negatif korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (80). Günümüzde birçok merkez, KFD'si 6-10 mg/dl arasında olan gebelere de tedavi vermektedir (37,42,43).

#### *Maternal Fenilketonürinin Önlenmesinde Sapropterinin Rolü*

Uluslararası MFKÜ İşbirliği Çalışması kapsamında, katılan merkezlerin yoğun çabasına rağmen, toplam 400'ü aşkın gebelikten doğan çocukların %24'ünde mikrosefali, %7'sinde konjenital kalp hastalığı görülmüştür. Bilişsel becerileri daha iyi olan annelerle daha iyi sonuçlar alınmış olsa da hastaların önemli bir kısmı, önerilen tedavi programına uymakta zorluk çekmiştir (84). Sapropterinin FDA onayı alması sonrasında, BH<sub>4</sub>'ün gebelikte kullanım potansiyeli de özellikle bu nedenle tartışılmaya başlanmıştır (85). PAH geninde birleşik heterozigot p.Arg408Trp / p.Phe39Leu mutasyonları olan 29 yaşında bir kadın, fenilalaninden kısıtlı diyet ve sapropterin birlikteliğinde tedavi edilmiş ilk gebe olarak 2005'te bildirilmiş (86); bu gebelikten 3440 g vücut ağırlığı ve 36 cm baş çevresi ile doğan bebeğin izleminde dört yaşında sağlıklı olduğu ve ZB puanının 132 olduğu görülmüştür (84). Bugüne dek, gebelikte sapropterin kullanımına dair yalnızca birkaç olgu bildirim yapılmıştır.



Veriler olumlu olsa da gebelikte sapropterin kullanımını önerecek kadar yeterli değildir (87).

Sapropterinin FDA gebelik kategorisi C'dir (29); diğer bir deyişle, hayvan deneylerinde fetus üzerinde olumsuz etkileri gösterilmiştir ve insanlarda yeterli miktarda kontrollü çalışma bulunmamaktadır, ancak ilacın potansiyel yararları nedeniyle, gebe kadınlardaki potansiyel risklerine rağmen kullanımı gerekli olabilir. Vücut yüzey alanına göre oranlandığında, insanlarda önerilen maksimum dozun üç katına çıkılarak sıçanlarda, 10 katına çıkılarak tavşanlarda teratojenite çalışmaları yapılmıştır. Teratojenik etki gösteren bariz kanıt elde edilememekle beraber tavşan çalışmasında kontrollere kıyasla holoprozensefali insidansında artış olmuş, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (29,87). Gebelerde sapropterin kullanımına ilişkin bugüne dek yayınlanmış en geniş seri 2014 yılında ABD'den bildirilmiştir ve ikisi spontan abortus, 14'ü canlı doğum ile sonuçlanan 16 gebeliği kapsamaktadır. Sapropterin dihidroklorür, 5-20 mg/kg/gün doz aralığında, hastaların dokuzunda 20 mg/kg/gün dozunda kullanılmıştır. 16 hastada ilaç ile ilişkili olabilecek yan etkiler arasında eklem ağrısı, parmaklarda şişlik, kan şekeri yüksekliği, bulantı, kusma, kısa süreli hafıza kaybı, iki hastada spontan abortus, bir hastada preterm eylem bildirilmiş, ilacın kesilmesi hiçbir durumda gerekmemiştir. Preterm (35 hafta dört günlük) doğan bebekte dokuz günlükken düzelen beslenme güçlüğü görülmüş ve ilaca değil, prematüriteye bağlanmıştır. Konjenital anomalili bir bebek doğmuştur; bilateral yarı damak ile doğan bu bebekteki anomali, ilaç ile olası ilişkili olarak değerlendirilmemiştir. Bu gebede, diyet tedavisine rağmen gebeliğin dokuzuncu haftasında KFD'nin 14 mg/dl'ye varan değerlerde seyretmesi nedeniyle sapropterin dihidroklorür başlandığı ve 15 mg/kg/gün dozuna kadar çıkılarak 17. haftadaki tek değer (8,3 mg/dl) dışında KFD'lerin diyet ve sapropterin tedavileri ile 6 mg/dl'nin altında izlediği bildirilmiştir. Preterm eylem ve spontan abortus, ilaç ile ilişkili olabilecek ciddi yan etkiler olarak sınıflandırılmış olsa bile, yüksek fenilalanin düzeylerinin teratojenitesi şüphe götürmez biçimde bilindiği için hedeflenen kontrolü diyet tedavisi ile sağlanamayan kadınlarda sapropterin kullanımının düşünülmesi önerilmiştir (87).

2014 yılında, Avrupa'nın dört ülkesinde sapropterin ile tedavi edilmiş sekiz gebelikten oluşan bir seri de yayınlanmıştır. Sekiz hastanın yedisinde yenidoğanların

antropometrik ölçümleri ve sağlık durumları normal bulunmuştur. Sekizinci hasta ise plansız bir gebelik ile gebeliğin sekizinci haftasında başvuran ve diyet tedavisine yanıt vermemesi nedeniyle sonrasında KFD'yi hızla düşürme amacıyla tedaviye sapropterinin de eklendiği bir klasik FKÜ hastası olup sonrasında KFD'deki düşüşün muhtemelen sapropterine değil, diyet tedavisine uyuma bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu hastanın gebeliği, şiddetli oligohidramniyoz nedeniyle 33 haftalıkken Potter sendromu ile doğan ve yaşamın ilk günlerinde ölen bir erkek bebek ile sonuçlanmıştır. Araştırmacılar, oligohidramniyozun gebeliğin başlangıcındaki kötü metabolik ve nutrisyonel duruma bağlı olduğunu düşünmüştür. Sapropterin tedavisi, hastanın BH<sub>4</sub>'e yanıtı olup olmadığı bilinmeden, acil kurtarma amaçlı başlanmıştır. Bu olgudaki şiddetli oligohidramniyoz ve başka bir olguda görülen postpartum kanama dışında ciddi yan etki bildirilmemiş, bu yan etkilerin de ilaca bağlı olup olmadığının bilinmediği belirtilmiştir. Bu seride, anneye ek olarak babanın da FKÜ olduğu, dolayısıyla FKÜ ile doğacağı bilinen bir fetus da bildirilmiştir. Anne ve babanın genotiplerinden yola çıkılarak fetusun BH<sub>4</sub>'e yanıtı olabileceği öngörülmüş, gebelikte sapropterin bu endikasyonla kullanılmıştır. Ancak doğumdan sonra bebeğe yapılan BH<sub>4</sub> yükleme testi ve genotiplendirme, bebeğin BH<sub>4</sub>'e yanıtı olmadığını göstermiştir. Araştırmacılar, bu çalışma sonucunda sapropterin dihidroklorür tedavisinin yalnızca BH<sub>4</sub>'e yanıtı olduğu önceden bilinen gebelerde kullanılmasını önermiş ve fetusun BH<sub>4</sub>'e yanıtı FKÜ olma ihtimali mevcut gebeliklerde de bu tedavi seçeneğine dikkat çekmişlerdir (88).

### 2.3. Çalışmanın Amacı

Yenidoğan tarama programlarının yaygınlaşması ile birlikte FKÜ'nün tanı ve tedavisinde benzersiz gelişmeler elde edilmiştir. Ancak, buna bağlı olarak MFKÜ sıklığında artış, ciddi bir sorun olarak ortaya çıkmıştır. Fenilketonüri taraması ile elde edilmiş başarıların MFKÜ nedeniyle zarara dönüşebilme olasılığı, endişe uyandırmaktadır. Fenilketonüri prevalansının ve doğurganlık hızının yüksek olması nedeniyle Türkiye, bu durumdan en çok etkilenebilecek ülkeler arasındadır.

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı; Türkiye'deki en büyük kalıtsal metabolik hastalık

merkezlerinden biridir. Bilim dalımızda 2009 yılında yapılan bir incelemeye göre, 1968-2009 yılları arasında 2133 hastaya hiperfenilalaninemi tanısı konmuştur (89). Tanı kayıt sisteminin verilerine göre, 2014 itibariyle 2020 klasik FKÜ, 193 hafif-orta FKÜ, 487 hafif HFA, 49 BH<sub>4</sub> metabolizması bozukluğu olmak üzere hiperfenilalaninemili toplam 2749 hasta, bilim dalımızda izlenmektedir. Gebeliği merkezimizde takip ve tedavi altında gerçekleşen ilk FKÜ hastamız 2000 yılında sağlıklı bir çocuk dünyaya getirmiş ve bunu yıllar içinde başka olgular izlemiştir. Fenilalanin embriyopatisinden etkilenmiş olduğu bilinen hastaların doğum tarihleri ise 1989'a kadar uzanmaktadır.

Türkiye'de olgu sunumları şeklinde çeşitli MFKÜ hastaları bildirilmiştir (90,91), ancak gebelik boyunca tedavi ile izlenmiş ve sağlıklı çocuk sahibi olmuş FKÜ olguları literatürde bulunamamıştır. Bu çalışmanın amacı, Türkiye'de FKÜ ve MFKÜ konusunda deneyimli olan merkezimizde izlenmiş olan hiperfenilalaninemili hastaların gebelik sonuçlarını incelemektir. Tedavi almış ve almamış gebeliklerin sonuçlarının ortaya konmasının, ülkemizde MFKÜ'nün önlenmesine katkıda bulunacak bir veri kaynağı oluşturacağı düşünülmektedir.

### 3. BİREYLER, GEREÇLER VE YÖNTEMLER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda izlenmiş olan hiperfenilalaninemili (fenilketonüri ya da hafif hiperfenilalaninemi) hastalardan gebe kalmış olanlara bölüm kayıtlarından ulaşıldı. Abortus, terminasyon, ölü doğum ya da canlı doğum gibi herhangi bir sonuç ile tamamlanmış gebelikler çalışmaya dahil edilirken devam etmekte olan gebelikler çalışma dışında tutuldu.

Hastaların ve canlı doğum olduysa çocuklarının hastane dosyaları incelendi. Hastaların tanı aldığı yaş, tanı anındaki ve kayıtlarda en yüksek ölçülmüş KFD'leri, özgeçmiş ve soygeçmişlerindeki diğer özellikli durumlar, *PAH* genotipleri, tedaviye devam etme durumları, nöropsikometrik değerlendirme sonuçları, gebelikleri takipli ise gebelik öncesi ve gebelik boyunca bakılan KFD'leri kayıt edildi. Hastaların çocukluk dönemlerine ait incelemeler yapıldığı sırada merkezimizde *PAH* genotiplendirmesi yalnızca c.1066-11G>A ve c.782G>A (p.Arg261Gln, p.R261Q) mutasyonlarına özgül restriksiyon fragmanı uzunluğu polimorfizmi (RFLP) yöntemi ile (92) araştırılabildiği için bu döneme ait genetik incelemelerden sadece bu mutasyonların taşınıp taşınmadığı öğrenilebildi. Genotiplendirilememiş hastaların örnekleri, bilim dalı laboratuvarında günümüzde FKÜ hastalarına rutin olarak uygulanmakta olan *PAH* geni dizi analizi yöntemi (93) ile incelemeye alındı.

Gebelikte takipli olmayan hastaların serbest proteinli beslenirken gebeliğe en yakın tarihte bakılmış olan KFD değeri, istatistiksel inceleme yapılabilmesi adına, gebelikteki KFD olarak atandı. Gebelikte takip edilmiş hastaların gebelikteki ortalama KFD'leri ve standart sapmaları hesaplanırken son adet tarihinden önceki dört hafta içerisinde ölçülmüş değerler de hesaplama dahil edildi. Son adet tarihinin dört hafta öncesinden doğuma kadar geçen bu süre “gebelik dönemi” olarak adlandırıldı. Guthrie kağıdına alınarak laboratuvara gönderilmiş örneklerin fenilalanin değerleri, rapor edilmiş sonuç aralığının aritmetik ortalaması olarak kabul edildi. (Örneğin, 2-3 mg/dl aralığı, 2,5 mg/dl olarak kayıt edildi.) Her takipli gebelik için gebelik döneminde bakılmış olan KFD'lerin sayısı, aritmetik ortalaması ve standart sapması hesaplandı; ortalama  $\pm$  standart sapma biçiminde ifade edildi. Uluslararası MFKÜ İşbirliği Çalışması'ndaki uygulamaya benzer şekilde, KFD'nin 6

mg/dl düzeyine veya altına indikten sonra gebeliğin sonuna kadar en fazla bir kez 6 mg/dl'nin üzerine çıktığı gebelik haftası, metabolik kontrolün sağlandığı gebelik haftası olarak kabul edildi.

Hastane ve bilim dalı kayıtlarından elde edilen iletişim bilgileri kullanılarak hastalara telefon ile ulaşılmaya çalışıldı. Ulaşılabilen hastalar, çocukları ile birlikte yeniden değerlendirilmek üzere çağırıldı; ellerinde bulunabilecek diğer tıbbi inceleme sonuçlarını getirmeleri istendi. Polikliniğe gelemeyen hastalardan telefon ve posta aracılığıyla bilgi alındı.

Polikliniğimize gelen hastalar ve çocukları muayene edildi. Hastaların özgeçmişleri ve obstetrik öyküleri yeniden alındı. Çocukların prenatal ve natal öyküleri, doğumdaki ve şimdiki vücut ağırlıkları ve baş çevreleri, gelişim basamakları, geçirilmiş ya da mevcut tıbbi sorunları kayıt edildi. Eksik olan bilgiler; hastalar ile görüşme yapılarak, yeniden inceleme yapılarak ya da varsa başka tıbbi kayıtlar kullanılarak tamamlanmaya çalışıldı. Doğumdaki baş çevreleri ve vücut ağırlıkları, gestasyonel yaşa göre persentil cinsinden ifade edildi (94). Tekrar incelenebilen çocuklar için şimdiki antropometrik ölçümlerinin yaşlarına göre persentilleri belirlendi (95). Hastalar ve çocuklarından onay verenler; yaşlarına ve becerilerine uygun olacak şekilde Denver II Gelişimsel Tarama Testi (96) ile araştırmacılar tarafından veya Bayley III Bebek ve Çocuklar için Gelişim Ölçeği (97), Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) (98), Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği (WISC-R) (57), Stanford-Binet Zeka Ölçeği (99) ya da Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği (WAIS) (100) nöropsikometrik değerlendirme ölçeklerinden biri ile uzman psikolog tarafından değerlendirildi. Nöropsikometrik değerlendirmesi tekrarlanamayan hastalar için dosyalarında mevcut en güncel nöropsikometrik değerlendirme sonuçları kullanıldı.

İstatistiksel incelemeler için IBM SPSS yazılımı kullanıldı (101). İncelemeler, Mann-Whitney U testi (102), Spearman sıralama korelasyonu (103) ve ROC eğrisi (104) kullanılarak yapıldı. 0,05'ten küçük  $p$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.03.2014 tarihli ve GO 14/157-19 numaralı kararınca etik açıdan uygun bulunmuştur.

## 4. BULGULAR

Hiperfenilalaninemili 17 hasta ve bu hastaların toplam 41 gebeliği çalışmaya alınmıştır. Hastalara ve gebeliklere ait veriler öncelikle ayrı ayrı, ardından birlikte incelenmiş ve sunulmuştur.

### 4.1. Olgular

#### 4.1.1. Hasta 1 (H<sub>1</sub>)

Annesi ile babası hala-dayı çocukları olan 1987 doğumlu hasta, altı aylıkken FKÜ tanısı almıştır. Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi başlanmış; ancak ailesi, okul öncesi dönemde diyet tedavisini bırakmıştır. İlkokul mezunu olan ve çalışmayan hasta okul öncesi dönemden erişkin yaşlara kadar takipten çıkmış, maternal FKÜ'lü çocuk sahibi olduktan sonra BNAA tedavisi başlanmış, ancak tedaviye uyumsuzluk nedeniyle kesilmiştir.

Hastanın tanı anında ölçülmüş KFD'sine kayıtlardan ulaşılamamıştır, ancak ölçülmüş en yüksek KFD'sinin 34 mg/dl olduğu görülmüştür. 2009'da 22 yaşında iken WAIS ile incelendiğinde ZB puanı 55, hafif derecede zihinsel engellilik ile uyumlu bulunmuştur. Hasta ve çocuğu, merkezimize ulaşamadığı için 2014'te yeniden değerlendirilememiştir.

*H<sub>1</sub>G<sub>1</sub>*: Maternal FKÜ hakkında bilgi sahibi olmayan hastanın 20 yaşında iken herhangi bir takip ya da tedavi olmaksızın gerçekleşen ilk gebeliği ilk trimesterde spontan abortus ile sonuçlanmıştır.

*H<sub>1</sub>G<sub>2</sub>*: Hasta 21 yaşında iken, 08.05.2008 tarihinde preterm eylem nedeniyle 34 haftalık gebelik sonucunda spontan vajinal yol ile evde doğum yapmış, cinsiyeti erkek olan bebek 2080 g ağırlığında (10.-50. persentil) doğmuştur. Bebeğin bir aylıkken ölçülen baş çevresi 30 cm (< 3. persentil) olup mikrosefali ile uyumlu bulunmuştur. Hastanın fizik muayenesinde atipik yüz görünümü, sağda inguinal herni, batın US'sinde sol renal agenezi, 10 aylıkken yapılan kardiyak

kateterizasyonunda aort koarktasyonu, hafif arkus aorta hipoplazisi, 1.-2. derece aort yetmezliği, geniş VSD, ağır pulmoner hipertansiyon saptanmıştır. Konjenital kalp hastalığı nedeniyle iki kez ameliyat olan hasta beş yaşında yürümeye başlamıştır. Şu anda altı yaşında olup halen konuşamayan hastada, orta derecede zihinsel engellilik (ZB 39-45) saptanmıştır. Bu olgu, literatürde de bildirilmiş (90), anne doğum yaptıktan sonra ölçülen KFD 34 mg/dl bulunmuştur.

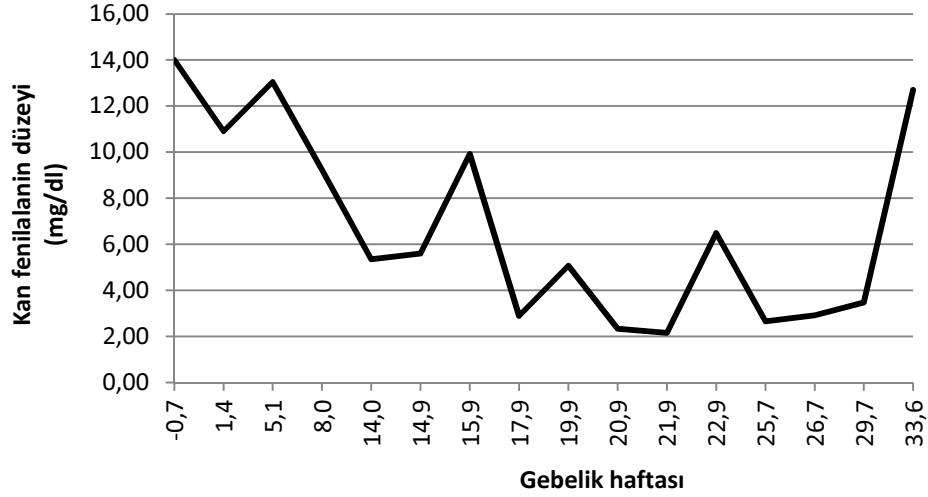
*H<sub>1</sub>G<sub>3</sub>-H<sub>1</sub>G<sub>5</sub>*: Maternal FKÜ'lü çocuk sahibi olduktan sonra da düzenli takip ve tedavi olmayan hastanın plansız gerçekleşen üç gebeliğinin KFD yüksekliği nedeniyle sonlandırıldığı öğrenilmiştir. Kayıtlarda bu gebeliklere en yakın dönemde bakılan KFD'nin 21,83 mg/dl olduğu görülmüştür.

#### 4.1.2. Hasta 2 (H<sub>2</sub>)

Annesi ile babası arasında akrabalık olmayan 1981 doğumlu hasta, FKÜ'lü bir kardeşi olması nedeniyle 35 günlükken değerlendirilmiş ve 45 mg/dl bulunan KFD ile klasik FKÜ tanısı almıştır. Takiplerinde bundan daha yüksek bir KFD ölçülmemiştir. *PAH* genotipi c.1066-11G>A / c.1066-11G>A (homozigot) bulunan hastaya fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi başlanmıştır. Yedi yaşında Stanford-Binet Zeka Ölçeği ile değerlendirilen hastanın ZB puanı 92 olup normal zeka ile uyumlu bulunmuştur. Yedi yaşından sonra tedaviye uyumu azalmakla birlikte diyetle devam eden hasta, 26 yaşına kadar düzenli aralıklarla takip edilmiştir. Yüksekokul mezunu olan hasta herhangi bir işte çalışmamış ve 19 yaşında evlenmiştir. Hasta, MFKÜ konusunda bilgilendirilmiş ancak herhangi bir kontraseptif yöntem kullanmamıştır. 2014 yılında 33 yaşında iken WAIS ile değerlendirilen hastanın ZB puanı 88 (düşük-normal), bu sırada ölçülen KFD 17,97 mg/dl bulunmuştur.

*H<sub>2</sub>G<sub>1</sub>*: Hastanın, gebe kalmayı planlamadan önce fenilalanin içermeyen ürünler ve daha çok bitkisel gıdalardan oluşan bir diyet ile beslendiği öğrenilmiştir. Bu dönemde KFD'si 13,30 mg/dl bulunmuştur. Gebelik planlayan hasta, hekim ve diyetisyen takibinde önerilen diyetine başladıktan yaklaşık bir yıl sonra gebe kalmış, son adet tarihinin dört hafta öncesinden doğuma kadarki gebelik dönemi boyunca ölçülmüş olan KFD izlemleri, gebelik haftaları ile birlikte Şekil 4.1'de sunulmuştur.

Hastaya gebelik döneminde 16 kez (ortalama 16,6 günde bir) KFD ölçümü yapılmış, bu ölçümlerin ortalaması  $6,79 \pm 4,20$  mg/dl bulunmuştur.



**Şekil 4.1. H<sub>2</sub>G<sub>1</sub> gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri.** Gebeliğin sekizinci haftasında 9,23 mg/dl bulunan KFD, 16. haftada ölçülen 9,92 mg/dl değeri dışında 8.-30. haftalar arası kontrol altında seyretmiş, doğumdan kısa süre önce 12,70 mg/dl'ye yükselmiştir. 2 mg/dl'nin altında değer ölçülmemiştir.

Son adet tarihi 20.05.2008 olan hasta 13.01.2009 tarihinde 28 yaşında iken çocuk sahibi olmuştur. Preterm eylem sonucunda 34 haftalık olarak sezaryen ile 2380 g ağırlığında (10.-50. persentil) kız bebek doğmuştur. Doğumdaki baş çevresi kayıtlarda bulunamamıştır. Gelişiminin yaşlıları ile uyumlu ve kardiyolojik incelemelerinin normal olduğu öğrenilmiştir. 2014'te dört yaş on aylıkken yeniden değerlendirilen çocuğun fizik muayenesi normal, baş çevresi 48,5 cm (2.-50. persentil, normal) bulunmuştur. Stanford-Binet Zeka Ölçeği uygulanmış, ZB puanı 96 (normal zeka) olarak hesaplanmıştır. Muayenesi ve zeka ölçeği uygulaması sırasında hareketli olduğunun gözlenmesi nedeniyle çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilen çocukta dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu düşünülmemiştir.



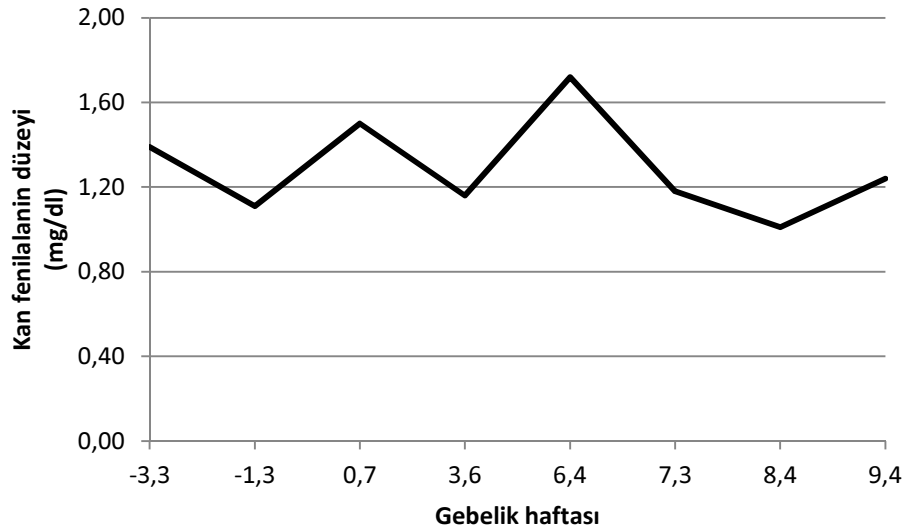
### 4.1.3. Hasta 3 (H<sub>3</sub>)

Annesi ile babası teyze çocukları olan 1988 doğumlu hasta, tarama programı kapsamında saptanan Guthrie testi pozitifliği nedeniyle üç aylıkken değerlendirilmiş ve KFD 6 mg/dl bulunmuştur. Tedavisiz izleme alınan hastanın yedi aylıkken 100 mg/kg oral fenilalanin yüklemesi sırasında KFD'nin 25 mg/dl bulunması üzerine fenilalaninden kısıtlı diyet başlanmış, sonraki takiplerinde daha yüksek bir KFD ölçülmemiştir. Tedavi altında KFD'leri sekiz yaşına kadar kararlı bir şekilde 1-6 mg/dl aralığında seyretmiş; akut üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında 21,5 mg/dl ölçülen tek değeri olmuştur. Beş yaşında iken 50 mg/kg/gün fenilalanin içeren diyet ile KFD'si hedef aralıkta seyretmeye devam eden hasta, fenilalanin toleransı ve kliniği göz önünde bulundurularak hafif-orta FKÜ tanısı ile izlenmiştir. On yaşına geldiğinde fenilalanin toleransı yüksek olan hastanın fenilalanin içermeyen tıbbi ürüne ihtiyacı olmadığı düşünülmüş; fenilalaninden fakir doğal gıdalar ile beslenmesi sürdürülmüştür. Bu süreçte KFD'lerinde 18,42 mg/dl'ye kadar yükselme izlenen hastada yüksek KFD'lerin hastada okul başarısızlığına yol açan bilişsel işlev bozukluğuna neden olması sonucu 13 yaşında yeniden tıbbi ürün kullanımına başlanmıştır. Bu şekilde KFD'leri yeniden 2-6 mg/dl arasına gerilemiştir. 17 yaşından itibaren tedaviye uyumu azalmış, ancak bugüne kadar takiplerine düzenli devam etmiştir. Lise mezunu olan hasta, bir mağazada satış danışmanı olarak çalışmaya başlamıştır. 23 yaşında evlenen hastaya kontrole geldiğinde MFKÜ hakkında bilgi verilmiş, 25 yaşına geldiği 2013 yılında gebelik planladığı için hasta başvurmuş ve 1-2 haftada bir KFD kontrolüne başlanmıştır. Tetrahydrobiopterin yükleme testi için serbest diyete geçtiğinde KFD'si 13,07 mg/dl'ye yükselen hasta, BH<sub>4</sub>'e %78 yanıtı bulunmuş ve 21.10.2013'te diyet tedavisi kesilerek günde 20 mg/kg sapropterin dihidroklorür başlanmıştır. Serbest diyet alırken sapropterin tedavisi altında KFD'leri 1-2 mg/dl arasında seyretmiştir.

Gebelik sonrası tedavisi kesilen hasta 2014 yılında yeniden değerlendirildi. *PAH* genotipi c.143T>C (p.Leu48Ser) / c.143T>C (p.Leu48Ser) (homozigot) bulundu. WAIS ile ölçülen ZB puanı 88 (düşük normal), eş zamanlı ölçülen KFD 6,50 mg/dl bulunmuştur.

*H<sub>3</sub>G<sub>1</sub>*: Son adet tarihi 15.12.2013 olan hasta bu tarihte yaklaşık iki aydır sapropterin tedavisi almakta iken kan beta- insan koryonik gonadotropin ( $\beta$ -hCG) düzeylerinin gebelik ile uyumlu olmasına rağmen gebeliğin dokuzuncu ve onuncu haftalarında US'de uterus içinde gebelik kesesi izlenmemesi nedeniyle boş ya da ektopik gebelik düşünülerek 24.02.2014'te dilatasyon ve küretaj yapılmıştır. İşlem sırasında molar gebelikten şüphelenilmiş ve örneğin patolojik incelemesi parsiyel mol hidatiform ile uyumlu bulunmuştur. Beyin, toraks ve abdomen bölgelerinin bilgisayarlı tomografisinde metastaz bulgusu saptanmayan, işlem sonrası  $\beta$ -hCG düzeyleri gerileyerek negatifleşen hastanın  $\beta$ -hCG izlemine devam edilmesi planlanmıştır.

Hastanın gebeliğine ait KFD'ler Şekil 4.2'de sunulmuştur. Hastaya gebelik döneminde sekiz kez (ortalama 11,7 günde bir) KFD ölçümü yapılmış, bu ölçümlerin ortalaması  $1,29 \pm 0,23$  mg/dl bulunmuştur.



**Şekil 4.2. H<sub>3</sub>G<sub>1</sub> gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri.** Parsiyel mol hidatiform nedeniyle gebelik dokuz hafta beş günlükken sonlandırılmıştır. Tüm değerler 1-2 mg/dl arasındadır.

#### 4.1.4. Hasta 4 (H<sub>4</sub>)

1985 doğumlu hasta yedi günlükken FKÜ tanısı almış ve hastaya fenilalanininden kısıtlı diyet tedavisi başlanmıştır. Liseyi bitirerek çalışmaya başlayan

ve 23 yaşına kadar diyet tedavisine devam eden hasta, sonrasında evlenmiş ve diyet tedavisini bırakmıştır.

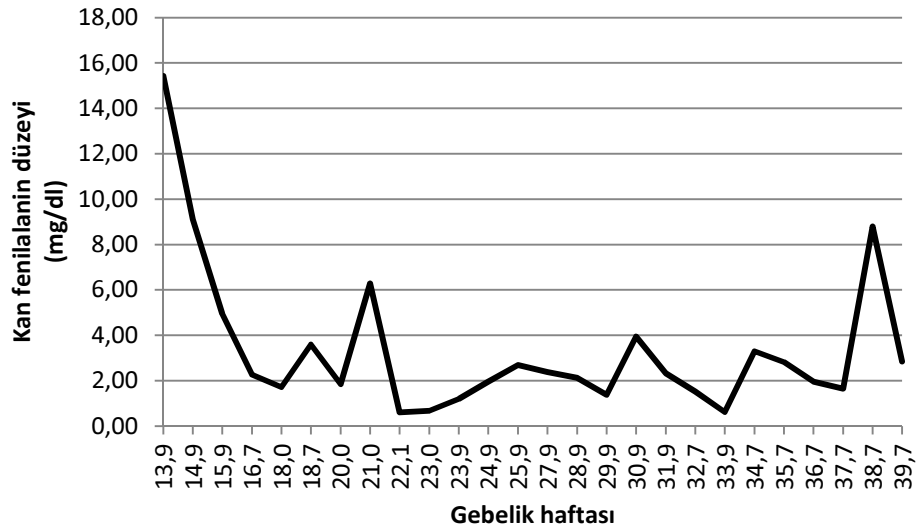
Hasta 2014'te 29 yaşında yeniden değerlendirildiğinde WAIS uygulanmış; ZB puanı 79 (sınır zeka), KFD 27,75 mg/dl (kayıtlardaki en yüksek değer) bulunmuştur. PAH genotipi c.1162G>A (p.Val388Met) / c.1162G>A (p.Val388Met) (homozigot) olarak belirlenmiştir.

*H<sub>4</sub>G<sub>1</sub>*: Herhangi bir tedavi almamakta olan hasta, 2008 yılında yaklaşık 3,5 aylık gebe iken başvurmuş, KFD'nin 18,41 mg/dl olması üzerine gebelik sonlandırılmış ve MFKÜ konusunda bilgilendirilmiştir.

*H<sub>4</sub>G<sub>2</sub>-H<sub>4</sub>G<sub>5</sub>*: Hasta, ilk gebeliğinden sonra da tedavi almamıştır. Art arda dört gebeliği ilk trimesterde sırasıyla sekiz, altı, sekiz ve sekiz haftalıkken spontan abortus ile sonuçlanmıştır. Bu gebeliklere ait KFD kayıtları bulunamamıştır.

*H<sub>4</sub>G<sub>6</sub>*: Hasta, abortusları sonrasında da tedavi almamış ve kontrasepsiyon uygulamamıştır. Yalnızca, gebe kalabileceğini düşündüğü için proteinli gıdalardan fakir beslenmeye çalıştığı öğrenilen hastanın son adet tarihi olan 14.10.2012'ye göre 14 haftalık gebe iken başvurduğunda bakılan KFD 15,42 mg/dl bulunmuştur. Hastaya durumun getirdiği riskler konusunda bilgi verilmiş; ancak hasta, öncesinde tekrarlayan gebelik kayıpları olması nedeniyle gebeliğin devam etmesini istemiştir. Bunun üzerine fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi başlanarak takibe alınmıştır. Hastanın gebelik dönemindeki KFD'lerinin seyri Şekil 4.3'te sunulmuştur. Hastaya 14. gebelik haftasından doğuma kadar 26 kez (ortalama 7,0 günde bir) KFD ölçümü yapılmış olup bu ölçümlerin ortalamaları  $3,38 \pm 3,29$  mg/dl bulunmuştur.

Hasta 22.07.2013 tarihinde sezaryen ile doğum yapmıştır. 40 haftalık doğan erkek bebeğin vücut ağırlığı 2630 g (<3. persentil; İUBG), baş çevresi 32 cm (gestasyonel yaşa göre 3. persentil, doğum ağırlığına göre 10.-50. persentil) bulunmuştur. Bebek 2014 yılında sekiz aylıkken yeniden değerlendirilmiştir. Kardiyolojik değerlendirmesinin normal olduğu öğrenilmiştir. Vücut ağırlığı 8240 g (10.-25. persentil), boyu 68,5 cm (10.-25. persentil), baş çevresi 42,5 cm (10.-25. persentil) bulunmuş olup büyüme geriliği ya da mikrosefali saptanmamış, fizik muayenesi normal bulunmuştur. Hastaya Denver II uygulanmış ve normal sonuçlanmıştır.



**Şekil 4.3. H<sub>4</sub>G<sub>6</sub> gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri.** 14. haftada tedaviye başlanıp 16. haftada KFD 6 mg/dl'nin altına inmiş, 39. haftadaki 8,79 mg/dl ölçülen tek değer dışında gebeliğin sonuna kadar bu düzeyin altında seyretmiştir. 2 mg/dl çevresinde ve altında değerler izlenmiş, 10/26 ölçüm (%38) 2 mg/dl'nin altında bulunmuştur.

#### 4.1.5. Hasta 5 (H<sub>5</sub>)

Annesi ile babası arasında derecesi bilinmeyen uzaktan akrabalık olan 1983 doğumlu hasta, FKÜ'lü bir kardeşi olması nedeniyle 29 günlükken değerlendirilmiş ve KFD'sinin 25-30 mg/dl bulunması ile klasik FKÜ tanısı almıştır. Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi başlanan hastanın yaşamının ilk yılı da dahil olmak üzere erken çocukluk döneminde, diyet tedavisine uyumsuzluk nedeniyle uygun metabolik kontrol sağlanamamış; sık sık 10 mg/dl'yi aşan KFD'leri olmuştur. 1988'de beş yaşındayken uygulanan Standford-Binet Zeka Ölçeği'ne göre ZB puanı 90, normalin alt sınırında bulunmuştur. Bu tarihten sonra tedaviye uyumu daha da azalan hastanın KFD'leri genellikle 15-30 mg/dl arasında ölçülmüştür. Hasta 18 yaşına kadar bölümümüzdeki takiplerine devam etmiş, liseyi bitirmiş ancak çalışmamıştır. 2004 yılında, 21 yaşında iken evlenmiş ve evlendikten sonra diyet tedavisini tamamen kesmiş olan hastanın bu dönemde MFKÜ'nün riskleri konusunda bilgi sahibi olmadığı öğrenilmiştir.

Hasta 2014 yılında değerlendirildiğinde 31 yaşında; prekonsepsiyonel dönemde takibe girerek tedavi başlanmış bir gebelik sürecinde olup hiperemesis, oral alım bozukluğu, konsantrasyon güçlüğü ve anksiyete nedeniyle hastaya WAIS uygulanamamıştır. Hastanın *PAH* genotipi c.143T>C (p.Leu48Ser) / c.165delT (p.Phe55Leufs\*6) birleşik heterozigot bulunmuştur.

*H<sub>5</sub>G<sub>1</sub>*: Takipte olmayan ve MFKÜ konusunda bilgi almamış olan hasta 20 yaşında iken, 15.12.2003 tarihinde doğum yapmıştır. Hastanın bu tarihe en yakın dönemde bakılan KFD'si 25,58 mg/dl bulunmuştur. Gebeliğin 39. haftasında spontan vajinal yolla 2350 g ağırlığında (< 3. persentil; İUBG) doğan erkek bebeğin doğumdaki baş çevresi kayıtlarda bulunamamış; ancak doğumun gerçekleştiği hastanede aileye başının küçük olduğunun söylendiği öğrenilmiştir. Çocuğun doğumdan sonra ve 2014 yılında EKO ile yapılan kardiyolojik incelemelerinde herhangi bir konjenital kalp hastalığı bulgusuna rastlanmamıştır. Gelişimi yaşitlarına göre geri olan çocuk dört yaş dokuz aylıkken AGTE ile değerlendirildiğinde genel gelişimi iki yaş beş aylık ile uyumlu; beş yaş bir aylıkken Denver testi ile değerlendirildiğinde kaba motor ve kişisel-sosyal alanlarda gelişimi yaşitları ile, ince motor gelişimi üç yaş ile, dil gelişimi üç yaş altı ay ile uyumlu bulunmuştur. 2009 yılında yapılan nöropsikometrik değerlendirme ile zekası sınır zeka olarak sınıflandırılmış ve özel eğitim programına alınmıştır. 2013'te bir kez jeneralize tonik vasıflı nöbet geçirmesi ve elektroensefalografide fokal yavaşlama alanları görülmesi nedeniyle epilepsi tanısı konarak antiepileptik ilaç tedavisi başlanmış; iki ilaç kullanan hastanın tekrar nöbeti olmamıştır. Halen obezite ve hepatosteatoz tanıları ile de takip altında olduğu öğrenilen çocuk 2014 yılında değerlendirildiğinde on yaş beş aylık olup vücut ağırlığı 54 kg (> 97. persentil), boyu 132 cm (3.-10. persentil), boya göre ideal ağırlığının %192'sinde (obez), baş çevresi 49,5 cm (< 3. persentil; mikrosefalik) bulundu. Geniş ağız, basık burun kökü gibi dismorfik yüz bulguları mevcuttu. WISC-R uygulandı; kooperasyonunun kısıtlı olması nedeniyle standart bir test yapılamasa da uygulanabilen maddeler, gözlem ve aileden alınan bilgiler sonucunda orta derece zihinsel engelli olduğu belirlendi (ZB 40-49).

*H<sub>5</sub>G<sub>2</sub>*: Tedavi almayan 25 yaşındaki hastanın 2008 yılında plansız bir gebeliği olmuş, iki aylık gebe olarak başvuran hastanın KFD'si 24,77 mg/dl bulunmuş ve gebelik dokuz hafta üç günlükken sonlandırılmıştır.

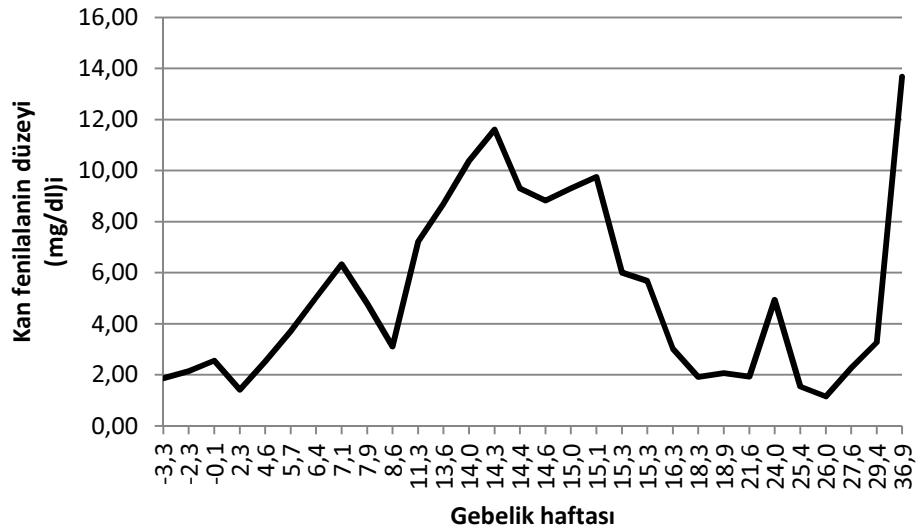
#### 4.1.6. Hasta 6 (H<sub>6</sub>)

Annesi ile babası arasında akrabalık olmayan, FKÜ'lü bir kardeşinin 13 aylıkken eksitus olduğu belirtilen 1980 doğumlu hastadan üç günlükken KFD bakılmış (Tanıdaki KFD kayıtlarda bulunamadı.) ve FKÜ tanısı konarak fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi başlanmıştır. Hastanın yaşamının ilk bir yılında KFD 2-6 mg/dl arasında seyretmiş, iki yaşından itibaren metabolik kontrolü bozulan hastanın dört yaşında 30-35 mg/dl'ye kadar yükselen değerleri olmuştur. Diyet tedavisine uyumu kötü olsa da 17 yaşına kadar kontrollerine gelmiş, sonrasında diyeti ve takibi bırakmıştır. Kayıtlardaki en yüksek KFD 35,7 mg/dl olup 12 yaşında ölçülmüştür. Liseyi bitiren, 19 yaşında evlenen ve 2014 yılında Batman'da ikamet etmekte olup Ankara'ya gelme olanağı bulunmayan hastanın bilgileri dosyasından ve telefon görüşmesi ile kendisinden alınmıştır. Hastanın posta ile gönderdiği kan örneğinden yapılan *PAH* geni dizi analizi sonucunda c.1066-11G>A / c.1162G>A (p.Val388Met) mutasyonları açısından birleşik heterozigot olduğu saptanmıştır.

*H<sub>6</sub>G<sub>1</sub>*: Hasta, 19 yaşında, planlanmamış bir gebeliğin yedinci haftasında başvurduğunda herhangi bir tedavi almadığı öğrenilmiştir. KFD'nin 24,36 mg/dl bulunması üzerine gebelik sonlandırılmış ve MFKÜ konusunda hastaya bilgi verilmiştir.

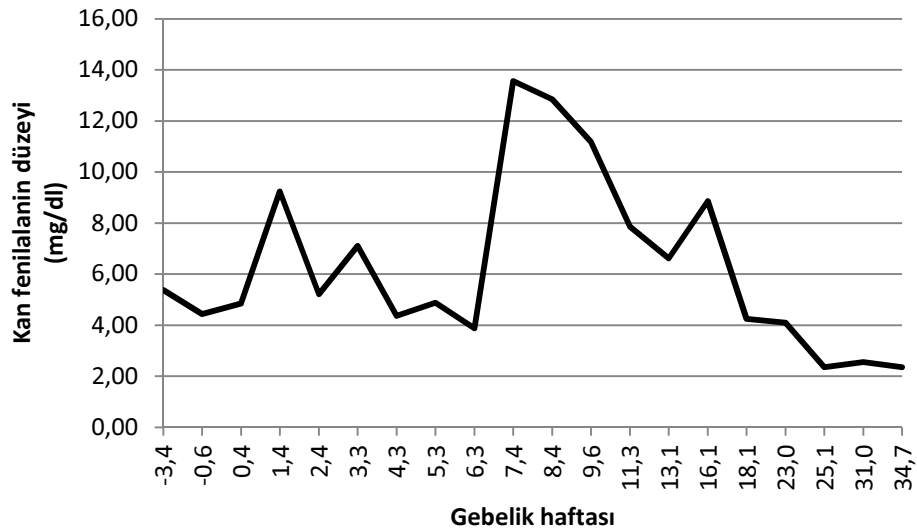
*H<sub>6</sub>G<sub>2</sub>*: 06.04.2000 tarihinde, 20 yaşında iken, gebelik isteğiyle başvurup KFD'si 25,25 mg/dl bulunan hastaya fenilalaninden kısıtlı diyet başlanmıştır. 30.10.2000 tarihinde KFD'lerinin iki ay boyunca devamlı olarak 2-6 mg/dl arasında izlenmesi üzerine kontrasepsiyonun kesilebileceği önerilmiş, son adet tarihi 14.10.2000 olan hastanın gebelik dönemi boyunca ölçülen KFD'leri Şekil 4.4'te sunulmuştur. Hastaya bu dönemde yapılan 30 KFD ölçümünün (ortalama 9,9 günde bir) ortalaması  $5,20 \pm 3,52$  olarak hesaplanmıştır.

Gebeliğin 12.-16. haftalarında KFD'leri yüksek izlenen, 20. haftasında yapılan fetal EKO'da fetusta herhangi bir kalp anomalisi saptanmayan hasta 12.07.2001'de normal vajinal yolla doğum yapmıştır. 38 hafta iki günlük olarak 3500 g (50.-90. persentil) ağırlığında doğan kız bebeğin doğumdaki baş çevresi öğrenilememiştir. Doğumdan sonra yapılan EKO'da da bebekte herhangi bir konjenital kalp hastalığı bulgusu izlenmemiştir. 2014 yılında hastanemize kontrole gelemeyen 12 yaş 10 aylık çocuğun boyunun 165 cm (90. persentil), vücut ağırlığının 57,8 kg (75.-90. persentil), baş çevresinin 54 cm (50.-98. persentil) olduğu, ilköğretim yedinci sınıfa devam ettiği, okulda derslerinin iyi olduğu öğrenilmiş; fotoğrafında dismorfik yüz bulgusu saptanmamıştır.



**Şekil 4.4. H<sub>6</sub>G<sub>2</sub> gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri.** 12. haftada 7,20 mg/dl bulunan KFD'nin 14. haftada 10,38 mg/dl'ye kadar yükselmesi üzerine hasta metabolik kontrolün sağlanması amacıyla sekiz gün boyunca hastanede yatırılmış ve günlük KFD takibi yapılmıştır. Kan fenilalanin düzeyi 5,67 mg/dl'ye gerileyince taburcu edilmiş ve ayaktan izleme devam edilmiştir. Sonrasında KFD'leri istenen seviyelerde seyreden hastanın KFD'si gebeliğin 37. haftasında 13,68 mg/dl'ye yükselmiştir. Doğum induksiyonu açısından perinatoloji konseyinde tartışılan hasta için takibe devam edilmesi ve doğum şeklinin klinik gidişe göre belirlenmesi yönünde karar alınmıştır. 7/30 ölçüm (%23), 2 mg/dl'nin altında bulunmuştur.

*H<sub>6</sub>G<sub>3</sub>*: İkinci gebeliğinden doğan ilk çocuğundan sonra yaklaşık on yıl kadar takipsiz olan, hayvansal gıdalardan fakir bir diyetle beslenen hasta, yeniden gebelik planladığı için 16.06.2011 tarihinde başvurmuştur. Fenilalaninden kısıtlı diyet başlanan hasta, bu gebelik boyunca konsepsiyon öncesi ve sonrasında poliklinikte takip edilememiş, ikamet etmekte olduğu Batman ilinden hastanemize kan örnekleri göndermiştir. Hastanın son adet tarihi olan 09.01.2012'nin dört hafta öncesinden doğuma kadar ölçülmüş olan KFD'leri Şekil 4.5'te sunulmuştur. Bu gebelik dönemi boyunca 20 (ortalama 14,2 günde bir) KFD ölçümü yapılmış olup bu ölçümlerin ortalaması  $6,29 \pm 3,34$  mg/dl bulunmuştur.



**Şekil 4.5. *H<sub>6</sub>G<sub>3</sub>* gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri.** Sekizinci haftada 13,56 mg/dl'ye yükselen KFD, 17. haftaya kadar 6 mg/dl'nin üzerinde seyretmiştir.

Oligohidramniyoz gelişmesi nedeniyle 36 hafta üç günlükken sezaryen ile 24.09.2012 tarihinde doğurtulan erkek bebeğin vücut ağırlığı 2500 g (10.-50. persentil) ölçülmüş, ancak doğumdaki baş çevresi öğrenilememiştir. Bebeğin doğumdan sonra çekilen EKO'su normal bulunmuş olup 19 aylıkken annesi ile telefonda görüşüldüğünde, yaklaşık 1 yaşında yürümeye ve konuşmaya başladığı, dengeli yürümekte olduğu, kalem kullanarak kağıda karalama yapabildiği, 5-6 sözcüğü bilinçli kullanabildiği, gelişiminin yaşları ile uyumlu olduğu, vücut ağırlığının 11 kg (10.-25. persentil), boyunun 90 cm (> 97. persentil), boya göre ideal ağırlığının %83'ünde, baş çevresinin 46 cm (25.-50. persentil) olduğu öğrenilmiştir.



Fotoğrafında burun kökü genişliği, uzun filtrum, epikantus, hafif hipertelorizm, lateral yerleşimli kaş çizgileri izlenmiştir.

#### 4.1.7. Hasta 7 (H<sub>7</sub>)

1968 doğumlu hasta, MFKÜ'lü çocuk sahibi olduktan sonra 26 yaşında tanı almıştır. Tanı anında KFD 17,6 mg/dl bulunmuş, herhangi bir tedavi almayan hastanın izleminde daha yüksek başka bir değer ölçülmemiştir. İlkokul mezunu olup çalışmayan hastanın 2014 yılında WAIS ile yapılan değerlendirilmesinde ZB puanı 58, hafif derecede zihinsel engellilik ile uyumlu, KFD 12,15 mg/dl bulunmuştur. PAH geni dizi analizi, hastanın c.722G>A (p.Arg241His) / c.728G>A (p.Arg243Gln) mutasyonları açısından birleşik heterozigot olduğunu göstermiştir.

*H<sub>7</sub>G<sub>1</sub>*: Hafif-orta şiddette FKÜ tanısı henüz konmamış hastanın birinci derece kuzeni ile evliliğinden preterm eylem nedeniyle 25.05.1989 tarihinde 36 haftalık 1380 g (< 3. persentil; İUBG) doğan kız bebek, yenidoğan taraması kapsamında saptanan Guthrie testi pozitifliği nedeniyle 22 günlükken değerlendirilmiş ve KFD 28,3 mg/dl bulunarak klasik FKÜ tanısı almış, fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi başlanmıştır. Üç aylıkken bilateral gelişimsel kalça displazisi saptanarak alçıya alındığı, üç yaşına kadar metabolik kontrolünün iyi olduğu öğrenilen hastanın bu döneme kadar antropometrik ölçümlerindeki ve gelişim basamaklarındaki geriliğin, prematüritesine ve düşük doğum ağırlığına bağlandığı öğrenilmiştir. 33 aylıkken vücut ağırlığının 21 ay, boyunun 24 ay, baş çevresinin ise dokuz ay ile uyumlu olduğu dikkat çekmiş, mikrosefalisinin ve gelişme geriliğinin FKÜ ile açıklanamayacağı düşünülmesi üzerine çocuk beş yaşında iken annesinden bakılan KFD'nin 17,6 mg/dl gelmesi üzerine hastada FKÜ'ye ek olarak MFKÜ de olduğu ortaya konmuştur. Bu dönemde çekilen beyin MRG'sinde retrotrigonal beyaz cevherde FKÜ'ye bağlı olduğu düşünülen demiyelinizasyon ve dismiyelinizasyon alanlarının yanı sıra korpus kallozum ince bulunmuştur. Kardiyovasküler sistem muayenesi normal olan hastanın EKO incelemesinde de konjenital kalp hastalığı ile uyumlu bir bulgu saptanmamıştır. ZB puanı 13 ve 14 yaşlarında Stanford-Binet Zeka Ölçeği ile 40, 19 yaşında WAIS ile 35-40 ölçülmüş, orta derecede zihinsel engellilik

ile uyumlu bulunmuştur. Hasta 2014 yılında 25 yaşında iken yeniden değerlendirildiğinde baş çevresi 51 cm (< 3. persentil; mikrosefalik) bulundu. Alnı ve ağzı geniş, burun kökü basık izlenmiştir. *PAH* genotipi c.728G>A (p.Arg243Gln) / c.728G>A (p.Arg243Gln) (homozigot) olarak saptanmıştır.

#### 4.1.8. Hasta 8 (H<sub>8</sub>)

1970 doğumlu hasta, MFKÜ'lü çocuk sahibi olduktan sonra 22 yaşında tanı almıştır. Tanı anında KFD 14,1 mg/dl, kayıtlarında rastlanan en yüksek KFD ise 16,4 mg/dl bulunmuştur. İlkokul mezunu olan hastaya tanı aldığı dönemde WAIS uygulanmaya çalışılmış, fakat eğitim düzeyi ve yetiştirme koşulları nedeniyle test uygulanamamış; ancak testin bazı bileşenlerinden yapılan sorgulama ve klinik görüşme ile zekasının normal sınırlara olduğu düşünülmüştür. 1993'te RFLP ile yapılan *PAH* geni analizinde c.1066-11G>A mutasyonu heterozigot bulunmuş; diğer allelde c.1066-11G>A ve c.782G>A (p.Arg261Gln) mutasyonlarına rastlanmamıştır. Hasta sonrasında başka bir merkezde takip olmaya başlamıştır. Bu tez çalışması kapsamında hastaya ve ailesine ulaşılamamış olup bilgiler hasta dosyasından ve ailenin olgu bildiriminden (91) alınmıştır.

*H<sub>8</sub>G<sub>1</sub>*: Hafif-orta FKÜ olduğu o dönemde bilinmeyen hasta ile birinci derece kuzeninin evliliğinden 15.07.1992 tarihinde 40 haftalık spontan vajinal yolla 3240 gram ağırlığında (10.-50. persentil) ve 50 cm boyunda (10.-50. persentil) doğan kız bebek, dört günlükken yenidoğan taraması amacıyla alınan kanında Guthrie testi pozitifliği nedeniyle 57 günlükken değerlendirilmiştir. Muayenesinde bilateral pes equinovarus nedeniyle alçılı olduğundan boyu ve vücut ağırlığı uygun koşullarda ölçülememiş; baş çevresi 33,4 cm (< 3. persentil; mikrosefalik) bulunmuştur. Kardiyovasküler sistem muayenesi, yenidoğan refleksleri, baş kontrolü ve çevreye ilgisi normal olan bebekte dismorfik yüz bulgusu saptanmamıştır. Kan fenilalanin düzeyi 15,1 mg/dl bulunarak fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi başlanan bebeğin mikrosefalisi nedeniyle annesinden bakılan KFD'nin 14,1 mg/dl ölçülmesi üzerine hastada MFKÜ de olduğu anlaşılmıştır. *PAH* genotipi c.1066-11G>A / c.1066-

11G>A (homozigot) bulunmuştur. Bebeğin 6 aylıkken pnömoni nedeniyle eksitus olduğu öğrenilmiştir.

Hastanın başka gebeliği olup olmadığı hakkında bilgi edinilememiştir.

#### 4.1.9. Hasta 9 (H<sub>9</sub>)

Annesi ile babası hala-dayı çocukları olan 1985 doğumlu hasta 7 yaşında iken FKÜ tanısı almış ve hastaya 15 yaşına kadar fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi uygulanmıştır. 15 yaşından sonra takipsiz olan hasta bu dönemde tedaviyi de sonlandırmıştır. Özgeçmişi ile ilgili kayıtlardan ve kendisinden ek bilgi edinilemeyen hasta 28 yaşında iken, ikinci çocuğunun yenidoğan taramasında fenilalanin yüksekliği nedeniyle 2014 yılında başvurmuştur. Ortaokul mezunu olduğu ve çalışmadığı, özel eğitim almamış olduğu öğrenilen ve herhangi bir tedavi uygulamayan hasta ile eşi, daha önce de tedavisiz bir gebelikten çocuk sahibi olmalarına ve ilk gebeliği sırasında başka bir merkezde KFD ölçümü yapılmış olmasına rağmen MFKÜ hakkında bilgi sahibi olmadıklarını belirtmişlerdir. Hastanın KFD'si 28,81 mg/dl olarak ölçülmüş WAIS uygulandığında ZB puanı 61, hafif derece zihinsel engellilik ile uyumlu, KFD 26,92 mg/dl bulunmuştur. PAH genotiplendirmesi çalışması sürmektedir.

*H<sub>9</sub>G<sub>1</sub>*: Tedavi altında olmayan 24 yaşındaki FKÜ hastası anneden 11.11.2009 tarihinde, miadında 2200 g ağırlığında (< 3. persentil; İUBG) doğan kız bebek; mikrosefali, gelişim basamaklarında gerilik ve epilepsi nedeniyle başka bir merkezde takip edilmekte iken 2014 yılında 4 yaş 4 aylıkken yeniden değerlendirilmiştir. Antiepileptik ilaç kullanan çocuğun klinik nöbet öyküsü olmadığı, elektroensefalografisinde diken-dalga deşarjları olması nedeniyle tedavi başlandığı, beyin MRG'sinin normal olduğu öğrenilmiştir. Vücut ağırlığı 14,6 kg (10.-25. persentil), boyu 92 cm (< 3. persentil), baş çevresi 46,5 cm (< 3. persentil) olup antropometrik ölçümleri boy kısalığı ve mikrosefali ile uyumlu bulunmuştur. Alın geniş, gözleri derin yerleşimli ve küçük, hafif mikrognatik izlenen hastanın diğer sistem muayeneleri doğal olarak bulunmuştur. İki ayak üzerinde zıplayabilen, ancak

iki sözcükten uzun cümle kuramayan hastanın EKO'su normal bulunmuştur. Stanford-Binet Zeka Ölçeği uygulandığında ZB puanı 71, sınır zeka ile uyumlu bulunmuştur.

*H<sub>9</sub>G<sub>2</sub>*: Hasta, ikinci gebeliği öncesinde ve sırasında da herhangi bir tedavi almamıştır. Kan fenilalanin düzeyi yalnızca doğumdan iki gün sonra ölçülmüş ve 18,85 mg/dl bulunmuştur. Hasta 28 yaşında iken, 04.02.2014 tarihinde 39 hafta beş günlük olarak doğan kız bebeğin doğum ağırlığı 2290 g (< 3. persentil; İUBG) olup İUBG ve beslenme güçlüğü nedeniyle doğumdan sonra başka bir merkezde yaklaşık bir hafta kadar hastanede izlenmiştir. Bu süreçte beyin MRG normal, intrauterin enfeksiyonlar yönünden bakılan herpes virus, sitomegalovirus, toksoplazma ve rubella serolojileri negatif bulunmuştur. Yenidoğan tarama programı kapsamında dört ve 17 günlükken topuk kanından bakılan KFD'lerin sırasıyla 2,1 ve 2,3 mg/dl bulunması nedeniyle 34 günlükken ailesi tarafından merkezimize getirilen bebeğin KFD'si 1,72 mg/dl bulunmuş ve hiperfenilalaninemi düşünülmemiştir. Muayenesinde vücut ağırlığı 3140 g (3.-10. persentil), boyu 48 cm (< 3. persentil), baş çevresi 32,5 cm (< 3. persentil; mikrosefalik) saptanmış; burun kökü geniş, filtrumu uzun, mikrognatik; diğer sistem muayeneleri doğal bulunmuştur. EKO'sunda yapısal kardiyak anomali izlenmeyip, yalnızca patent foramen ovale saptanmıştır. Doğumdan sonra izlendiği merkezde intrauterin enfeksiyondan şüphelenilmiş olması nedeniyle yapılan göz muayenesinde her iki gözde lens hafif yoğun görünümlü, iris atrofik, koroid damarları ince bulunmuştur. Üç aylık olduğunda merkezimizde yeniden değerlendirilen bebeğin antropometrik ölçümlerinin persentil aralıklarında değişiklik gözlenmemiştir. Gelişimi Denver II ile değerlendirilip normal bulunmuştur. Ancak bir uyarı maddesinin olması ve benzer rahatsızlığı olan ablasının gelişim basamaklarının geri olması nedeniyle gelişme geriliği açısından izleme alınmıştır.

#### **4.1.10. Hasta 10 (H<sub>10</sub>)**

Annesi ile babası arasında akrabalık olmayan 1989 doğumlu hasta, yenidoğan taramasında Guthrie testinin pozitif gelmesi üzerine 11 günlükken değerlendirilmiş, KFD 34 mg/dl bulunarak FKÜ tanısı konmuş ve fenilalaninden kısıtlı diyet

başlanmıştır. Kayıtlara göre, daha yüksek bir KFD ölçülmemiştir. Hayatının ilk yılı dahil olmak üzere erken ve geç çocukluk dönemlerinde KFD'leri sıklıkla 10 mg/dl'nin, bazen 20 mg/dl'nin üzerinde bulunmuştur. 1993 yılında dört yaşında iken yapılan nöropsikometrik değerlendirmesinde ZB puanı 51, hafif derecede zihinsel engellilik ile uyumlu bulunmuş, 1994'te beş yaşında iken çekilen beyin MRG'de fenilketonüri ile uyumlu olarak, retrotrigonal kesimde daha belirgin olmak üzere periventriküler beyaz cevherde demiyelinizasyon ve dismiyelinizasyon alanları izlenmiştir. 15 yaşına kadar takiplerine düzenli olarak gelen, ortaokulu bitiren, sonrasında çalışmayan hasta 18 yaşında iken diyeti bırakmıştır.

2014 yılında yeniden değerlendirilen hastaya nöropsikometrik inceleme yapılamamıştır. PAH geni dizi analizi sonucunda hasta, c.165delT (p.Phe55Leufs\*6) / c.1066-11G>A mutasyonları açısından birleşik heterozigot bulunmuştur.

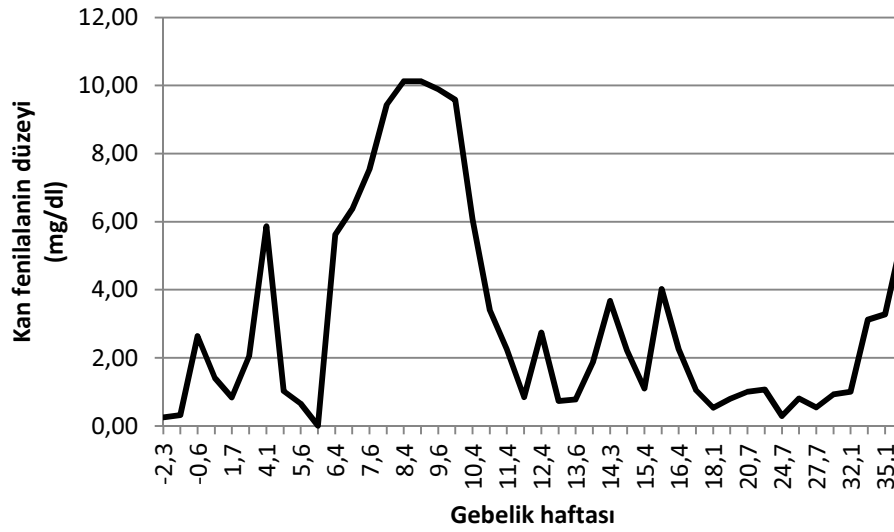
*H<sub>10</sub>G<sub>1</sub>*: Düzenli takip edilmeyen hastanın, 2008 yılında, 19 yaşında gebe kaldığı sırada hayvansal gıdalardan fakir bir diyet ile beslenmekte olduğu öğrenilmiştir. İlk trimesterde başvurduğunda KFD'nin 14,54 mg/dl bulunması üzerine gebelik sonlandırılmış, MFKÜ konusunda bilgi verilmiştir.

*H<sub>10</sub>G<sub>2</sub>*: Diyet uygulamazken plansız bir şekilde gebe kalan hastanın KFD'si 27 mg/dl bulunmuş ve gebelik sonlandırılmıştır.

*H<sub>10</sub>G<sub>3</sub>*: Hasta 2012 yılında gebelik planladığı için başvurmuştur. Son adet tarihi olan 08.04.2012'de yaklaşık üç aydır diyet tedavisi almakta olan hastanın iki aydır KFD'leri 6 mg/dl'nin altında seyretmiş olup hastanın bu gebelik dönemine ait KFD izlemi Şekil 4.6'da sunulmuştur. Son adet tarihinin dört hafta öncesinden doğuma kadar geçen sürede 44 (ortalama 6,6 günde bir) KFD ölçümü yapıldığı görülmüş, bu ölçümlerin ortalaması  $3,08 \pm 3,09$  mg/dl olarak hesaplanmıştır.

Gebeliğin ikinci trimesterinde yapılan fetal EKO'su normal olan 25 yaşındaki hasta, 26.12.2012'de doğum yapmıştır. 37 hafta üç günlük olarak 2300 g ağırlığında (< 3. persentil; İUBG) doğan kız bebeğin doğumdaki baş çevresi kayıtlarda bulunamamıştır. 15 aylıkken yeniden değerlendirilen çocuğun vücut ağırlığı 10 kg (25.-50. persentil), boyu 81 cm (90. persentil), baş çevresi 45,5 cm (10. persentil), fizik muayenesi normal bulunmuştur. Denver II uygulandığında ince ve kaba motor gelişimi normal olmasına rağmen kişisel-sosyal ve dil alanlarında geçemediği

maddeler nedeniyle anormal olarak, gelişme geriliği lehine sonuçlanmıştır. Bu alanlarda gelişimi destekleyici öneriler verildiğinde ailesi, çocuğun gelişimi için gerekli bu uyarıların sağlanması gerektiğini bilmediğini belirtmiştir. Koopere olmaması nedeniyle çocuğa Bayley III uygulanamadığından standart bir bilişsel değerlendirme yapılamamıştır. 16 aylıkken yapılan AGTE'ye göre genel gelişimi 14-15 ay ile uyumlu bulunmuştur. Testi uygulayan uzman psikolog tarafından hastanın şüpheli sonuçlarının uyarı eksikliğine bağlı olabileceği, zihinsel engelinin muhtemelen olmadığı, zekasının donuk-normal olabileceği düşünülmüştür.



**Şekil 4.6. H<sub>10</sub>G<sub>3</sub> gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri.** Konsepsiyon öncesi dönemde metabolik kontrol sağlanmış olsa da gebeliğin 8.-11. haftaları arası KFD 6 mg/dl'nin üzerinde ölçülmüştür. 23/44 (%52) ölçüm 2 mg/dl'nin altında bulunmuştur.

#### 4.1.11. Hasta 11 (H<sub>11</sub>)

Annesi ile babası amca çocukları olan 1975 doğumlu hasta, kardeşinde FKÜ olması nedeniyle 10 günlükken değerlendirilmiş ve FKÜ tanısı konarak fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisine başlamıştır. Altı yaşına kadar takiplerine gelmiş ve diyet tedavisine devam etmiş, sonrasında izleminden çıkmıştır. İlkokul mezunu olan hasta herhangi bir işte çalışmamıştır. Tanı anındaki KFD'si bulunamayan hastanın kayda geçmiş en yüksek KFD'sinin 36 mg/dl olduğu görülmüştür. Hasta 2014

yılında yeniden değerlendirilmiş, ancak bakıma muhtaç çocuğu olduğu için nöropsikometrik değerlendirme için görüşme yapılamamıştır. *PAH* geni dizi analizi devam etmektedir.

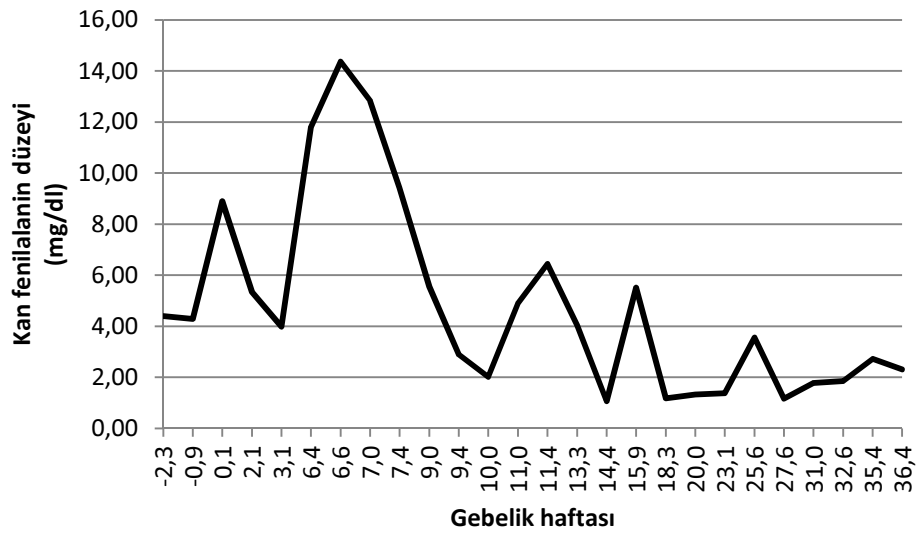
*H<sub>11</sub>G<sub>1</sub>*: Maternal FKÜ riskleri konusunda bilgi sahibi olmayan, takip altında olmayan, tedavi almayan hasta 26 yaşında iken, 28.02.2001'de çocuk sahibi olmuştur. Term doğan erkek bebek 2100 g ağırlığında (< 3. persentil; İUBG) olup baş çevresi 30 cm (< 3. persentil; mikrosefalik) ölçülmüştür. Sekundum tip atrial septal defekti ve pulmoner outlet yakınında VSD olan çocuğun VSD'si transkateter yöntemle kapatılmıştır. 2012 yılında 11 yaşında iken yapılan nöropsikometrik değerlendirmesinde ZB puanı 40-45, orta derece zihinsel engellilik ile uyumlu bulunmuştur. 2014 yılında 13 yaşında iken yeniden değerlendirilen çocuğun özel eğitim almakta olduğu, yalnızca birkaç sözcük söyleyebildiği öğrenilmiştir. Vücut ağırlığı 39 kg (10.-25. persentil), boyu 140 cm (< 3. persentil; boy kısalığı), baş çevresi 39 cm (< 3. persentil; mikrosefalik) ölçülmüş, sinofris, büyük kulaklar, aşağı eğimli palpebral fissürler izlenmiş, ikinci derece sistolik üfürüm duyulmuştur. Geniş tabanlı yürüyen, konuşamayan çocuğun üst ekstremitelerde hafif (4/5) kuvvet kaybı izlenmiştir.

*H<sub>11</sub>G<sub>2</sub>*: İlk gebeliğinden sonra MFKÜ konusunda bilgi edinen hastanın 2011 yılında 36 yaşında iken plansız bir gebeliği olmuş, KFD'sinin 36 mg/dl bulunması üzerine gebelik sonlandırılmıştır.

*H<sub>11</sub>G<sub>3</sub>*: Hasta 2011 yılında gebelik planladığı için başvurmuştur. Diyete başladıktan üç ay sonra metabolik kontrol sağlanmış ve bundan yaklaşık on hafta sonra gebe kalmıştır. Son adet tarihi 06.05.2012 olan hastanın bu tarihin dört hafta öncesinden doğuma kadarki gebelik dönemine ait KFD'leri Şekil 4.7'de sunulmuştur. Bu süreçte 26 kez (ortalama 11,4 günde bir) KFD ölçümü yapılmış olup bu ölçümlerin ortalaması  $4,81 \pm 3,77$  mg/dl bulunmuştur.

29.01.2013 tarihinde 38 hafta iki günlük olarak 2350 g ağırlığında (3.-10. persentil; hafif İUBG), 32 cm baş çevresi (3.-10. persentil) ile doğan kız bebeğin doğum sonrası ilk muayenesinde herhangi bir başka anormal bulguya rastlanmamıştır. Doğum sonrası 12. saatinde hırıltısı başlayan bebeğin sonrasında ağzından ve burnundan mekonyum ile boyalı sıvı gelmiş; oksijen saturasyonu

düşmeye, retraksiyonları gelişmeye başlamıştır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınan bebeğin incelemelerinde proksimal atrezi – distal fistül tipinde özefagus atrezisi ve trakeoözefageal fistül (ÖA + TÖF) saptanması üzerine bir günlükken ameliyat edilmiştir. Muayenesi ve EKO'sunda yapısal konjenital kalp hastalığı düşündürecek bir bulguya rastlanmamıştır. Taburcu olduktan sonra gelişimi normal olan çocuk 2014 yılında 14 aylıkken yeniden değerlendirilmiştir. 11-12 aylıkken yürümeye başladığı, anne-baba diyebildiği öğrenilmiştir. Vücut ağırlığı 9100 g (10.-25. persentil), boyu 75 cm (25.-50. persentil), baş çevresi 46 cm (10.-25. persentil) ölçülen hastanın ameliyatına ait skar dışında fizik muayenesi ve Denver II Türkiye Standardizasyonu ile değerlendirildiğinde gelişimi normal bulunmuştur.



**Şekil 4.7. H<sub>11</sub>G<sub>3</sub> gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri.** Gebeliğin 7.-8. haftalarını içeren yedi günlük bir dönemde KFD'si 9-15 mg/dl aralığına yükselen hastanın sonrasındaki KFD'leri, 12. haftada ölçülen tek bir 6,44 mg/dl değeri hariç 6 mg/dl'nin altında seyretmiştir. Ölçülen değerlerin 7/26'sı (%27) 2 mg/dl'nin altında bulunmuştur.

#### 4.1.12. Hasta 12 (H<sub>12</sub>)

Annesi ile babası hala-dayı çocukları olan 1984 doğumlu hasta, 29 yaşında iken gebeliğinin sekizinci ayında fetal US'de mikrosefali saptanması üzerine bakılan kan fenilalanin düzeyinin yüksek bulunması sonucu FKÜ tanısı almıştır. İlkokul



mezunu olan ve çalışmayan hasta, doğum yaptıktan sonra 2014 yılında merkezimize yönlendirilmiştir. Kan fenilalanin düzeyi 26,53 mg/dl bulunan hasta WAIS ile değerlendirildiğinde ZB puanı 55, hafif derecede zihinsel engellilik ile uyumlu bulunmuştur. Hastanın *PAH* geninde c.782G>A (p.Arg261Gln) mutasyonu homozigot olarak saptanmıştır.

*H<sub>12</sub>G<sub>1</sub>*: Gebeliğin sekizinci ayında fetusun mikrosefalisinin fark edilmesi üzerine hasta başka bir merkezde FKÜ tanısı almış, ancak gebeliğin sonuna kadar herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. 28.01.2014 tarihinde 38 hafta dört günlük gebelik sonunda 3000 g ağırlığında (10.-50. persentil), 48 cm boyunda (10.-50. persentil) ve baş çevresi 31 cm (3. persentil) olan kız bebek, sezaryen ile doğmuştur. 44 günlükken merkezimizde değerlendirilen bebeğin muayenesinde mikrosefali ve ikinci derece sistolik üfürüm dışında bir bulguya rastlanmamış; EKO'sunda yapısal kardiyak anomali bulgusu saptanmamış, patent foramen ovale izlenmiştir. 3,5 aylıkken yeniden değerlendirilen bebeğin vücut ağırlığı 5600 g (25.-50. persentil), boyu 57 cm (3.-10. persentil), baş çevresi 36 cm (< 3. persentil) ölçülmüş, mikrosefali bulunmuş, dismorfik yüz bulgusu saptanmamış, üfürümünün kaybolduğu gözlenmiştir. Denver II ile değerlendirildiğinde gelişimi yaşatları ile uyumlu bulunmuş, ancak MFKÜ'den etkilenmiş olduğu düşünüldüğü için izleme alınmıştır.

#### 4.1.13. Hasta 13 (H<sub>13</sub>)

Annesi ile babası arasında akrabalık olmayan 1983 doğumlu hasta, yedi aylıkken başını tutamama, oturamama yakınmaları nedeniyle değerlendirildiğinde bakılan KFD 35 mg/dl bulunmuş ve FKÜ tanısı konarak fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi başlanmıştır. Beş yaşında iken Stanford-Binet Zeka Ölçeği ile değerlendirildiğinde ZB puanı 41, orta derecede zihinsel engellilik ile uyumlu bulunmuş olup yedi yaşında WISC-R uygulandığında ZB puanı 65, hafif derecede zihinsel engellilik düzeyinde hesaplanmıştır. Yedi yaşında özel eğitime başlamış, sonrasında eve gelen özel bir öğretmen ile eğitimine devam etmiştir. On yaşında çekilen beyin MRG'sinde peritrigonal beyaz cevherde FKÜ ile uyumlu hiperintens alanlar izlenmiştir. Ortaokul mezunu olan hasta, annesinin yakın ilgisi sayesinde tanı

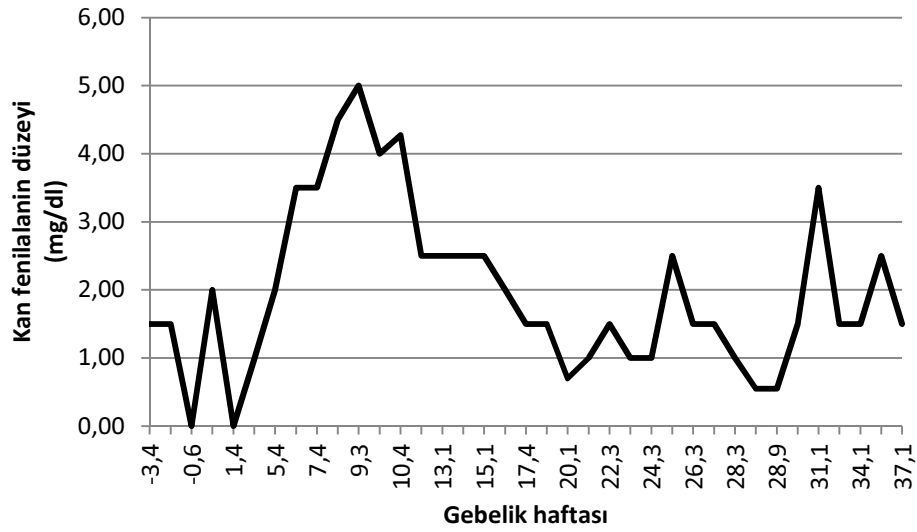
kondüğundan beri takiplerine düzenli olarak devam etmiş ve diyet tedavisine ara vermemiştir.

Hasta 2014 yılında yeniden değerlendirilmiştir. Trikotillomani ve zaman zaman agresif davranışlarının olduğu, diyetine uymadığı, bir psikiyatri uzmanı tarafından incelenmesinin planlandığı öğrenilmiştir. Kan fenilalanin düzeyi 18,91 mg/dl, WAIS ile hesaplanan ZB puanı 40, orta derecede zihinsel engellilik ile uyumlu bulunmuştur. *PAH* geni dizi analizinde genotipi c.168+5G>C (IVS2+5G>C) / c.727C>T (p.Arg243Ter) birleşik heterozigot olarak saptanmıştır.

*H<sub>13</sub>G<sub>1</sub>*: Hasta gebelik planladığı için başvurduğunda zaten diyet yapmakta olup KFD'si 13,97 mg/dl ölçülmüştür. Son adet tarihinden yaklaşık beş ay önce gebeliğe yönelik diyet tedavisi başlanan ve dört ay önce metabolik kontrol sağlanan hastanın, son adet tarihi olan 09.11.2008'in dört hafta öncesinden doğuma kadarki gebelik dönemi boyunca ölçülen KFD'leri Şekil 4.8'de sunulmuştur. Hasta bu süreçte merkezimize üç kez kontrole gelmiş, bu dönemlerde serumdan kantitatif fenilalanin ölçümü yapılmış, ancak diğer ölçümler için hastanın Guthrie kağıdına alarak posta ile gönderdiği kan örnekleri kullanılmıştır. Toplam 37 (ortalama 7,9 günde bir) KFD ölçümü yapılmış olup bu ölçümlerin ortalaması  $1,94 \pm 1,25$  mg/dl bulunmuştur.

Bu gebelikten 37 hafta altı günlük olarak 3080 g ağırlığında (10.-50. persentil), 49 cm boyunda (50. persentil), 33 cm baş çevresi (10.-50. persentil) ile doğan kız bebeğin gebeliğin 20. haftasında çekilen fetal EKO'su normal bulunmuştur. Annesinin mental durumu nedeniyle daha çok anneannesinin ve babasının baktığı çocuğun gelişim basamaklarının yaşlıları ile uyumlu olduğu öğrenilmiştir.

2014 yılında dört yaş dokuz aylıkken yeniden değerlendirilen çocuğun vücut ağırlığı 22,6 kg (90.-97. persentil), boyu 115,5 cm (90.-97. persentil), baş çevresi 52 cm (50.-98. persentil) olarak normal sınırlarda ölçülmüştür. Fizik muayenesinde dismorfik yüz görünümü, konjenital kalp hastalığı bulgusu ya da gelişim geriliği izlenmemiştir. Stanford-Binet Zeka Ölçeği ile değerlendirilen ZB puanı 109 bulunmuştur (normal zeka).



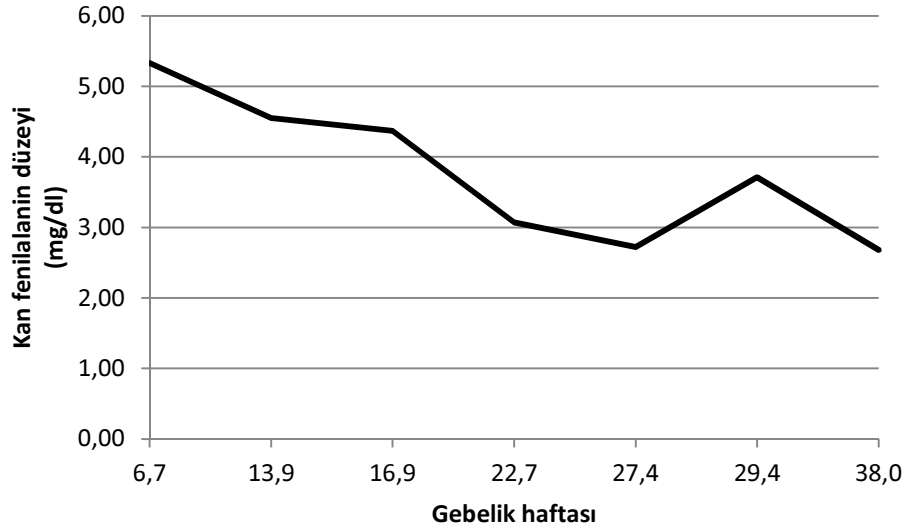
**Şekil 4.8. H<sub>13</sub>G<sub>1</sub> gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri.** Gebelik süreci boyunca hastanın 6 mg/dl'yi aşan KFD'si olmamıştır. 21/37 ölçüm (%57) 2 mg/dl'nin altında bulunmuştur.

#### 4.1.14. Hasta 14 (H<sub>14</sub>)

Annesi ile babası aynı köyden olup aralarında derecesi bilinmeyen uzak akrabalık olan 1985 doğumlu hasta, yenidoğan taraması kapsamında Guthrie testinin pozitif bulunması üzerine 11 günlükken değerlendirilmiş, KFD 8 mg/dl bulunarak takibe alınmış ve anne sütü ile beslenmeye devam edilmiştir. Bir aylıkken KFD'si 15 mg/dl'ye kadar yükselen hastada hafif-orta şiddette FKÜ düşünülerek fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi başlanmıştır. Fenilalanin yükleme testi yapıldığında KFD en çok 19 mg/dl'ye kadar yükselmiş, daha yüksek bir KFD sonrasında da ölçülmemiş, BH<sub>4</sub> yükleme testinde yanıtız bulunmuştur. Yedi yaşında iken WISC-R uygulandığında ZB puanı 90, normal zeka kategorisinde bulunmuştur. 11 yaşında çekilen beyin MRG normal sınırlarda olup FKÜ'ye bağlı etkilenme ile uyumlu herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Metabolik kontrolü istikrarlı şekilde iyi seyreden hasta takiplerine de gelmeye devam etmiş, 18 yaşında iken hekim önerisiyle serbest diyete geçmiştir. Lise mezunu olan hasta herhangi bir işte çalışmamaktadır. 2014 yılında yeniden değerlendirilen hastanın nöropsikometrik incelemesi, gebe olması nedeniyle

tekrarlanamamıştır. *PAH* geni dizi analizinde c.1208C>T (p.Ala403V) mutasyonu heterozigot bulunmuş olup diğer alleldeki mutasyon aranmaya devam edilmektedir.

*H<sub>14</sub>G<sub>1</sub>*: Gebelikten iki yıl önce geldiği son kontrolünde serbest diyeteye devam etmesi önerilmiş olan hasta, son adet tarihi olan 09.01.2010'a göre gebeliğinin 7. haftasında iken başvurmuştur. Kan fenilalanin düzeyi 4,03 mg/dl bulunup gebelik nedeniyle protein kısıtlamasına gidilmiştir. Maternal FKÜ konusunda bilgi sahibi olan hastaya riskler konusunda yeniden danışmanlık verilmiştir. Hastanın gebelik dönemi boyunca ölçülen KFD'leri Şekil 4.9'da sunulmuştur. İlki gebeliğin yedinci haftasında olmak üzere toplam yedi (ortalama 32 günde bir) KFD ölçümü yapılmış olup bu ölçümlerin ortalaması  $3,78 \pm 1,02$  mg/dl bulunmuştur.



**Şekil 4.9.** *H<sub>14</sub>G<sub>1</sub>* gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri. Hastanın tüm KFD ölçümleri 2-6 mg/dl arasında bulunmuştur.

Hasta 04.10.2010 tarihinde 25 yaşında iken 37 hafta altı günlük gebelik sonucunda 2920 g ağırlığında (10.-50. persentil) bir kız çocuk sahibi olmuştur. Bebeğin kardiyolojik incelemeleri normal bulunmuş, baş çevresi öğrenilememiş, gelişimi yaşlıları ile uyumlu seyretmiştir. Çocuk 2014 yılında üç yaş altı aylıkken yeniden değerlendirilmiş, vücut ağırlığı 14,6 kg (25.-50. persentil), boyu 98 cm (50.-75. persentil), baş çevresi 48,5 cm (2.-50. persentil) ölçülmüştür. Fizik muayenesi ve Denver II ile değerlendirilen gelişimi normal bulunmuştur.

#### 4.1.15. Hasta 15 (H<sub>15</sub>)

Annesi ile babası arasında akrabalık olmayan 1975 doğumlu hasta, dördüncü çocuğunda mikrosefali olması nedeniyle 37 yaşında iken bakılan KFD'sinin 6,07 mg/dl bulunması üzerine hafif HFA tanısı almıştır. 2014 yılında değerlendirilen hastanın daha yüksek ölçülen bir KFD'si olmamış, hastaya herhangi bir tedavi başlanmamıştır. Lise mezunu olduğu, çalışmadığı, teyzesinin oğlu ile evlendiği ve dört çocuğu olduğu öğrenilmiştir. *PAH* geni dizi analizi sonucunda c.722G>A (p.Arg241His) / c.1208C>T (p.Ala403Val) mutasyonları açısından birleşik heterozigot olduğu görülmüştür. WAIS uygulandığında ZB puanı 104 bulunmuştur.

*H<sub>15</sub>G<sub>1</sub>*: Hasta 23 yaşında iken zamanında, normal ağırlıkta doğduğu öğrenilen erkek çocuk 14 yaş yedi aylıkken değerlendirilmiş, herhangi bir tıbbi rahatsızlığı olmadığı öğrenilmiştir. Baş çevresi 55 cm (50.-98. persentil), fizik muayenesi normal bulunmuştur. KFD'si 4,38 mg/dl ölçülen çocuğa hafif HFA tanısı konmuş, tedavi önerilmemiştir. WISC-R ile değerlendirilen ZB puanı 102 bulunmuştur (normal zeka).

*H<sub>15</sub>G<sub>2</sub>*: Hasta 25 yaşında iken zamanında, normal ağırlıkta doğduğu öğrenilen kız çocuk 12 yaş yedi aylıkken değerlendirilmiş, herhangi bir tıbbi rahatsızlığı olmadığı öğrenilmiştir. Baş çevresi 54,5 cm (50.-98. persentil), fizik muayenesi ve KFD'si normal bulunmuştur. WISC-R uygulanarak ZB puanı 99 hesaplanmıştır (normal zeka).

*H<sub>15</sub>G<sub>3</sub>*: Hasta 36 yaşında iken zamanında, normal ağırlıkta doğduğu öğrenilen kız çocuk iki yaş iki aylıkken değerlendirilmiş, baş çevresi 48,5 cm (25.-50. persentil), fizik muayenesi, KFD'si ve Denver II ile değerlendirilen gelişimi normal bulunmuştur.

*H<sub>15</sub>G<sub>4</sub>*: Hasta 37 yaşında iken 08.02.2013 tarihinde 40 haftalık gebelik sonucunda 3330 g (10.-50. persentil) ağırlığında doğan kız bebek, yenidoğan taramasında KFD'sinin yüksek bulunması nedeniyle 13 günlükken başvurmuş ve KFD'si 2,40 mg/dl bulunarak hafif HFA tanısı ile tedavisiz izleme alınmıştır. 3,5 aylıkken yeniden değerlendirildiğinde vücut ağırlığı 6070 g (50.-75. persentil), boyu 61 cm (50.-75. persentil), baş çevresi 38 cm (< 3. persentil; mikrosefalik)

bulunmuştur. Annesinin KFD'sinin 6,07 mg/dl bulunması üzerine hafif HFA'ya ek olarak maternal hafif HFA (MHFA) tanısı da almıştır. Bilateral kırıklı Simian çizgisi, yüksek damak, epikantus, hipertelorizm, burun kökü genişliği ve hafif trunkal hipotonisite saptanan bebeğin incelemelerinde görsel uyarılmış potansiyelleri (VEP) ve elektroretinografisinde (ERG) bilateral gecikmiş cevaplar izlenmiştir. Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BAEP) incelenirken yanıt alınamaması üzerine yapılan otomatize işitsel beyin sapı cevabı (AABR) testinde bilateral normal yanıtlar elde edilmiştir. Göz muayenesi ve kardiyolojik incelemesi normal bulunmuştur. Dokuz ve 13 aylıkken Denver II testi ile yapılan gelişimsel değerlendirmesinde şüpheli sonuç elde edilmiştir.

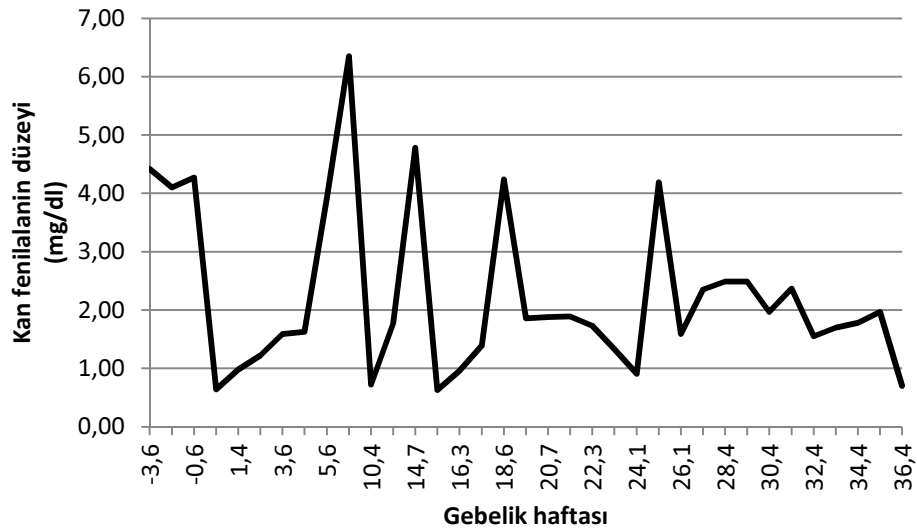
Çocuk, 14 aylıkken yeniden değerlendirilmiş, vücut ağırlığı 8050 g (< 3. persentil), boyu 73,5 cm (10.-25. persentil), baş çevresi 44 cm (yaşına göre < 3. persentil, boyuna göre 3.-10. persentil, vücut ağırlığına göre 25. persentil) ölçülmüştür. *PAH* geni dizi analizi sonucunda, annesine benzer biçimde c.722G>A (p.Arg241His) / c.1208C>T (p.Ala403Val) mutasyonları açısından birleşik heterozigot olduğu görülmüştür. Bayley III gelişim testinin bilişsel alt ölçeğine göre bilişsel gelişimi 15 ay ile uyumlu, normal; AGTE'ye göre genel gelişimi 12 ay ile uyumlu bulunmuştur.

#### 4.1.16. Hasta 16 (H<sub>16</sub>)

Annesi ile babası teyze çocukları olan, 1980 Almanya doğumlu hasta, üç günlükken tarama programı çerçevesinde bakılan KFD'sinin 27 mg/dl (ölçülmüş en yüksek değeri) bulunması üzerine FKÜ tanısı almış ve yedi yaşına kadar fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisine devam etmiş, ardından takipten çıkmıştır. Lise mezunu olan hasta, sonrasında birkaç yıl satış elemanı olarak çalışmış, evlenince işi bırakmıştır. 2003 yılında gebelik planladığı için merkezimize başvuran hastanın RFLP yöntemi ile yapılan *PAH* geni analizi sonucu c.782G>A (p.Arg261Gln) / c.782G>A (p.Arg261Gln) (homozigot) bulunmuştur. 2014 yılında 34 yaşında iken yeniden değerlendirilen hastaya WAIS uygulandığında ZB puanı 86 (düşük-normal), eş zamanlı KFD'si 24,97 mg/dl bulunmuştur.

*H<sub>16</sub>G<sub>1</sub>*: Maternal FKÜ'nün riskleri konusunda bilgi sahibi olmayan hasta, gebeliğin 20. haftasında halsizlik, bitkinlik yakınmalarının FKÜ ile ilişkili olabileceği endişesi ile merkezimize başvurmuş, hastaya MFKÜ ile ilgili bilgi ve danışmanlık verilmiş, KFD 15 mg/dl bulununca gebelik sonlandırılmıştır.

*H<sub>16</sub>G<sub>2</sub>*: 23 yaşında iken gebelik planladığı için merkezimize başvuran hastaya fenilalanininden kısıtlı diyet, gebe kalmasından yaklaşık dokuz ay önce, 12.05.2003 tarihinde başlanmış, son adet tarihinden (14.02.2004) yaklaşık yedi ay önce metabolik kontrol sağlanmıştır. Hastanın gebelik dönemi boyunca ölçülen KFD'leri Şekil 4.10'da sunulmuştur. Hastaya bu dönemde 35 kez (ortalama 8,5 günde bir) KFD ölçümü yapılmış, ölçümlerin ortalaması  $2,24 \pm 1,40$  mg/dl bulunmuştur.



**Şekil 4.10. H<sub>16</sub>G<sub>2</sub> gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri.** Hastanın metabolik kontrolü konsepsiyon öncesinden itibaren sağlanmıştır. 22/35 (%63) değer 2 mg/dl'nin altında ölçülmüştür.

Prenatal takip sırasında fetusun baş çevresi 14 hafta iki günlükken 96 mm (45. persentil), 23 hafta üç günlükken 190 mm (8. persentil) ölçülmüş, fetal EKO normal bulunmuştur. Doğum, 38 hafta iki günlükken, yeni gelişen oligohidramniyoz nedeniyle sezaryen ile 12.11.2004 tarihinde gerçekleşmiştir. Cinsiyeti kız olan bebeğin doğum ağırlığı 2600 g (3.-10. persentil; hafif İUBG ile uyumlu) ölçülmüştür. Sekiz aylıkken ilk sözcüklerini söylemeye, on aylıkken yürümeye başlayan bebeğin gelişiminin yaşlıları ile uyumlu olduğu, 2014 yılında dokuz yaş altı aylıkken yeniden

değerlendirildiğinde çocuğun ilköğretim dördüncü sınıfa gitmekte olup derslerinin başarılı olduğu, bilinen bir hastalığı olmadığı, boy kısalığı nedeniyle bir endokrinolog takibinde olup ailevi ya da konstitüsyonel boy kısalığı öntanları ile izlendiği öğrenilmiştir. Vücut ağırlığı 17,8 kg (< 3. persentil), boyu 115 cm (< 3. persentil), baş çevresi 50,5 cm (2.-50. persentil) ölçülmüş, boyuna göre ideal ağırlığının %89'unda, sistem muayeneleri normal, WISC-R uygulandığında hastanın ZB puanı 114 (parlak normal) bulunmuştur.

#### 4.1.17. Hasta 17 (H<sub>17</sub>)

Annesi ile babası arasında akrabalık olmayan, 1974 Almanya doğumlu hasta, yenidoğan taraması ile dört günlükken tanı almış ve 14 yaşına kadar fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisine devam etmiş, 17 yaşından sonra takipten çıkmıştır. Hasta liseyi Almanya'da bitirmiş, devletin yerleştirdiği bahçıvanlık, aşçılık gibi çeşitli işlerde çalışmıştır. 20 yaşında Türkiye'ye taşınan ve 21 yaşında evlenen hasta 26 yaşında bölümümüzün takibine girmiş ve 2014 yılında 40 yaşında iken yeniden değerlendirilmiştir. Anksiyete, uykusuzluk nedeniyle antipsikotik ilaç tedavileri almakta olduğu öğrenilmiştir. Kayıtlardaki en yüksek KFD'sinin 40 mg/dl olduğu görülmüş, WAIS ile yapılan incelemesinde ZB puanı 65, hafif derecede zihinsel engellekle uyumlu, eş zamanlı KFD'si 27,35 mg/dl bulunmuştur. PAH geni dizi analizi ile genotipi c.781C>T (p.Arg261Ter) / c.1066-11G>A mutasyonları için birleşik heterozigot bulunmuştur.

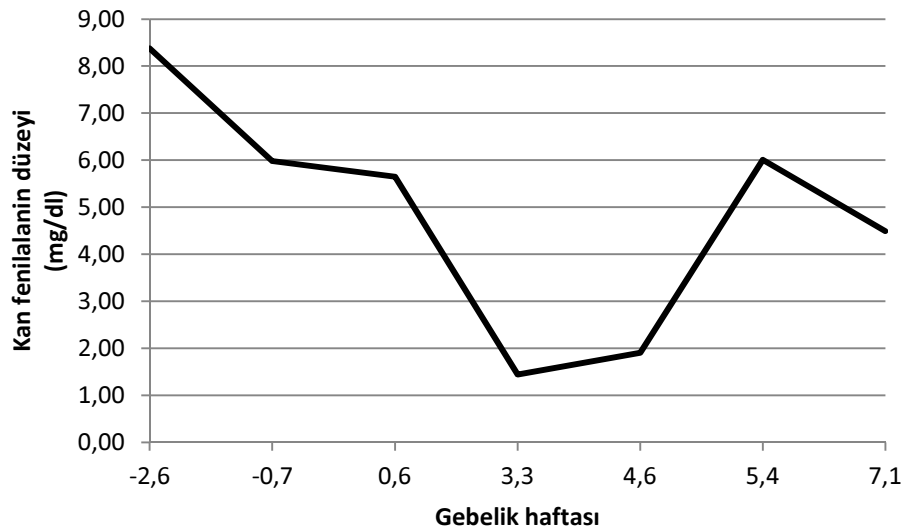
*H<sub>17</sub>G<sub>1</sub>*: Öncesinde tedaviyi bırakıp takipten çıkmış olduğu, MFKÜ riskleri hakkında bilgi sahibi olmadığı öğrenilen hasta, Almanya'da 14.01.1997 tarihinde, 22 yaşında iken 36 haftalık bir gebelik sonucunda sezaryen ile 2700 g ağırlığında (10.-50. persentil), baş çevresi 31 cm (10. persentil) olan bir kız bebek doğurmuştur. Bebeğin yapılan kardiyolojik incelemeleri normal bulunmuştur. Gelişimi yaşitlarına göre geri olan çocuk özel eğitim almış, 3,5 yaşına kadar yürüyememiştir. 14 yaşında yapılan nöropsikometrik değerlendirmesinde ZB puanınının 35-45 olması nedeniyle orta derecede zihinsel engelli bulunduğu öğrenilmiştir. Çocuk 2014 yılında 17 yaş dört aylıkken yeniden değerlendirildiğinde vücut ağırlığı 71,4 kg (75.-90. persentil),



boyu 152 cm (3.-10. persentil), boyuna göre ideal ağırlığının %170'inde, baş çevresi 50 cm (< 2. persentil) ölçülmüş, muayenesinde dismorfik yüz ya da konjenital kalp hastalığı bulgusu izlenmemiştir. Basit komutlara uyduğu, konuşamadığı, rahat yürüyebildiği, tüm ekstremitelerde proksimallerde daha belirgin olmak üzere hafif spastisitesinin olduğu gözlenmiştir.

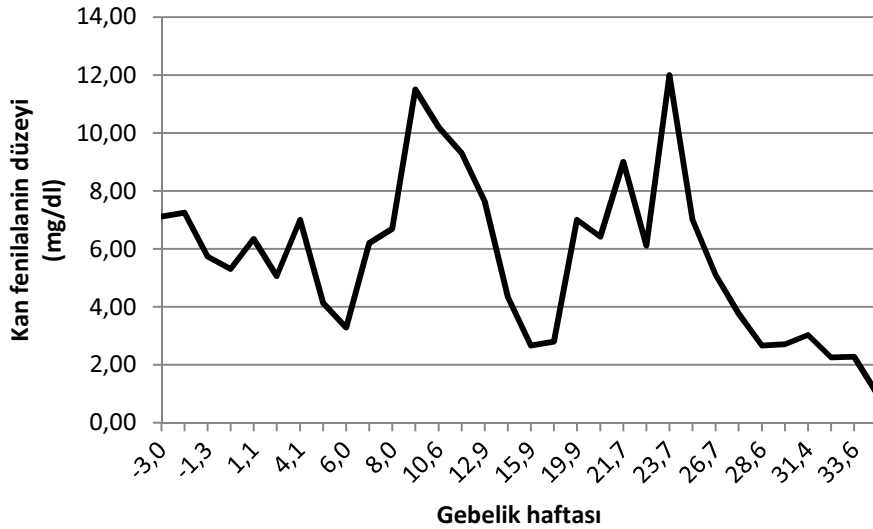
*H<sub>17</sub>G<sub>2</sub>*: Herhangi bir tedavi almaksızın 1999 yılında plansız gerçekleşen bir gebelik, yaklaşık 2,5 aylıkken spontan abortus ile sonuçlanmıştır.

*H<sub>17</sub>G<sub>3</sub>*: 2000 yılında 26 yaşında iken merkezimize çocuk sahibi olmak istediği için başvuran hastanın, kendisinin uyguladığı proteinli gıdalardan fakir diyet altında KFD'si 22,28 mg/dl bulunmuştur. Hastaya fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi başlanmış, ancak hastanın KFD'lerinin hedef aralıkta istenen süre kalması sağlanamadan hasta son adet tarihi 27.02.2001 olacak şekilde gebe kalmış, tedaviye devam edilmiş, gebelik 24.04.2001'de sekiz hafta dört günlükken spontan abortus ile sonuçlanmıştır. Son adet tarihinin dört hafta öncesinden gebeliğin sonlanmasına kadarki dönemde yedi kez (ortalama 12,5 günde bir) KFD ölçümü yapılmış, bu ölçümlerin ortalaması  $4,84 \pm 2,46$  mg/dl bulunmuştur. Bu gebeliğe ait KFD'ler, Şekil 4.11'de sunulmuştur.



**Şekil 4.11. *H<sub>17</sub>G<sub>3</sub>* gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri.** Hastanın metabolik kontrolü prekonsepsiyonel dönemde sağlanmıştır. Gebelik ilk trimesterde spontan abortus ile sonuçlanmıştır.

*H<sub>17</sub>G<sub>4</sub>*: Hasta 2004 yılında, 30 yaşında iken gebelik planladığı için yeniden başvurmuş ve KFD 28,95 mg/dl bulunarak fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi başlanmıştır. Tedaviye son adet tarihinden (24.02.2005) yaklaşık beş ay önce başlanmıştır. Hastanın bu gebelik dönemine ait KFD'leri Şekil 4.12'de sunulmuştur. Hastaya bu dönemde 32 kez (ortalama 9,2 günde bir) KFD ölçümü yapılmış ve bu ölçümlerin ortalaması  $5,72 \pm 2,76$  mg/dl bulunmuştur.



**Şekil 4.12. H<sub>17</sub>G<sub>4</sub> gebelik dönemine ait kan fenilalanin düzeyleri.** Hastanın KFD'si son adet tarihinden önce 6 mg/dl'nin altına inmiş, izleyen süreçte önce 8.-13. haftalar, sonra 20.-24. haftalar arasında metabolik kontrol bozulmuş, 27. haftaya dek sağlanamamıştır. 1/32 (%3) ölçüm 2 mg/dl'nin altında bulunmuştur.

21.11.2005 tarihinde, hasta 31 yaşında iken, 38 hafta beş günlük gebelik sonucunda sezaryen ile 3200 g ağırlığında (10.-50. persentil), baş çevresi 35 cm (50.-90. persentil) olan kız bebek doğmuştur. Hasta 2014 yılında sekiz yaş altı aylıkken yeniden değerlendirildiğinde bebeklik döneminde çekilen EKO'sunun normal olduğu, ilk sözcüklerini sekiz aylıkken söylemeye, iki yaşında iken iki kelimelik cümleler kurmaya başladığı, 12-14 aylıkken yürüdüğü, bilinen herhangi bir sağlık sorunu olmadığı, ilkökul üçüncü sınıfa gittiği ve ders başarısının iyi olduğu öğrenilmiştir. Vücut ağırlığı 28 kg (50.-75. persentil), boyu 130 cm (25.-50. persentil), baş çevresi 51,5 cm (2.-50. persentil), fizik muayenesi normal, WISC-R uygulanarak hesaplanan ZB puanı 98 (normal) bulunmuştur.

## 4.2. Hastaların Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 17 kadın hastanın özellikleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir. Doğum tarihleri 1968-1988 arasında olan hastaların tanı aldıkları yaş üç gün - 37 yaş arasında idi. Bir hasta (%5,8) hafif HFA, dört hasta (%23,5) hafif-orta FKÜ, 12 hasta (%70,5) klasik FKÜ (16 hasta FKÜ) olarak sınıflandırıldı. ZB puanı bilinen 12 hastanın ZB puanı ortalaması  $68 \pm 17$  idi. 17 hastanın toplam 41 gebeliği mevcuttu.

Hastalardan takiplerine gebe kalıncaya dek devam eden dört hastanın hepsinin ilk gebeliklerinden önce MFKÜ’nün riskleri hakkında bilgi sahibi olduğu ve ilk gebeliklerinin tedavi altında gerçekleşmiş olduğu görüldü. Bu hastalardan H<sub>13</sub>’ün takip ve tedavisini kendisi değil, annesi üstlendiği için hastanın MFKÜ hakkında bilgi sahibi olma durumunun kendi bilişsel yetileri ile ilişkili olmadığı düşünüldü. FKÜ’lü diğer 12 hastanın ise takipten çıktıktan sonra gerçekleşen ilk gebeliklerinde tedavi almamış oldukları saptandı. İlk gebelikleri kendi iradeleri ile tedavi altında gerçekleşen üç hastanın ZB puanı ortalaması 88,6 olup diğer 12 hastadan ZB puanı bilinen sekiz hastanın ortalama ZB puanı olan 63,8’den istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ( $p = 0,024$ ).

## 4.3. Tedavi Almayan Gebelikler

41 gebelikten 29’u (%70,1) herhangi bir takip ya da tedavi olmaksızın gerçekleşip sonlanmış. Bu 29 gebelikten abortus, tıbbi terminasyon ve canlı doğum ile sonuçlananların sayıları ve yüzdeleri Tablo 4.2’de verilmiştir. Tedavisiz süren 29 gebelikten 13 canlı doğum gerçekleşmiş olup çocuklarda saptanan bulguların sayıları ve canlı doğumlar içindeki sıklıkları (yüzde olarak) da Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tedavisiz sürüp canlı doğumla sonuçlanan gebelikler ile bu gebeliklerden doğan çocukların özellikleri daha ayrıntılı olarak Tablo 4.3’te belirtilmiştir. Annesi klasik FKÜ ya da hafif-orta FKÜ olup gebelikte tedavi almamış dokuz çocuğun hepsinde mikrosefali mevcut olup mikrosefali; bu gebeliklerden olan canlı doğumlarda en sık görülen bulgu olarak saptanmıştır. Bu dokuz çocuğun altısında (%67) zihinsel engellilik ya da gelişme geriliği de mevcuttur. Gelişme geriliği

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri.

Hasta	Doğum yılı	Tanı yaşı	En yüksek KFD (mg/dl)	Hastalık sınıfı	PAH genotipi	Takibi bırakma yaşı	Zeka bölümü	İlk gebelik öncesi MFKÜ hakkında bilgisi	İlk gebelikte takip
H <sub>1</sub>	1987	6 ay	34	Klasik FKÜ	? / ?	6 yaş	55	Yok	Yok
H <sub>2</sub>	1981	35 gün	45	Klasik FKÜ	c.1066-11G>A / c.1066-11G>A	Takipli	88	Var	Var
H <sub>3</sub>	1988	3 ay	30*	H-o FKÜ*	p.Leu48Ser / p.Leu48Ser	Takipli	88	Var	Var
H <sub>4</sub>	1985	7 gün	28	Klasik FKÜ	p.Val388Met / p.Val388Met	23 yaş	79	Yok	Yok
H <sub>5</sub>	1983	29 gün	30	Klasik FKÜ	p.Leu48Ser / p.Phe55Leufs*6	18 yaş	90	Yok	Yok
H <sub>6</sub>	1980	3 gün	36	Klasik FKÜ	c.1066-11G>A / p.Val388Met	17 yaş	?	Yok	Yok
H <sub>7</sub>	1968	26 yaş	18	H-o FKÜ	p.Arg241His / p.Arg243Gln	Takipsiz	58	Yok	Yok
H <sub>8</sub>	1970	22 yaş	16	H-o FKÜ	c.1066-11G>A / ?	Takipsiz	?	Yok	Yok
H <sub>9</sub>	1985	7 yaş	29	Klasik FKÜ	? / ?	15 yaş	61	Yok	Yok
H <sub>10</sub>	1989	11 gün	34	Klasik FKÜ	p.Phe55Leufs*6 / c.1066-11G>A	15 yaş	51	Yok	Yok
H <sub>11</sub>	1975	10 gün	36	Klasik FKÜ	? / ?	6 yaş	?	Yok	Yok
H <sub>12</sub>	1984	29 yaş	27	Klasik FKÜ	p.Arg261Gln / p.Arg261Gln	Takipsiz	55	Yok	Yok
H <sub>13</sub>	1983	7 ay	35	Klasik FKÜ	c.168+5G>C / p.Arg243Ter	Takipli	40	Var	Var
H <sub>14</sub>	1985	11 gün	19	H-o FKÜ	p.Ala403Val / ?	Takipli	90	Var	Var
H <sub>15</sub>	1975	37 yaş	6	Hafif HFA	p.Arg241His / p.Ala403Val	Takipsiz	104	Yok	Yok
H <sub>16</sub>	1980	3 gün	27	Klasik FKÜ	p.Arg261Gln / p.Arg261Gln	7 yaş	86	Yok	Yok
H <sub>17</sub>	1974	4 gün	40	Klasik FKÜ	p.Arg261Ter / c.1066-11G>A	17 yaş	65	Yok	Yok

\*Kliniği ve fenilalanin toleransı nedeniyle hafif-orta FKÜ olarak sınıflandırılmıştır. ?: Bilinmiyor. H-o FKÜ: Hafif-orta FKÜ

**Tablo 4.2. Gebelik sürecindeki metabolik duruma göre gebelik sonuçlarının ve canlı doğumlardaki bulguların dağılımı.** Gebelik sonuçlarının toplam gebelik sayılarına, çocuklarda izlenen bulguların toplam canlı doğum sayılarına oranları yüzde olarak parantez içlerinde belirtilmiştir.

GEBELİKTEKİ METABOLİK DURUM	Gebelik sonuçları					Canlı doğumlar								
	Abortus	Terminasyon	Parsiyel mol	Canlı doğum	TOPLAM	Prematür	İUBG	Mikro-sefali	KKH	Z. E. / gelişme geriliği	Dismorfik yüz	Diğer	TOPLAM	
<b>Tedavisiz FKÜ ve HFA</b>	6 (21)	10 (34)	0 (0)	<b>13 (45)</b>	<b>29</b>	3 (23)	5 (38)	10 (77)	2 (15)	6 (46)	7 (54)	4 (31)*	<b>13</b>	
<b>Tedavisiz FKÜ</b>	6 (24)	10 (40)	0 (0)	<b>9 (36)</b>	<b>25</b>	3 (33)	5 (56)	9 (100)	2 (22)	6 (67)	6 (67)	4 (44)*	<b>9</b>	
<b>Tedavi altında FKÜ</b>	1 (8)	0 (0)	1 (8)	<b>10 (83)</b>	<b>12</b>	2 (20)	4 (40)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	1 (10)	1 (10)†	<b>10</b>	
Metabolik kontrolün sağlandığı dönem	Prekons.	1 (20)	0 (0)	1 (20)	<b>3 (60)</b>	<b>5</b>	0 (0)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>3</b>	
	0-8. hafta	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>0</b>	
	9-16. hafta	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>5 (100)</b>	<b>5</b>	1 (20)	3 (60)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	1 (20)†	<b>5</b>
	≥ 17. hafta	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>2 (100)</b>	<b>2</b>	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	<b>2</b>
<b>TOPLAM</b>	7 (17)	10 (24)	1 (2)	<b>23 (56)</b>	<b>41</b>	5 (22)	9 (39)	10 (43)	2 (9)	7 (30)	8 (35)	5 (22)	<b>23</b>	

\* Renal agenezi, inguinal herni, gelişimsel kalça displazisi, pes equinovarus ya da anormal göz bulguları izlenen olgular. † Özefagus atrezisi ve trakeoözefageal fistül izlenen olgu. KKH: Konjenital kalp hastalığı. Prekons.: Prekonsepsiyonel dönem. Z.E.: Zihinsel engellilik

Tablo 4.3. Canlı doğum ile sonuçlanan, tedavi almamış gebeliklerin özellikleri ve bu gebeliklerden doğan çocuklardaki bulgular

Gebelik	Atanmış KFD (mg/dl)	Doğum yılı	Prematürite	İUBG	Mikrosefali	KKH	Z. E. / gelişme geriliği	Dismorfik yüz	Diğer anomaliler
H <sub>1</sub> G <sub>2</sub>	34	2008	Var	Yok	Var	Var	Var (ZB=39-45)	Var	İnguinal herni, renal agenezi
H <sub>5</sub> G <sub>1</sub>	26	2003	Yok	Var	Var	Yok	Var (ZB=40-49)	Var	-
H <sub>7</sub> G <sub>1</sub>	18	1989	Var	Var	Var	Yok	Var (ZB=35-40)	Var	Gelişimsel kalça displazisi*
H <sub>8</sub> G <sub>1</sub>	14	1992	Yok	Yok	Var	Yok	Yok – 6 aylık ex	Yok	Pes equinovarus*
H <sub>9</sub> G <sub>1</sub>	19	2009	Yok	Var	Var	Yok	Var (ZB=71)	Var	-
H <sub>9</sub> G <sub>2</sub>	19	2014	Yok	Var	Var	Yok	Yok – izlemde.	Var	Yoğun lens, atrofik iris, ince koroid damarlar
H <sub>11</sub> G <sub>1</sub>	36	2001	Yok	Var	Var	Var	Var (ZB=40-45)	Var	-
H <sub>12</sub> G <sub>1</sub>	27	2014	Yok	Yok	Var	Yok	Yok – izlemde.	Yok	-
H <sub>17</sub> G <sub>1</sub>	29	1997	Var	Yok	Var	Yok	Var (ZB=39-45)	Yok	-
MFKÜ TOPLAM (n=9) <sup>†</sup>			3	5	9	2	6	6	4
H <sub>15</sub> G <sub>1</sub>	6	1999	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok (ZB=102)	Yok	*
H <sub>15</sub> G <sub>2</sub>	6	2001	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok (ZB=99)	Yok	-
H <sub>15</sub> G <sub>3</sub>	6	2012	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-
H <sub>15</sub> G <sub>4</sub>	6	2013	Yok	Yok	Var	Yok	Yok – izlemde.	Var	*
MFKÜ + MHFA TOPLAM (n=13) <sup>†</sup>			3	5	10	2	6	7	4

\*Kendisinde de FKÜ ya da hafif HFA saptanan çocuklar. <sup>†</sup>MHFA'lı 4 gebelik dahil edilerek ve edilmeyerek iki farklı toplam alınmıştır. ex:

Eksitus. KKH: Konjenital kalp hastalığı. Z. E.: Zihinsel engellilik.

saptanmayan iki mikrosefalik bebek ( $H_9G_2$  ve  $H_{12}G_1$ ) henüz 3-4 aylıkken değerlendirilmiş olup gelişim takibi açısından izleme alınmış, diğer bebek ( $H_8G_1$ ) ise gelişim takibi yapılamadan altı aylıkken eksitus olmuştur. Tedavi edilmemiş MFKÜ ile doğmuş dokuz çocuk içinde İUBG, konjenital kalp hastalığı ve dismorfik yüz sırasıyla beş, iki ve altı çocukta görülmüştür. Konjenital kalp hastalıklarının yalnızca atanmış KFD'si en yüksek olan iki gebelik sonucunda görüldüğü dikkat çekmiştir ( $H_1G_2$  ve  $H_{11}G_1$ ). Hafif HFA tanısı almış olan hastanın ( $H_{15}$ ) ise dört çocuğundan üçünde MFKÜ sendromununa ilişkin herhangi bir bulgu gözlenmezken birinde ( $H_{15}G_4$ ) mikrosefali ve dismorfik yüz görünümü saptanmıştır. Rastlanan diğer anomaliler Tablo 4.3'te belirtilmiştir.

#### 4.4. Tedavi Verilen Gebelikler

41 gebelikten 12'si (%29,2) takip ve tedavi edilmiştir. Tablo 4.2'de görüldüğü gibi, sapropterin tedavisi altında parsiyel mol hidatiform saptanan bir gebelik ( $H_3G_1$ ) ve fenilalaninden kısıtlı diyet altında spontan abortus ile sonuçlanan bir gebelik ( $H_{17}G_3$ ) dışında diğer gebelikler (10/12, %83,3) canlı doğumla sonuçlanmıştır. Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi ile izlenen bu 10 gebeliğin izlemleri ve çocukların durumları ile ilgili bulgular Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Gebeliğin 14. haftasında başvuran  $H_4G_6$  gebeliği hariç diğer gebeliklerde tedaviye prekonsepsiyonel dönemde başlanmıştır. Tedaviye prekonsepsiyonel dönemde başlanıp canlı doğumla sonuçlanan bu dokuz gebeliğin üçü prekonsepsiyonel dönemde sağlanan metabolik kontrolü devam ettirebilmiş, altı gebelikte tedaviye prekonsepsiyonel dönemde başlanmasına rağmen metabolik kontrolün sağlanması ikinci trimesteri bulmuştur (Tablo 4.4).

Hafif-orta FKÜ olduğu için takiplerine daha nadir çağırılan  $H_{14}G_1$  gebeliği hariç, canlı doğum ile sonuçlanan gebeliklerde, ortalama 6,6-16,6 günde bir, haftada ortalama 0,42-1,06 kez KFD ölçümü yapılmıştır. Ölçüm sıklığı ile gebelikteki ortalama KFD arasında negatif yönde kuvvetli ( $\rho = -0,80$ ) ve anlamlı ( $p = 0,010$ ) bir korelasyon saptanmıştır. Ölçüm sıklığı ile KFD'lerin standart sapması arasında da negatif yönde bir ilişki vardır ( $\rho = -0,65$ ), ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0,057$ ).

**Tablo 4.4. Canlı doğum ile sonuçlanan, tedavi edilmiş gebeliklerin özellikleri ve bu gebeliklerden doğan çocuklardaki bulgular**

Gebelik	Doğum yılı	KFD ortalama (mg/dl)	KFD standart sapma (mg/dl)	Ölçüm sayısı	Hafta başına ortalama ölçüm sayısı	Tedavi başlama dönemi	Metabolik kontrol sağlanan dönem	2 mg/dl'nin altında ölçülen KFD oranı (%)	Prematürite	iUBG	Diğer
H <sub>2</sub> G <sub>1</sub>	2008	6,79	4,20	16	0,42	Prekons.	16. hafta	0	Var	Yok	-
H <sub>4</sub> G <sub>6</sub>	2013	3,38	3,29	26	1,00	14. hafta	16. hafta	38	Yok	Var	-
H <sub>6</sub> G <sub>2</sub>	2000	5,20	3,52	30	0,71	Prekons.	16. hafta	23	Yok	Yok	-
H <sub>6</sub> G <sub>3</sub>	2012	6,29	3,34	20	0,49	Prekons.	18. hafta	0	Var	Yok	Dismorfik yüz
H <sub>10</sub> G <sub>3</sub>	2012	3,08	3,09	44	1,06	Prekons.	11. hafta	52	Yok	Var	Gelişme geriliği
H <sub>11</sub> G <sub>3</sub>	2013	4,81	3,77	26	0,61	Prekons.	9. hafta	27	Yok	Var	ÖA + TÖF
H <sub>13</sub> G <sub>1</sub>	2009	1,94	1,25	37	0,89	Prekons.	Prekons.	57	Yok	Yok	-
H <sub>14</sub> G <sub>1</sub>	2010	3,78	1,02	7	0,03	Prekons.*	Prekons.	0	Yok	Yok	-
H <sub>16</sub> G <sub>2</sub>	2004	2,24	1,40	35	0,82	Prekons.	Prekons.	63	Yok	Var	-
H <sub>17</sub> G <sub>4</sub>	2005	5,72	2,76	32	0,76	Prekons.	27. hafta	3	Yok	Yok	-

\*Hasta gebeliğin yedinci haftasında başvurmuş olmasına rağmen öncesinde serbest diyet ile takip altında ve metabolik kontrolü sağlanmış durumda olduğu için tedaviye prekonsepsiyonel dönemde başlanmış olduğu kabul edildi. Prekons.: prekonsepsiyonel dönem



Tedavi edilmiş gebeliklerden doğan 10 çocuğun ikisinde prematürite, dördünde İUBG, birinde gelişme geriliği, birinde dismorfik yüz görünümü, birinde ÖA+TÖF saptanmıştır. Bu 10 gebeliğin hiçbirinden mikrosefalisi ya da konjenital kalp hastalığı olan bir çocuk doğmamıştır (Tablo 4.4). İki çocuğun ( $H_6G_2$  ve  $H_6G_3$ ) gelişimleri yalnızca öykü ile değerlendirilebilmiştir.

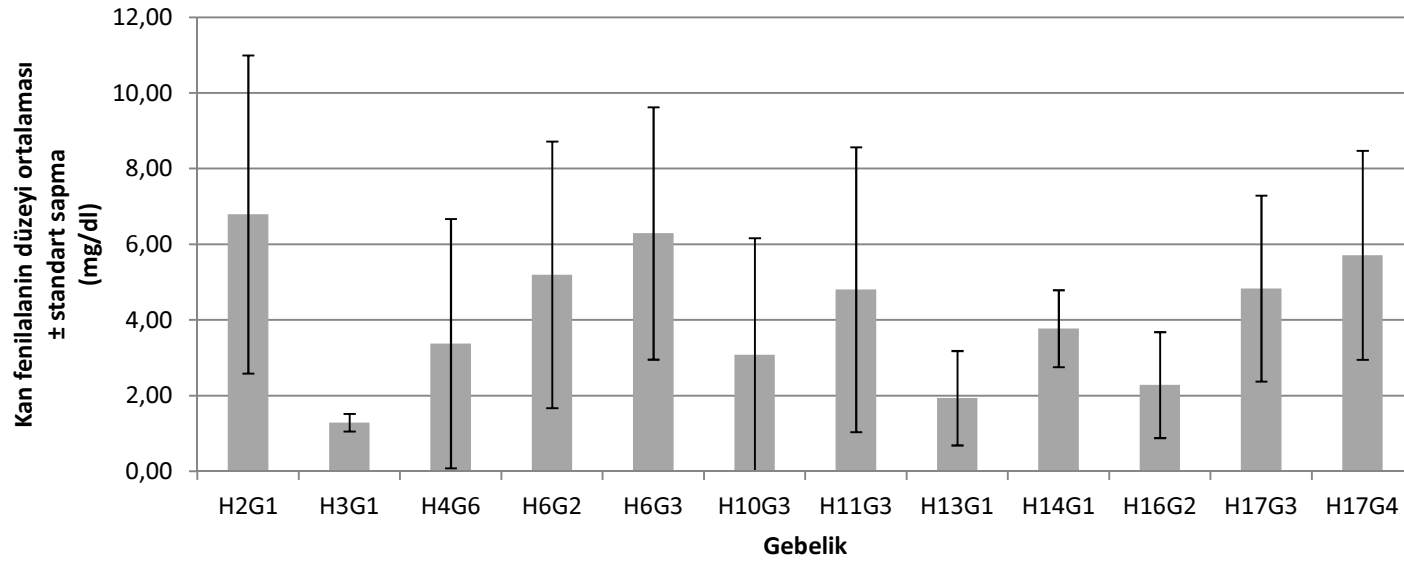
Tedavi edilmiş gebeliklerde KFD düşüklüğü ile İUBG riski arasındaki ilişki incelenmiştir. İUBG ile sonuçlanan dört gebelik ile İUBG izlenmeyen altı gebeliğin KFD ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,067$ ). Ancak, ROC eğrisi çizildiğinde, gebelik boyunca 2 mg/dl'nin altında ölçülen KFD değeri oranı %23'ü geçince İUBG riskinin arttığı görülmüştür.

Tedavi edilmiş 12 gebeliğin izlemlerinde ölçülmüş olan KFD'lerin ortalama ve standart sapma değerleri Şekil 4.13'te sunulmuştur.

#### **4.5. Gebeliğinde Tedavi Uygulanan ve Uygulanmayan Fenilketonürlü Annelerden Doğan Çocukların Durumlarının Karşılaştırılması**

Çalışma kapsamına alınan 41 gebelikten 4'ü hafif HFA'lı bir anneye, 37'si FKÜ'lü annelere aittir. Bu 37 gebeliğin 19'u canlı doğumla sonuçlanmış olup 10'u tedavi altında, dokuzu takipsiz gerçekleşmiştir. Tablo 4.5'te, bu çocuklarda görülen prematürite, İUBG, konjenital kalp hastalığı, mikrosefali, dismorfik yüz ve zihinsel engellilik / gelişme geriliği bulguları karşılaştırılmıştır. Hasta sayısının yetersizliği nedeniyle istatistiksel inceleme yapılamamıştır; ancak tabloda tedavinin konjenital kalp hastalığı, mikrosefali, dismorfik yüz ve zihinsel engellilik / gelişme geriliği bulgularını belirgin ölçüde azalttığı izlenmektedir.

Tedavi edilen gebeliklerin dördünden ve tedavi edilmeyen gebeliklerin beşinden doğan çocukların ZB puanları bilinmektedir (Tablo 4.6). Annenin atanmış ya da ortalama KFD'si ile çocuğun ZB puanı arasında negatif yönde kuvvetli ( $\rho = -0,81$ ) ve anlamlı ( $p = 0,008$ ) bir korelasyon saptanmıştır.



**Şekil 4.13. Tedavi edilmiş gebelik dönemlerinin kan fenilalanin değerlerinin ortalama ve standart sapmaları.** Ortalama KFD'ler sütunlar ile gösterilmiş olup ortalamadan  $\pm$  bir standart sapma uzaklıklar çizgi ile belirtilmiştir.

**Tablo 4.5. Tedavi edilmiş ve edilmemiş fenilketonürlü gebelikler sonucu gerçekleşmiş canlı doğum sonuçlarının karşılaştırılması. Yüzdeler parantez içinde belirtilmiştir.**

	<b>Tedavi edilmemiş (%)</b>	<b>Tedavi edilmiş (%)</b>
<b>Prematürite</b>	3 (33)	2 (20)
<b>İUBG</b>	5 (56)	4 (40)
<b>KKH</b>	2 (22)	0 (0)
<b>Mikrosefali</b>	9 (100)	0 (0)
<b>Dismorfik yüz</b>	6 (67)	1 (10)
<b>Zihinsel engellilik/ gelişme geriliği</b>	6 (67)	1 (10)
<b>TOPLAM</b>	<b>9 (100)</b>	<b>10 (100)</b>

**Tablo 4.6. Çocukların zeka bölümü puanları ve fenilketonürlü annelerinin gebelikteki kan fenilalanin düzeyleri arasındaki ilişki.**

<b>Tedavi edilmemiş</b>			<b>Tedavi edilmiş</b>		
<b>Gebelik</b>	<b>Atanmış KFD</b>	<b>Çocuk ZB puanı</b>	<b>Gebelik</b>	<b>Ortalama KFD</b>	<b>Çocuk ZB puanı</b>
H <sub>1</sub> G <sub>2</sub>	34	39-45	H <sub>13</sub> G <sub>1</sub>	1,94	109
H <sub>17</sub> G <sub>1</sub>	29	39-45	H <sub>16</sub> G <sub>2</sub>	2,24	114
H <sub>5</sub> G <sub>1</sub>	26	40-49	H <sub>17</sub> G <sub>4</sub>	5,72	98
H <sub>9</sub> G <sub>1</sub>	19	71	H <sub>2</sub> G <sub>1</sub>	6,79	96
H <sub>7</sub> G <sub>1</sub>	18	35-40			

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Hastaların Özellikleri

2014 yılında yürütülen bu çalışmaya bilim dalımızda takip edilmiş fenilketonürlü ve hafif hiperfenilalaninemili kadınlardan tamamlanmış gebeliği olduğu bilinenler dahil edilmiştir. Bu kapsamda 17 hasta incelenmiş, bu hastalardan 10'unun en az bir gebeliğinin tedavi altında sürdürülmüş olduğu görülmüştür.

Hastaların tanı aldıkları yaşların ve fenotiplerinin oldukça değişken olduğu dikkat çekmiştir. 20 yaşından sonra tanı alan hastaların tümü (4 hasta; H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>15</sub>) MFKÜ bulguları taşıyan çocuk sahibi olmaları nedeniyle tanı almışlardır. Bu hastaların biri klasik FKÜ, ikisi hafif-orta FKÜ, biri hafif HFA olarak sınıflandırılmıştır. Klasik FKÜ olan hastanın (H<sub>12</sub>) zeka bölümü hafif derecede zihinsel engellilik ile uyumlu bulunmuştur. Ülkemizdeki yenidoğan taramasının başlangıcından önce doğmuş olan bu hastaların hastalık şiddetlerinin hafif olması, tanının gecikmesini açıklayabilir. Fenilketonüri tanısını MFKÜ bulguları izlenen çocuk sahibi olduktan sonra alan olgular, literatürde de yaygın olarak bildirilmiştir (105,106).

Türkiye'de yenidoğanda FKÜ taramasının en küçük çaplı haliyle 1983'te başladığı düşünüldüğünde, taramadan geçmiş olan en ileri yaşlı kadının bugün 31 yaşında olduğu, yaygınlaştırılmış ulusal taramanın ise yalnızca sekiz yıldır yürümekte olduğu dikkat çekmektedir. Bu durum, FKÜ sıklığının yüksek olduğu ülkemizde, hastalık fenotipi hafif olan ve bu nedenle tanı alamamış birçok kadının doğurganlık çağına olduğunu akla getirmekte, Türkiye için MFKÜ'nün de önemli bir sağlık sorunu olabileceğini ortaya koymaktadır.

Gebelikten önce tanısı bilinen 13 hastanın ise yalnızca üçü ilk gebeliğinden önce MFKÜ riskleri hakkında bilgi sahibi olduğunu belirtmiştir. Bu hastaların ZB puanı ortalaması, ZB puanı bilinen diğer hastalardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Buradan yola çıkılarak, tedavinin başarılı olmasının, hastanın bilişsel ve özellikle yönetici işlevlerini koruyarak MFKÜ'nün risklerinden korunma konusunda bilgili olmasına ve önlem almasına katkı sağladığı iddia edilebilir. Diğer bir deyişle, FKÜ'lü bir kız hastanın erken tanısı ve etkili tedavisi, takiplerine düzenli

devam edilmesi ve takipten çıkmadan, gebelik öncesi MFKÜ konusunda bilgilendirilmesi, sonraki nesilde MFKÜ'nün önlenmesinde rol oynayabilir. Annenin bilişsel durumunun gebelik dönemindeki tedaviye uyum açısından önemli olduğu, zeka bölümünün 85'in altına inmesiyle daha özel bakım hizmetleri gerektiği UMFKÜİÇ'de de ortaya konmuştur. Bu faktör, çocuktaki MFKÜ bulgularının gelişmesine annenin KFD'leri üzerinden etki göstermektedir (37).

Fenilketonüri tanısını önceden almış olup ilk gebeliği öncesi MFKÜ riskleri konusunda bilgi sahibi olmayan ya da HFA tanısı MFKÜ'lü çocuk sahibi oluncaya kadar bilinmeyen hasta grubunun çalışmamızda çoğunlukta (%69) olması, risk altındaki kadınları gebelikten önce saptamayı öncelikli hale getirmekte; bununla birlikte, yenidoğan taramasına ek olarak doğurganlık dönemindeki kadınların da taranması tartışması gündeme gelmektedir. Bu tarama, H<sub>8</sub>'in olgu bildirimini ile birlikte bilim dalımızca da önerilmiştir (91). Yöntemin uygulanabilirliği, maliyeti, etkinliği gibi konularda çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## 5.2. Tedavisiz Gebeliklerin Sonuçları

Tüm konsepsiyonların %70 kadarı viabilite sınırına ulaşmadan kaybedilse de klinik olarak tanınan bir gebelikte spontan abortus gerçekleşme riski %15-20 civarındadır (38,107). Çalışmamızda tedavi almayan FKÜ hastalarının gebeliklerinin %24'ü (altı gebelik) spontan abortus ile sonuçlanmış olup bu altı abortusun dördünün tek bir hastaya (H<sub>4</sub>) ait olduğu görülmüştür. Maternal FKÜ'ye ilişkin güncel bir meta analiz, tedavi almamış gebeliklerde spontan abortus riskini %20 civarında bildirmiş olup tedavinin abortus sıklığını değiştirmedini göstermiştir (42). Serimizde, tedavi almamış gebeliklerdeki abortus sıklığı, genel popülasyondan belirgin bir farklılık göstermemektedir.

Gerçekleşen 10 tıbbi terminasyon, tedavi altında olmayan FKÜ hastalarında plansız gebelik gerçekleşmesi durumunda MFKÜ riskinin yüksek olması endikasyonu ile yapılmıştır. Terminasyonların hepsinde kaçınıcı gebelik haftasında yapıldığına yönelik bilgiye ulaşılammış olsa da çoğunun ilk trimester içinde olduğu sözel olarak öğrenilmiştir. Londra Charles Dent Metabolizma Ünitesi, 12. haftadan

daha ileri gebeliklerde terminasyon önermektedir (43). Ancak, çalışmadaki hastalardan tedaviye prekonsepsiyonel dönemde başlayanların çoğunun bile metabolik kontrolü ancak ikinci trimesterde sağlayabilmeleri nedeniyle daha erken dönemde de gebeliğin sonlandırılması düşünülebilir. Ayrıca, fenilalanin embriyopatisinden etkilenmenin ne zaman başladığı konusunda da görüşler çelişkilidir. Uluslararası MFKÜ İşbirliği Çalışması'nda metabolik kontrolü konsepsiyon sonrası gebeliğin 10. haftasına kadar ve konsepsiyon öncesi dönemde sağlanan gebeliklerden doğan çocukların zeka bölümleri arasındaki farklar, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ve kontrolü 10. haftaya kadar sağlamak, konjenital kalp hastalığı riskini genel popülasyondaki prevalans düzeyine kadar indirmek için yeterli olmaktadır (37). Ancak insan embriyosunun, konsepsiyonun ikinci haftasından sekizinci haftanın sonuna kadar olan döneminin çevresel etkenlere en duyarlılığı dönem olduğu, 3.-16. haftaların merkezi sinir sisteminin, 3.-6. haftaların kalbin, 4.-8. haftaların yüz, göz ve kulağın majör anomalileri için en riskli dönemler olduğu teratolojinin iyi tanımlanmış ilkeleri arasındadır (108). Bilinen en kuvvetli teratojenlerden olan fenilalaninin de bu dönemlerde teratojenik etki gösterebileceği kaygısıyla yaygın görüş, en az bir menstrüel döngünün metabolik kontrol altında gerçekleşmesinden sonra gebeliğin gerçekleşmesi için konsepsiyon öncesi dönemde tedaviye başlanması yönündedir. Ancak gebeliğin sonlandırılmasının hangi koşullar altında düşünülmesi gerektiği konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Charles Dent Metabolizma Ünitesi'nin protokolü uyarınca terminasyon önerilmesi uygun olan ve bölümümüzce de terminasyon önerilmiş, ancak yapılmamış olan H<sub>4</sub>G<sub>6</sub> gebeliğinden İUBG ile doğan çocuk sağlıklıdır ve normal gelişmektedir.

Çalışmada tedavi alınmaksızın tamamlanan tüm FKÜ'lü gebeliklerden doğan çocuklarda mikrosefali izlenmiştir. Mikrosefalinin MFKÜ'de izlenen en yaygın konjenital anomali olduğu bilinmektedir, ancak tedavi edilmemiş gebeliklerdeki sıklığı literatürde %70 civarında bildirilmiştir (37). Serimizde bu sıklık %100 bulunmuştur. İUBG sıklığı %40 olup bildirilenlere benzer düzeydedir (43). Türkiye'de gebelerin günlük enerji, protein, kalsiyum, demir, çinko, vitamin A, vitamin B<sub>1</sub>, vitamin B<sub>2</sub> gibi besin öğelerini alımlarının önerilenden %10-40 daha düşük olduğu, gebe kadınların malnütrisyon açısından artmış risk altında olduğu

gösterilmiştir (109). Maternal FKÜ'de mikrosefali ve İUBG gelişiminde KFD'nin yanı sıra malnütrisyonla bağlı yetersiz besin ögesi ve kilo alımının da rol oynadığı bilinmektedir (60). Bu verilerden yola çıkılarak, serimizde mikrosefali sıklığının yüksek olmasına maternal malnütrisyonun da katkıda bulunduğu öne sürülebilir. Ancak bu durumda İUBG sıklığının da literatürde bildirilenden daha yüksek olması beklenebilirdi. Serimizdeki artmış mikrosefali sıklığını maternal malnütrisyon ile açıklayabilmek için maternal beslenme durumunu yakından takip eden daha geniş kapsamlı incelemelerin yapılması gerekmektedir.

Literatürde MFKÜ'nün en sık görülen bulgusu gelişim geriliği ve zihinsel engellilik olarak bildirilmektedir. Tedavisiz FKÜ'lü gebeliklerden doğup gelişme geriliği saptanmamış olan üç çocuğun son değerlendirildikleri tarihlerde 3-4 aylık olmaları nedeniyle bulgularının henüz ortaya çıkmamış olabileceği düşünüldü. Nadir istisnalar dışında mikrosefalinin hemen her zaman öğrenme güçlüğü, zihinsel engellilik gibi bilişsel işlev bozuklukları ile ilişkili olduğu göz önünde bulundurulursa (110), tedavisiz gebeliklerden doğan mikrosefalik tüm hastalarda zihinsel engellilik de gelişeceği varsayılabilir.

İki hastada konjenital kalp hastalığı belirlenmiş olup bu hastalarda görülen aort koarktasyonu, arkus aorta hipoplazisi ve ventriküler septal defekt, MFKÜ'de sıklıkla bildirilmiş olan anomaliler arasındadır. Konjenital kalp hastalığı sıklığı (%22) da literatürde bildirilmiş oranlara yakın bulunmuştur. Konjenital kalp hastalığı görülen iki olgunun, atanmış KFD değeri en yüksek olan gebeliklerden doğmuş olmaları dikkat çekicidir.

Hastalarımızın çocuklarında görülen diğer anomalilerden gelişimsel kalça displazisi, pes equinovarus ve başka ekstremitte anomalileri, renal agenezi gibi çeşitli ürogenital anomaliler ve yumuşak doku defektlerinden kaynaklanan herniler, MFKÜ'de önceden bildirilmiştir (42). Bir çocukta (H<sub>9</sub>G<sub>2</sub>) saptanmış olan yoğun lens, atrofik iris, ince koroid damarlar gibi göz bulgularının bildirimine ise rastlanmamıştır.

### 5.3. Tedavi Süreci

Canlı doğum ile sonuçlanan 10 gebeliğin dokuzunda tedaviye prekonsepsiyonel dönemde başlanmış olsa da yalnızca üçünde bu dönemde metabolik kontrol sağlanabilmiştir. Tedaviye erken başlanan hastaların kontrollerinin geç sağlanmış olması ve hasta sayısının azlığı, metabolik kontrolün sağlandığı dönem ile gebelik sonuçları arasında ilişki kurmaya olanak vermemiştir. Şekil 4.1-4.12'de görüldüğü gibi kontrolün geç sağlanmasının nedeni KFD'nin prekonsepsiyonel dönemde hedef aralığa getirilememesi değil, gebeliğin genellikle 8.-16. haftaları arasındaki bir dönemde metabolik kontrolün tekrar bozulmasıdır. Gebeliğin başlangıç dönemindeki bulantı, kusma, iştahsızlık yakınmalarının genellikle 4.-8. haftalarda başlayıp 14.-16. haftalar civarında düzelmeye başlamasının bu durumla ilişkili olduğu düşünülebilir. Bu dönem, aynı zamanda hiperemesis gravidarumun da en sık görüldüğü dönemdir. Hiperemesis gravidarum, tüm gebeliklerin %0,3-2'sinde görülmekte ve kilo kaybı, beslenme bozukluğu, sıvı-elektrolit bozukluğu, katabolizma artışına bağlı ketozis gibi nedenlerle sıklıkla hastaneye yatış gerektirmektedir. Gebe kadında akut böbrek yetmezliği, Wernicke ensefalopatisi gibi ciddi sonuçlar doğurabilen hiperemesis gravidarum, fetusta da İUBG ve düşük doğum ağırlığına yol açabilmektedir (111). Fenilketonüride kullanılan düşük proteinli ya da fenilalanin içermeyen özel ürünlerin tatları nedeniyle tüketimlerinin zor olduğu, bu güçlüğü gebelikte bulantı ve iştahsızlık yakınmalarını alevlendirdiği hastalarımızca bildirilmiştir. Fenilketonüri hastalarında hiperemesis gravidarum kadar şiddetli olmayan beslenme bozukluğu ve kusma bile katabolizmanın hızlanması nedeniyle KFD'nin yükselmesine neden olabilir (37). Metabolik kontrolün bozulma riskinin yüksek olduğu bu dönemde beslenme durumunun ve KFD'lerin daha yakın izlemi, sağlanmış olan metabolik kontrolün sürdürülmesinde önem teşkil edebilir.

Çalışma, merkezimizde takip edilen FKÜ'lü gebelerin KFD izlemlerinin, literatürde önerilenden daha seyrek aralıklarla yapılabildiğini ortaya koymuştur. Takip süreleri boyunca hastaların ortalama KFD kontrol sıklığı haftada 0,42-1,06 bulunmuş olup önerilen sıklık haftada 1-3 olarak belirtilmektedir (43,51,61). Buna bağlı olarak, Şekil 4.13'te görüldüğü gibi, gebelik süreci boyunca KFD'lerde geniş



dalgalanma izlenmektedir. Çalışmamızda, KFD kontrol sıklığı ile KFD ortalaması arasında anlamlı bir ilişki olduğu, kontrol sıklığı arttıkça KFD ortalamasının düştüğü ortaya konmuştur. Benzer şekilde, kontrol sıklaştıkça KFD standart sapması da azalmakta olduğu halde bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kan fenilalanin düzeyi kontrollerinin istenilen sıklıkta yapılamamasının nedenleri olarak hastaların çoğunlukla şehir dışında ikamet etmeleri, posta ile numune gönderilmesi ile ilişkili güçlükler, hastalık risklerine dair bilinç düzeyi, hastanın yönetici işlevlerinde bozukluk gibi etmenler öne sürülebilir. Tedaviye uyum, yönetici işlevlerin sağlam olmasını gerektirmektedir. Fenilketonürlü annenin zeka düzeyinin gebelikteki tedavi etkinliğini ve çocuğun sağlık durumunu KFD üzerinden etkilediği bilinmektedir (37). Ancak, serimizde zeka bölümü 40 bulunup orta derecede zihinsel engelli olduğu gözlenen  $H_{13}$ 'ün ortalama 7,9 günde bir KFD kontrolü yaptığı, gebelik süreci boyunca KFD ortalamasının 1,94 mg/dl olduğu ve bu süreçte KFD'sinin en fazla 5 mg/dl ölçülmesi dikkat çekicidir. Kendi zihinsel becerileri ile bu kontrolü sağlayamayacak olan hastanın tedaviye sıkı uyumunun annesinin yakın izlemi ve müdahalesi aracılığı ile olduğu, yapılan görüşmelerle öğrenilmiştir. Bu olgu, FKÜ ve MFKÜ tedavisinin başarısında sosyal desteğin ve ailesel etmenlerin de önemini vurgulamaktadır.

#### **5.4. Tedavinin Etkinliği**

Çalışmaya alınan FKÜ hastalarında gebelikte tedavi verilmesinin zihinsel engellilik ve gelişme geriliği, mikrosefali, konjenital kalp hastalığı ve dismorfik yüz görünümü sıklığını azalttığı Tablo 4.5'te görülmektedir. Ayrıca, tedavi verilmiş ve verilmemiş gebeliklerdeki KFD'lerin çocukların ZB puanı ile negatif korelasyon gösterdiği izlenmiştir (bkz. Tablo 4.6). Bu veriler, MFKÜ sendromunun önlenmesinde diyet tedavisinin yıllardır bilinen etkinliğini desteklemektedir. Tedavi edilmiş gebeliklerde mikrosefali ve konjenital kalp hastalığı izlenmemiştir.

Maternal fenilketonürlü bir hastanın ( $H_{10}G_3$ ) gelişim taraması anormal bulunarak zihinsel engellilik şüphesi üzerine standart bilişsel değerlendirme yapılmaya çalışılmış, ancak çocuğun koopere olmaması nedeniyle test uygulanamamıştır. Araştırmacıların ve değerlendirmeyi yapan uzman psikologun

çocuk ve ailesi ile görüşmeleri sonucunda, çocuğa dil ve kişisel-sosyal alanlarda gelişimini destekleyecek uyaranların sağlanmadığı kanısına varılmış ve bu yönde öneriler verilmiştir. İnce ve kaba motor becerilerinin gelişimi yaşlıları ile uyumlu bulunmuştur. Çocukta zihinsel engellilik olmadığı düşünülmüş, gelişiminin geri olması nedeniyle takibe alınmıştır. Bu gebelikte tedaviye konsepsiyon öncesi dönemde başlanmış ve KFD 6 mg/dl'nin altına indirilmiştir. Ancak sekizinci haftanın başında 6,36 mg/dl'ye çıkan KFD, dokuzuncu hafta sonunda 10,12 mg/dl'ye kadar yükselmiş ve ancak 11. hafta başında 3,40 mg/dl'ye gerilemiştir (bkz. Şekil 4.6). Gelişimsel ve nöropsikometrik değerlendirmeleri sırasında 15-16 aylık olan çocuğun izlemi, gelişim geriliğinin uyaran eksikliğine bağlı olup olmadığı konusunda yol gösterici olacaktır. Çocuğun annesinin ZB puanının 51 bulunduğu, annenin bilişsel kapasitenin çocuğun gelişimi üzerinde etkili olduğu da izlemde akılda bulundurulmalıdır. Annelerin bilişsel kapasitelerinin ve yönetici işlevlerinin sağlam olması, çocuklarının gelişimlerini de destekleyecektir.

Tedavi edilmiş gebeliklerin birinden doğan çocukta ( $H_6G_3$ ) dismorfik yüz bulguları izlenmiştir. Bu çocuk, çalışma kapsamında yeniden muayene edilip değerlendirilememiş, ancak baş çevresi ölçümünün ve gelişim basamaklarının normal olduğu öğrenilmiştir. Gebelik dönemindeki KFD'leri incelendiğinde ikinci haftada 9,24 mg/dl'ye, dördüncü haftada 7,10 mg/dl'ye yükselip hedef aralığa gerilediği, ancak 8.-17. haftalar arası, en yüksek 13,56 mg/dl olmak üzere istikrarlı bir şekilde 6 mg/dl'nin üzerinde seyrettiği görülmektedir (bkz. Şekil 4.5). Bu süreçler boyunca Batman'da ikamet etmekte olan hasta, merkezimizde görülememiş, diyet düzenlemesi, hasta ve diyetisyen arasındaki telefon görüşmeleri üzerinden yapılmıştır. Hastadan alınan bilgiye göre gelişim geriliği olmayan çocukta, MFKÜ etkilenimine bağlı olabilecek dismorfik bulguların izlenmesi nedeniyle, gelişiminin ve bilişsel durumunun standart ölçeklerle değerlendirilmesi uygun olacaktır. Aynı hastanın önceki gebeliğinde ( $H_6G_2$ ) de benzer şekilde KFD yükseklikleri olmuş (bkz. Şekil 4.3), ancak hasta hastaneye yatırılarak KFD daha hızlı kontrol altına alınmıştır (112).

Tedavi edilip canlı doğumla sonuçlanan gebeliklerin yalnızca birinden ( $H_{11}G_3$ ) majör konjenital anomalili bebek dünyaya gelmiştir. Bu bebek, yenidoğan

döneminde proksimal özefagus atrezisi ve distal trakeoözefageal fistül tanısı almış olup şimdi 14 aylıktır ve normal gelişmektedir. Annesinin tedavisi gebelik öncesinde başlamış ve gebeliğin dokuzuncu haftasında metabolik kontrol sağlanmıştır (bkz. Şekil 4.7). Bu çocuğun doğumunda vücut ağırlığı ve baş çevresi 3.-10. persentil arasında olup hafif İUBG olarak sınıflandırılmıştır. Çalışma kapsamında yeniden değerlendirildiğinde antropometrik ölçümleri 10.-25. persentiller arasında bulunmuştur. Çocuğun annesinin ( $H_{11}$ ) KFD'sinin tedavi almadığı dönemde oldukça yüksek olması (bkz. Tablo 4.1) ve kardeşinde ( $H_{11}G_1$ ) konjenital kalp hastalığı görülmesi dikkat çekicidir. Uluslararası MFKÜ İşbirliği Çalışması'nda da tedavi verilmiş olan 164 gebelikten üç çocuğun ÖA + TÖF ile doğduğu bildirilmiş, ancak olgulara ilişkin ayrıntılı bilgi sunulmamıştır (37,39). Maternal FKÜ'nün özefagus atrezisi gelişimi riskini arttıran çevresel bir faktör olduğu ortaya atılmış, ancak ispatlanamamıştır (113).

ÖA/TÖF özefagusta en sık rastlanan konjenital anomaliler olup yaklaşık her 2500-4500 canlı doğumda bir görülmektedir (114). Trakea ve özefagus, primitif sindirim kanalının proksimal bölgesi olan ön bağırsaktan (pre-enteron) köken alır. Trakea ve özefagusun ön bağırsaktan ayrışması, gestasyonun 4.-5. haftalarında başlar (115). Ayrışmanın mekanizmasına dair üç yaygın görüş bulunmaktadır: primitif ön bağırsağın ventral yüzünden trakeal divertikülün gelişmeye başlayıp kaudale doğru ilerleyerek trakeobronkal ağacı oluşturması; primitif ön bağırsakta koronal hatta bir septumun oluşarak ventralde trakea ile dorsalde özefagusu birbirinden ayırması; ya da bu iki sürecin birlikte gerçekleşmesi (114). Başlangıçta kısa olan özefagusun kalp ve akciğerlerin büyümesi ile birlikte olan uzaması, yedinci haftaya kadar devam eder. Trakeoözefageal septumun yetersiz oluşumu ve dorsale doğru ilerlemesi ÖA + TÖF'e neden olur (108).  $H_{11}G_3$  numaralı gebelikte metabolik kontrolden sapma, 7.-9. haftalar arasında gerçekleşmiştir. Ancak, Şekil 4.7'de, hastanın bu dönemden önceki son KFD ölçümünün gebeliğin dördüncü haftasında (3,98 mg/dl) yapıldığına dikkat edilmelidir. Gebeliğin 4.-7. haftaları arasındaki metabolik durum bilinmese de, bu dönemde KFD'nin 3,98'den 11,80 mg/dl'ye yükseldiği göz önünde bulundurulduğunda, fetusu tehdit edebilecek fenilalanin düzeylerine yedinci haftadan önce ulaşıldığı, fenilalanin toksisitesinin ÖA + TÖF gelişiminde rol oynamış olduğu düşünülebilir.

İntrauterin büyüme geriliği (İUBG), fetusun ve yenidoğanın gestasyonel yaş için tanımlanmış bir eşik ağırlığın altında olması anlamına gelmektedir. Ancak bu eşik değer için 3., 5. veya 10. percentil değerlerinden hangisinin kullanılacağı konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Doğum ağırlığı gestasyonel yaşa göre 10. percentilin altında olan yenidoğanlarda percentil geriledikçe perinatal mortalite ve morbiditenin arttığı gösterilmiştir (116). Hastanemizde sınır değer olarak 10. percentil kullanılmaktadır. Bu tanıma göre genel popülasyonda İUBG sıklığı %10 civarında olmalıdır. Çalışmamızdaki canlı doğumlarda İUBG tedavi almayanlarda %56, alanlarda %40 sıklığında görülmüştür. Görüldüğü gibi, tedavi alanlarda da İUBG sıklığı genel popülasyona göre yüksek bulunmuş, ölçülen KFD'lerden %23'ten fazlası 2 mg/dl'nin altında ise İUBG riskinin yükseldiği gözlenmiştir. Fenilketonüri gebeliklerin tedavisinde özellikle ikinci ve üçüncü trimesterlerde KFD'nin sıklıkla 2 mg/dl çevresinde ve altında seyretmesinin İUBG riskini artırdığı bildirilmiştir (20,63). Sağlıklı insanlarda KFD'nin 0-2 mg/dl arasında olduğu düşünüldüğünde, İUBG'ye neden olan esas faktörün fenilalanin düzeyi düşüklüğünün kendisinin değil, yetersiz doğal protein alımı olduğu savunulabilir. Çalışmamızdaki veriler, hastaların doğal protein alım miktarlarını tespit etmek için yeterli değildir, ancak izlem sıklığının yetersiz olması nedeniyle az miktarda doğal protein önerilmesi ve olumsuz sonuçlar doğuracağı endişesi ile hastaların önerilen doğal gıdalardan kaçınması, hastalardaki düşük KFD değerlerini açıklayabilecek etkenler olarak ortaya atılabilir.

Tedavi edilen 12 gebelikten biri ( $H_3G_1$ ) parsiyel mol hidatiform nedeniyle sonlandırılmıştır. Normal bir fertilizasyonda bir spermın zona pellusidayı geçmesi sonrasında oosit sitoplazmasındaki kortikal granüller içerisinde depolanmış lizozomal enzimlerin oosit dışına salınımına bağlı olarak zona reaksiyonu gerçekleşir ve bu tabaka, diğer spermıleri geçirmez hale gelir (108). Parsiyel mol hidatiform, görünürde sağlıklı olan bir ovumunun iki sperm ile fertilizasyonu (dispermi) sonucu meydana gelir ve her 1000 gebeliğin yaklaşık üçünde görülür. Bu şekilde, triploid bir zigot oluşur. Triploidi, villöz trofoblastların proliferasyonunu bozar ve anormal şekilli düzensiz villuslar, trofoblastik psödoinklüzyonlar, yer yer hidropik villuslar ve trofoblastik hiperplazi izlenir (117). Fenilketonürinin ya da FKÜ tedavisinin molar

gebelik sıklığını arttırdığına dair bir veri bulunmamaktadır. 2012 tarihli bir meta analizde tedavi edilmemiş 126 gebelikte molar gebeliğe rastlanmazken tedavi edilmiş 70 gebeliğin birinde mol gebelik saptanmıştır (42). Olgumuzda parsiyel mol hidatiformun muhtemelen FKÜ ile ya da tedavi ile ilişkili olmadığı düşünülmüştür. Hastanın (H<sub>3</sub>) konsepsiyon öncesi dönemden itibaren metabolik kontrolü sağlanmış olup KFD gebelik dönemi boyunca 1-2 mg/dl arası seyretmiştir (bkz. Şekil 4.2). Bu hastanın gebeliğinin sapropterin dihidroklorür tedavisi altında gerçekleştiği bilinmektedir. Literatür taramasında sapropterin ile mol gebelik arasında ilişki bildiren herhangi bir yayına rastlanmamıştır. Nitrik oksit konsantrasyonunun, spermelerin zona pellusidaya bağlanmasını, spermelerde ejakulasyon sonrası meydana gelen kapasitasyon reaksiyonunu etkilediği yönünde yayınlar mevcuttur. Nitrik oksit, *in vitro* koşullarda spermin zona pellusidaya bağlanmasını arttırabilir. (118,119). Tetrahydrobiopterinin sitrüllinden nitrik oksit sentezi sırasında koenzim olarak görev aldığı bilinmektedir. Farmakolojik dozlarda sapropterinin nitrik oksit sentezini arttırıp arttırmadığı yönünde veriler çelişkilidir (120,121). Tek bir olgu, sapropterin kullanımı ve parsiyel mol hidatiform arasında ilişki kurulması için yeterli olmamakla beraber, potansiyel bir patogenetik mekanizma olarak nitrik oksit sentezi artışı akılda tutulabilir.

### 5.5. Hafif Hiperfenilalaninemi ve Mikrosefali

Çalışma kapsamındaki 17 hastadan 16'sı hafif-orta ya da klasik FKÜ tanısı ile izlenirken 1 hastada (H<sub>15</sub>) hafif HFA mevcuttu. Tüm hiperfenilalaninemiler içinde hafif HFA, çeşitli ülkelerden %20-50 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (25). Buradan hareketle, hafif HFA'lı olup sonuçlanmış gebeliği olan hastaların çok daha fazla sayıda olması beklenmelidir. Ancak ülkemizdeki yenidoğan taramasının başlangıç tarihi düşünüldüğünde, asemptomatik olan bu hastalardan doğurganlık çağında olanların büyük çoğunluğunun tanı alamamış olduğu açıktır.

H<sub>15</sub> numaralı hastanın *PAH* genotipi p.Arg24His/p.Ala403Val mutasyonları için birleşik heterozigot bulunmuştur. *PAH* Lokusu Bilgi Tabanı (9) tarandığında bu iki mutasyonun birlikteliğinin bildirilmediği gözlenmiştir. p.Ala403Val mutasyonu, Slav ırkında ve Orta Avrupa'da daha sık görülen, birleşik heterozigot formda hafif

HFA ve hafif-orta FKÜ ile ilişkilendirilmiş bir mutasyondur (122). Homozigot formda bildirilmediği için genotip-fenotip ilişkisi kesinleştirilemese de BH<sub>4</sub>'e potansiyel yanıtı olduğu düşünülmüştür (123,124). p.Arg24His varyasyonu da bildirilmiş (9), ancak neden olduğu fenotip ya da enzim aktivitesi üzerindeki etkisi konusunda çalışma yapılmamıştır. Sonuç olarak, p.Arg24His/p.Ala403Val birlikteliğinin fenotipi ve gebelik üzerindeki olası etkileri konusunda çıkarım yapmak için yeterli veri mevcut değildir.

Hastanın dört çocuğundan ilk üçünün gelişimi ve baş çevresi normalken dördüncü gebeliğinden (H<sub>15</sub>G<sub>4</sub>) mikrosefalik bir bebek doğmuş, bebeğin Denver II testi ile gelişimsel değerlendirmesi art arda şüpheli bulununca Bayley III uygulanmış ve bilişsel gelişimi yaşlıları ile uyumlu bulunmuştur. Mikrosefalinin üç kardeşte ortaya çıkmayıp yalnızca son gebelikte görülmesi ve annenin KFD'sinin en fazla 6,08 mg/dl olarak ölçülmesi; mikrosefalinin etiyolojisinin maternal HFA olup olmadığını, maternal HFA ise niçin yalnızca son gebelikte mikrosefaliye yol açtığını düşündürmüştür.

Annenin KFD'si 10 mg/dl'nin altında olduğu sürece mikrosefali sıklığının artmadığı, ancak KFD ile baş çevresi arasında negatif bir ilişki olduğu, Bölüm 2.2.6'da daha ayrıntılı anlatılmıştır (80). Hafif HFA'da gebelik sonuçları ile ilgili araştırmalar sürmektedir, ancak durumun mikrosefali riskini arttırdığı konusunda yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır. H<sub>15</sub>G<sub>4</sub> olgusunda mikrosefaliyi açıklayabilecek herhangi bir intrauterin enfeksiyon bulgusu izlenmemiştir. Gebelik dönemindeki KFD ise bilinmemektedir. Ancak, olgunun, kardeşi H<sub>15</sub>G<sub>3</sub> ile arasındaki doğum aralığının yalnızca 12 ay olması dikkat çekicidir. Doğum aralığının kısa olması ile maternal ve neonatal malnütrisyon arasında yakın ilişki olduğu bilinmektedir (125,126). Doğum aralığındaki kısalık nedeniyle maternal malnütrisyon gelişmesi ve KFD'nin malnütrisyonu bağlı olarak yükselmesi, mikrosefalinin hastanın önceki gebeliklerinde görülmeyip H<sub>15</sub>G<sub>4</sub>'te ortaya çıkmasını açıklayan bir mekanizma olabilir. Bebekte mikrosefaliye ek olarak dismorfik yüz bulgularının da olması hastanın KFD'sinin gebelik dönemi boyunca, ölçülmüş en yüksek değer olan 6 mg/dl'den daha yüksek değerlere çıkmış olabileceğini, bulguların fenilalanin embriyopatisine bağlı olabileceğini desteklemektedir.

## 5.6. Tanı Almamış Maternal Hiperfenilalaninemi

Çalışma dahilindeki 17 hastanın dördünün (H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub> ve H<sub>15</sub>) (%23,5) tanısı, başta mikrosefali olmak üzere, MFKÜ bulguları izlenen çocuk sahibi olduktan sonra konmuştur. Bu durum, ülkemizde tanı almamış FKÜ ve hafif HFA hastalarının ve MFKÜ ile sonuçlanabilecek gebeliklerinin çok sayıda olabileceği yönünde uyarıcıdır. Maternal FKÜ'yü önleme amacıyla, tanı almamış ya da tanısının getirdiği gebelik riskleri konusunda bilgisi olmayan hastalara yönelik tarama yapılması konusu, Bölüm 5.1'de tartışılmıştır.

Geç tanı almış bu dört hastadan üçünün çocuklarında da FKÜ ya da hafif HFA izlenmesi dikkat çekici olup bu durum çocukların hekime getirilmelerini sağlamış, mikrosefalinin fark edilmesi ise sonraki gebeliklerdeki MFKÜ riskinin azaltılması açısından bir fırsat olarak ortaya çıkmıştır. Bir çocuk FKÜ tanısı aldığı anda anne ve babasının da FKÜ açısından incelenmesinin gerekip gerekmediği, ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilir. PAH mutasyonu taşıyıcılık prevalansı ve hafif şiddetteki mutasyonların bunlar içindeki oranına bağlı olarak, FKÜ'lü bir çocuğun anne veya babasında hafif-orta FKÜ ya da hafif HFA bulunma olasılığı değişkendir. Türkiye'de FKÜ tanısı konan bir çocuğun anne ya da babasında hafif-orta FKÜ veya hafif HFA saptanma olasılığı, bu verilere göre yaklaşık 1/74 olarak hesaplanmıştır (127). Bu nedenle, ülkemizde FKÜ tanısı alan çocukların anne ve babasının da HFA açısından incelenmesi yararlı olabilir ve sonraki gebeliklerde MFKÜ'nün önlenmesine katkıda bulunabilir.

## 5.7. Çalışmanın Gücünü Kısıtlayan Çeşitli Faktörler

Çalışma için hastalar seçilirken, bilim dalımızda takip edilen hastalardan gebe kalmış oldukları bilinen hastalar belirlenmiş, bu hastalara ve bilgilerine ulaşılmaya çalışılmıştır. Ancak bilim dalımızda takip ve tedavi olmuş hastaların önemli bir kısmının ergenlik döneminden sonra takiplerinin seyrekleştiği ya da sonlandığı göz önünde bulundurulduğunda, hastalarımız arasında gebe kalmış ve çocuk sahibi olmuş başka birçok hastanın da olduğu; bu hastaların çocuklarının fenilalanin

embriyopatisinden muhtemelen etkilenmiş oldukları düşünülebilir. Çalışmanın verileri, bu olasılık göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

Tedavi edilmiş gebeliklerin çoğundan ve tedavi edilmemiş gebeliklerin bazılarında doğan çocuklar, olanaklar ya da çocuğun yaşı ve becerileri nedeniyle standart bir bilişsel değerlendirmeden geçirilememiş, Denver II testi ile gelişim değerlendirmesi yapılabilmektedir. Bir çocuğun gelişiminin yaşları ile uyumlu olması, bilişsel işlevlerinin tamamen normal olmasını beraberinde getirmemektedir. Bilişsel değerlendirme yapmak için kullanılan zeka ölçekleri ise, FKÜ ve MFKÜ hastalarında görülebilecek yönetici işlev bozukluklarının ve davranışsal sorunların değerlendirilmesinde yetersizdir.

Hastaların önemli bir çoğunluğu çalışma kapsamında yeniden değerlendirildiğinde herhangi bir tedavi almadıkları için KFD'leri yüksek bulunmuştur. Metabolik kontrollerinin daha iyi olduğu dönemler ile karşılaştırıldığında, H<sub>2</sub> numaralı hastanın ZB puanının yedi yaşında iken 92, 33 yaşında iken 88; H<sub>13</sub> numaralı hastanın ZB puanının ise yedi yaşında iken 65, 31 yaşında iken 40 olarak hesaplandığı görülmüştür. ZB puanını saptamak amacıyla WAIS uygulandığı sırada hastanın KFD'sinin yüksek olması, dikkatini ve konsantrasyonunu bozmuş ve alacağı puanı olumsuz yönde etkilemiş olabilir.

Hasta sayısının az olması nedeniyle, tedavi edilmiş ve edilmemiş gebeliklerden doğan çocuklardaki bulguların sıklıklarını istatistiksel yöntemlerle karşılaştırmak mümkün olmamıştır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda takip edilmiş olan fenilketonüriye ya da hafif hiperfenilalaninemili hastaların özellikleri, gebelikleri ve çocukları incelenmiştir. 17 hastanın toplam 41 gebeliğinin 12'sinde tedavi verildiği, 29'unda ise verilmediği saptanmıştır. Bu seri, şimdiye dek Türkiye'den bildirilmiş en geniş MFKÜ ve gebelikte tedavi verilmiş FKÜ serisidir.

Tedavi almamış gebeliklerden altısının abortus, 10'unun tıbbi terminasyon, 13'ünün canlı doğum ile sonuçlandığı görülmüş; canlı doğumların 10'unda mikrosefali, altısında zihinsel engellilik ya da gelişme geriliği, ikisinde konjenital kalp hastalığı, yedisinde dismorfik yüz görünümü, beşinde İUBG saptanmış, dördünde çeşitli başka anomaliler de izlenmiştir. Bu bulguların çoğu MFKÜ ile ilişkili olduğu bilinen anormallikler olup bir olguda iris, lens ve koroid tabakada anormal bulgular saptanmış, bu göz bulgularının daha önce MFKÜ ile ilişkilendirilmemiş anormallikler olduğu düşünülmüştür.

11 gebelikte fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi uygulanmıştır. Bir gebelikte spontan abortus gerçekleşmiştir. Tedavi altında gerçekleşmiş 10 canlı doğumun hiçbirinde konjenital kalp hastalığı ya da mikrosefali saptanmamıştır. Bir çocuk gelişme geriliği nedeniyle izleme alınırken bir çocukta dismorfik yüz görünümü, bir çocukta da özefagus atrezisi ve trakeoözefageal fistül (ÖA + TÖF) saptanmıştır. Bu olgudaki ÖA + TÖF gelişiminin FKÜ ile ilişkisiz, tesadüfi olabileceği gibi, metabolik kontrolün embriyonel dönemde bozulmasından da kaynaklanabileceği tartışılmıştır. Tedavi, literatürde de gösterilmiş olduğu gibi, olumsuz sonuçlar üzerinde anlamlı ölçüde etkili olmuştur. Bir gebelikte sapropterin dihidroklorür tedavisi verilmiş, ancak parsiyel mol hidatiform nedeniyle gebelik sonlandırılmıştır.

Dört hastanın tanısının mikrosefali çocuk sahibi olduktan sonra konabildiği, bu hastalardan üçünün çocuklarında da HFA izlendiği dikkat çekmiştir. Hafif HFA'lı bir hastanın dört gebeliğinden birinden doğan çocukta mikrosefali saptanmış, kısa doğum aralığına bağlı maternal malnütrisyonun bu hastanın gebeliğinde kan fenilalanin düzeyini yükseltmiş olabileceği düşünülmüştür.

### Öneriler

Bu çalışmanın verilerinden yola çıkılarak hiperfenilalaninemili hastaların gebeliklerinin izleminin iyileştirilmesine yönelik çeşitli önerilerde bulunulmuştur:

- Hekimler, ebe ve ebe-hemşireler ile diğer sağlık çalışanlarının ve toplumun maternal fenilketonüri hakkında farkındalığının artırılması için eğitim programları başlatılabilir.
- Yenidoğanlara benzer şekilde doğurganlık çağına gelen kadınların da hiperfenilalaninemi açısından taranması düşünülebilir; gebeliklerin çoğunun evlilik içi gerçekleştiği ülkemizde evlilik öncesi zorunlu sağlık muayenesi, bu tarama için bir başlangıç platformu olarak kullanılabilir.
- Bilim dalımızda tanı almış ya da izlenmiş, ancak takipten çıkmış kadın hastalara ulaşıp hastaların maternal fenilketonüri hakkında bilgilendirilmeleri ve obstetrik öykülerinin alınması önem taşımaktadır.
- Fenilketonüri hastalarının çoğunun ilk gebeliklerinden önce maternal fenilketonüri hakkında bilgi sahibi olmamalarının nedeni, doğurganlık çağından önce takipten çıkmaları ve bu dönemden önce maternal fenilketonüriye yönelik bilgilendirmenin yeterli yapılamaması olabilir. Hiperfenilalaninemili tüm kız hastalara ve ailelerine bilgilendirmenin erken yaşlardan itibaren yapılması ve aralıklı tekrarlanması, kılavuzlarda da önerilmektedir.
- Hastalarımızın gebelik dönemleri boyunca takipleri, önerilen sıklıkta yapılamamaktadır. Sık kontrolün öneminin vurgulanması, merkezden uzakta yaşayan hastalar için posta ile örnek gönderimi ve telefon ile iletişim yollarının sürekli açık tutulması ve desteklenmesi, hastalar ile birlikte örnek gönderim tarihlerini, telefon görüşmesi ve poliklinikte muayene randevularını içeren bir program yapılması yararlı olabilir. Kontrolleri aksayan ya da istenen metabolik kontrol sağlanamayan hastalara ev ziyareti yapılması için hekim, hemşire ve diyetisyenin görev aldığı bir ekip oluşturulabilir.
- Tedavi verilmiş gebeliklerde ilk trimesterin ikinci yarısında başlayan, genellikle gestasyonun 8.-16. haftaları arasındaki dönemde metabolik

kontrolün sıklıkla bozulduğu görülmektedir. Gebeliğe bağlı beslenme bozuklukları açısından riskli olan bu dönemde takip sıklığının artırılması, gerekirse beslenme durumunun, vücut ağırlığının ve kan fenilalanin düzeyinin yakın izlemi için hastaların hastaneye yatırılması düşünülebilir.

- Hastaların özellikle metabolik kontrollerinin aksama riskinin yüksek olduğu dönemlerde, kadın hastalıkları ve doğum hekimleri ile işbirliği yapılarak hastanın obstetrik açıdan hızla değerlendirilmesini ve yönetilmesini sağlamak için gerekirse neonatoloji hekimlerini de içeren bir izlem grubu oluşturulması düşünülebilir. Böylece, konsepsiyon öncesini, gebeliği, doğumu ve doğum sonrasını kapsayan süreçte hastaların gerekli görüldüğünde, özellikle planlanmamış gebelik ile başvurduklarında veya gebelikte metabolik kontrolleri bozulduğunda hızla tetkik edilmeleri, hastaneye yatırımları, multidisipliner olarak değerlendirilmeleri mümkün olabilir.
- Beslenme durumunun kan fenilalanin düzeyi ve vücut ağırlığı değişikliklerine ek olarak mikronütrient düzeyi ölçümleri, kan kombine amino asit profili ve fetal ultrasonografi gibi daha ayrıntılı yöntemlerle aralıklı değerlendirilmesi, tedavi alan hastalarımızda yüksek sıklıkta görülen intrauterin büyüme geriliğinin ve altında yatabilecek maternal ve fetal malnütrisyonun önlenmesini ve erken tanınmasını sağlayabilir.
- Gebelikte fenilketonüri tedavisine yönelik olarak, çalışma verileri ve literatür bilgileri ışığında merkezimizdeki uygulamalardan protokol oluşturulması için çalışma yürütülebilir. Bu protokolün kapsamında izlem programının ayrıntılarının yanı sıra terminasyon önerilmesinin gerektiği durumlar gibi özgül sorunlara da yaklaşım önerileri yer alabilir.
- Annelerin doğumdan sonra da tedaviye devam etmelerinin teşvik edilmesi, hastaların zihinsel kapasitelerini korumalarına ve yönetici işlevlerini geliştirmelerine yardımcı olabilir; bu da çocukları için gelişimlerini destekleyici, çevresel uyaranlardan zengin bir büyüme ortamı oluşturmalarına katkıda bulunacaktır.

Mevcut çalışmanın genişletilmesi ve geliştirilmesine yönelik bazı öneriler aşağıda sıralanmıştır:

- Çocuklardan hakkında yalnızca aileden alınan öykü ile bilgi edinilmiş olanlara ulaşılarak çocukların yeniden değerlendirilmesi
- Standart bir bilişsel değerlendirme yapılamamış olan çocuklara uygun zeka ölçeğinin uygulanarak zeka bölümü puanlarının hesaplanması
- Davranış sorunlarını saptayabilecek ölçeklerin ve bilişsel kapasitesi yeterli olan çocuklarda yönetici işlevleri değerlendirebilecek ölçeklerin kullanılması
- Çalışmaya alınmış olan hastaların çocuklarının izlemine devam edilerek daha ileri yaşlarda bilişsel ve davranışsal durumlarının yeniden değerlendirilmesi
- Hastaların zeka testlerinin metabolik kontrol sağlandığında tekrar edilmesi
- Bilim dalı kayıtları kullanılarak takipten çıkmış, doğurganlık çağına gelmiş kadın hastalara ulaşılarak obstetrik öykülerinin alınması, bu şekilde bilinmeyen olguların da saptanarak kayda geçirilmesi
- Genotiplendirme çalışmalarının tamamlanarak genotip ve gebelik sonuçları arasındaki olası ilişkilerin incelenmesi
- Ulusal yenidoğan tarama programı çerçevesinde bilim dalımıza yönlendirilen kız hastalardan hiperfenilalaninemi tanısı konanlardan kohort oluşturularak hastaların ileri yaşlara kadar takiplerine devam etmelerinin sağlanması

## KAYNAKLAR

1. Blau, N., van Spronsen, F.J., Levy, H.L. (2010) Phenylketonuria. *Lancet*, 376 (9750), 1417-1427.
2. Loeber, J.G. (2007) Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis*, 30 (4), 430-438.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. (2001) *Pediatrics*, 108 (4), 972-982.
4. Ozalp, I., Coskun, T., Tokatli, A., Kalkanoglu, H.S., Dursun, A., Tokol, S. ve diğ erleri. (2001) Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr*, 43 (2), 97-101.
5. Coşkun, T. (2003). Fenilalanin. Amino Asit Metabolizması ve Bozuklukları (1 bs., s. 182-236). Ankara: Alp Ofset Matbaacılık
6. Ünüvar, N. (2006). Neonatal Tarama Programı Genelgesi 2006 / 130 2014, Ağ Sitesi: <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-3295/neonatal-tarama-programi-genelgesi-2006--130.html>
7. Blau, N., Burton, B.K., Thöny, B., van Spronsen, F.J., Waisbren, S. (2010). Phenylketonuria and BH4 Deficiencies (1 bs.). Bremen: UNI-MED Verlag AG.
8. Følling, A. (1934) Utskillelse av fenylpyrodruesyre i urinen som stoffskifteanomali i forbindelse med im becilletet. *Nord Med Tidsskr*, 8, 1054-1059.
9. Scriver, C.R., Prevoost, L., Hurtubise, M., Konecki, D., Dobrowolski, S.F. (2003). Phenylalanine Hydroxylase Locus Knowledgebase, 2014, Ağ Sitesi: <http://www.pahdb.mcgill.ca/>
10. Guthrie, R., Susi, A. (1963) A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. *Pediatrics*, 32, 338-343.
11. Paul, D.B. (1997). The History of Newborn Phenylketonuria Screening in the U.S. March 3, 2014, Ağ Sitesi: <http://biotech.law.lsu.edu/research/fed/tfgt/appendix5.htm>
12. İHSM. (2012). Yenidoğan Tarama Programı, 2014, Ağ Sitesi: [www.ihsm.gov.tr/indir/acsap/yenidogan\\_tarama\\_programi.doc](http://www.ihsm.gov.tr/indir/acsap/yenidogan_tarama_programi.doc)
13. Knappskog, P.M., Flatmark, T., Aarden, J.M., Haavik, J., Martinez, A. (1996) Structure/function relationships in human phenylalanine hydroxylase. Effect of terminal deletions on the oligomerization, activation and cooperativity of substrate binding to the enzyme. *Eur J Biochem*, 242 (3), 813-821.
14. Martinez, A., Calvo, A.C., Teigen, K., Pey, A.L. (2008) Rescuing proteins of low kinetic stability by chaperones and natural ligands phenylketonuria, a case study. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 83, 89-134.
15. Thony, B., Blau, N. (2006) Mutations in the BH4-metabolizing genes GTP cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-dehydratase, and dihydropteridine reductase. *Hum Mutat*, 27 (9), 870-878.
16. Scriver, C.R. (2007) The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat*, 28 (9), 831-845.
17. Scriver, C.R., Hurtubise, M., Konecki, D., Phommarinh, M., Prevoost, L., Erlandsen, H. ve diğ erleri. (2003) PAHdb 2003: what a locus-specific knowledgebase can do. *Hum Mutat*, 21 (4), 333-344.
18. Ozguc, M., Ozalp, I., Coskun, T., Yilmaz, E., Erdem, H., Ayter, S. (1993) Mutation analysis in Turkish phenylketonuria patients. *J Med Genet*, 30 (2), 129-130.

- 19.Yilmaz, E., Cali, F., Roman, V., Ozalp, I., Coskun, T., Tokatli, A. ve diğ erleri. (2000) Molecular basis of mild hyperphenylalaninaemia in Turkey. *J Inherit Metab Dis*, 23 (5), 523-525.
- 20.Vockley, J., Andersson, H.C., Antshel, K.M., Braverman, N.E., Burton, B.K., Frazier, D.M. ve diğ erleri. (2014) Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*, 16 (2), 188-200.
- 21.Zurfluh, M.R., Zschocke, J., Lindner, M., Feillet, F., Chery, C., Burlina, A. ve diğ erleri. (2008) Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Hum Mutat*, 29 (1), 167-175.
- 22.de Groot, M.J., Hoeksma, M., Blau, N., Reijngoud, D.J.,van Spronsen, F.J. (2010) Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Mol Genet Metab*, 99 Suppl 1, S86-89.
- 23.Koch, R., Azen, C., Friedman, E.G.,Williamson, M.L. (1984) Paired comparisons between early treated PKU children and their matched sibling controls on intelligence and school achievement test results at eight years of age. *J Inherit Metab Dis*, 7 (2), 86-90.
- 24.Gilbert, S.J.,Burgess, P.W. (2008) Executive function. *Curr Biol*, 18 (3), R110-114.
- 25.Hanley, W.B. (2011) Non-PKU mild hyperphenylalaninemia (MHP)--the dilemma. *Mol Genet Metab*, 104 (1-2), 23-26.
- 26.Blau, N., Hennermann, J.B., Langenbeck, U.,Lichter-Konecki, U. (2011) Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab*, 104 Suppl, S2-9.
- 27.Tezel, B., Dilli, D., Bolat, H., Sahman, H., Ozbas, S., Acican, D. ve diğ erleri. (2014) The development and organization of newborn screening programs in Turkey. *J Clin Lab Anal*, 28 (1), 63-69.
- 28.1 Haziran Ulusal Fenilketonü ri Günü. (2013). 2014, Ağ Sitesi: <http://thsk.saglik.gov.tr/duyurular/etkinlikler/1391-1-haziran-ulusal-fenilketon%C3%BCri-g%C3%BCn%C3%BC.html>
- 29.BioMarin. (2013). KUVAN Full Prescribing Information, 2014, Ağ Sitesi: <http://www.kuvan.com/hcp/kuvan-full-prescribing-information.html>
- 30.Matalon, R., Michals-Matalon, K., Bhatia, G., Burlina, A.B., Burlina, A.P., Braga, C. ve diğ erleri. (2007) Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine. *J Inherit Metab Dis*, 30 (2), 153-158.
- 31.Pietz, J., Kreis, R., Rupp, A., Mayatepek, E., Rating, D., Boesch, C. ve diğ erleri. (1999) Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest*, 103 (8), 1169-1178.
- 32.MacDonald, M.J.,D'Cunha, G.B. (2007) A modern view of phenylalanine ammonia lyase. *Biochem Cell Biol*, 85 (3), 273-282.
- 33.BioMarin. (2009). BioMarin Initiates Phase 2 Clinical Study of PEG-PAL in PKU. 13 Nisan, 2014, Ağ Sitesi: <http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=106657&p=irol-newsArticle&ID=1334453>
- 34.Kang, T.S., Wang, L., Sarkissian, C.N., Gamez, A., Scriver, C.R.,Stevens, R.C. (2010) Converting an injectable protein therapeutic into an oral form: phenylalanine ammonia lyase for phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 99 (1), 4-9.
- 35.Harding, C. (2008) Progress toward cell-directed therapy for phenylketonuria. *Clin Genet*, 74 (2), 97-104.
- 36.Levy, H.L. (2003) Historical background for the maternal PKU syndrome. *Pediatrics*, 112 (6 Pt 2), 1516-1518.

- 37.Koch, R., Hanley, W., Levy, H., Matalon, K., Matalon, R., Rouse, B. ve diğerleri. (2003) The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984-2002. *Pediatrics*, 112 (6 Pt 2), 1523-1529.
- 38.Lenke, R.R.,Levy, H.L. (1980) Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med*, 303 (21), 1202-1208.
- 39.Koch, R., Azen, C., Friedman, E., Hanley, W., Levy, H., Matalon, R. ve diğerleri. (2003) Research design, organization, and sample characteristics of the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatrics*, 112 (6 Pt 2), 1519-1522.
- 40.Allan, J.D.,Brown, J.K. (1968). Maternal phenylketonuria and foetal brain damage: an attempt at prevention by dietary control. K. S. Holt & V. D. Coffey (Ed.). Some Recent Advances in Inborn Errors of Metabolism. (s. 14-36). Edinburgh: E & S Livingstone
- 41.Nielsen, K.B., Wamberg, E.,Weber, J. (1979) Successful outcome of pregnancy in a phenylketonuric woman after low-phenylalanine diet introduced before conception. *Lancet*, 1 (8128), 1245.
- 42.Prick, B.W., Hop, W.C.,Duvekot, J.J. (2012) Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *Am J Clin Nutr*, 95 (2), 374-382.
- 43.Maillot, F., Cook, P., Lilburn, M.,Lee, P.J. (2007) A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inherit Metab Dis*, 30 (2), 198-201.
- 44.Rouse, B., Azen, C., Koch, R., Matalon, R., Hanley, W., de la Cruz, F. ve diğerleri. (1997) Maternal Phenylketonuria Collaborative Study (MPKUCS) offspring: facial anomalies, malformations, and early neurological sequelae. *Am J Med Genet*, 69 (1), 89-95.
- 45.Matalon, R., Surendran, S., McDonald, J.D., Okorodudu, A.O., Tying, S.K., Michals-Matalon, K. ve diğerleri. (2005) Abnormal expression of genes associated with development and inflammation in the heart of mouse maternal phenylketonuria offspring. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 18 (3), 557-565.
- 46.Clarke, J.T. (2003) The Maternal Phenylketonuria Project: a summary of progress and challenges for the future. *Pediatrics*, 112 (6 Pt 2), 1584-1587.
- 47.Kirkman, H.N. (1982) Projections of a rebound in frequency of mental retardation from phenylketonuria. *Appl Res Ment Retard*, 3 (3), 319-328.
- 48.Resta, R. (2012) Generation n + 1: Projected numbers of babies born to women with PKU compared to babies with PKU in the United States in 2009. *Am J Med Genet A*, 158A (5), 1118-1123.
- 49.Widaman, K.F.,Azen, C. (2003) Relation of prenatal phenylalanine exposure to infant and childhood cognitive outcomes: results from the International Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatrics*, 112 (6 Pt 2), 1537-1543.
- 50.Cleary, M.,Walter, J.H. (2001) Assessment of adult phenylketonuria. *Ann Clin Biochem*, 38 (Pt 5), 450-458.
- 51.Saal, H.M., Braddock, S.R., Bull, M.J., Enns, G., Gruen, J.R., Mendelsohn, N.J. ve diğerleri. (2008) Maternal Phenylketonuria. *Pediatrics*, 122, 445-449.
- 52.Levy, H.L., Lobbregt, D., Barnes, P.D.,Poussaint, T.Y. (1996) Maternal phenylketonuria: magnetic resonance imaging of the brain in offspring. *J Pediatr*, 128 (6), 770-775.
- 53.Koch, R., Verma, S.,Gilles, F.H. (2008) Neuropathology of a 4-month-old infant born to a woman with phenylketonuria. *Dev Med Child Neurol*, 50 (3), 230-233.
- 54.Oberdoerster, J., Guizzetti, M.,Costa, L.G. (2000) Effect of phenylalanine and its metabolites on the proliferation and viability of neuronal and astroglial cells:

- possible relevance in maternal phenylketonuria. *J Pharmacol Exp Ther*, 295 (1), 295-301.
55. Bayley, N. (1993). Bayley Scales of Infant Development (2 bs.). San Antonio: The Psychological Corporation.
56. McCarthy, D. (1972). Manual for the McCarthy Scales of Children's Abilities. New York: The Psychological Corporation.
57. Wechsler, D. (1974). Wechsler Intelligence Scale for Children - Revised. San Antonio: The Psychological Corporation.
58. Guttler, F., Azen, C., Guldberg, P., Romstad, A., Hanley, W.B., Levy, H.L. ve diğerleri. (2003) Impact of the phenylalanine hydroxylase gene on maternal phenylketonuria outcome. *Pediatrics*, 112 (6 Pt 2), 1530-1533.
59. Hanley, W.B., Azen, C., Koch, R., Michals-Matalon, K., Matalon, R., Rouse, B. ve diğerleri. (2004) Maternal Phenylketonuria Collaborative Study (MPKUCS)--the 'outliers'. *J Inherit Metab Dis*, 27 (6), 711-723.
60. Matalon, K.M., Acosta, P.B., Azen, C. (2003) Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics*, 112 (6 Pt 2), 1534-1536.
61. Feillet, F., Abadie, V., Berthelot, J., Maurin, N., Ogier, H., Vidailhet, M. ve diğerleri. (2004) Maternal phenylketonuria: the French survey. *Eur J Pediatr*, 163 (9), 540-546.
62. Levy, H.L. (2012) Congenital heart disease in maternal PKU. *Mol Genet Metab*, 107 (4), 648-649.
63. Teissier, R., Nowak, E., Assoun, M., Mention, K., Cano, A., Fouilhoux, A. ve diğerleri. (2012) Maternal phenylketonuria: low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J Inherit Metab Dis*, 35 (6), 993-999.
64. Levy, H.L., Guldberg, P., Guttler, F., Hanley, W.B., Matalon, R., Rouse, B.M. ve diğerleri. (2001) Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatr Res*, 49 (5), 636-642.
65. Stevenson, R.E., Huntley, C.C. (1967) Congenital malformations in offspring of phenylketonuric mothers. *Pediatrics*, 40 (1), 33-45.
66. Yano, S., Moseley, K., Bottiglieri, T., Arning, E., Azen, C. (2014) Maternal Phenylketonuria International Collaborative Study revisited: evaluation of maternal nutritional risk factors besides phenylalanine for fetal congenital heart defects. *J Inherit Metab Dis*, 37 (1), 39-42.
67. Rouse, B., Azen, C. (2004) Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J Pediatr*, 144 (2), 235-239.
68. Sweeney, E., Fryer, A. (2002) Nasomaxillary hypoplasia and severe orofacial clefting in a child of a mother with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 25 (1), 77-79.
69. Martino, T., Koerner, C., Yenokyan, G., Hoover-Fong, J., Hamosh, A. (2013) Maternal hyperphenylalaninemia: rapid achievement of metabolic control predicts overall control throughout pregnancy. *Mol Genet Metab*, 109 (1), 3-8.
70. Berry, S.A., Brown, C., Grant, M., Greene, C.L., Jurecki, E., Koch, J. ve diğerleri. (2013) Newborn screening 50 years later: access issues faced by adults with PKU. *Genet Med*, 15 (8), 591-599.
71. Brown, A.S., Fernhoff, P.M., Waisbren, S.E., Frazier, D.M., Singh, R., Rohr, F. ve diğerleri. (2002) Barriers to successful dietary control among pregnant women with phenylketonuria. *Genet Med*, 4 (2), 84-89.



72. Antshel, K.M., Gurian, E.A., Waisbren, S.E. (2002) Maternal phenylketonuria: a case study suggesting the use of prenatal psychotherapy to help control phenylalanine levels. *Am J Orthopsychiatry*, 72 (4), 577-584.
73. Schworer, J.A., Obernolte, L., Van Calcar, S., Heighway, S., Bankowski, H., Williams, P. ve diğerleri. (2012) Use of Gastrostomy Tube to Prevent Maternal PKU Syndrome. *JIMD Rep*, 6, 15-20.
74. Fisch, R.O., Stassart, J.P. (2004) Normal infant by a gestational carrier for a phenylketonuria mother: alternative therapy. *Mol Genet Metab*, 82 (1), 83-86.
75. ACOG Committee Opinion No. 449: Maternal phenylketonuria. (2009) *Obstet Gynecol*, 114 (6), 1432-1433.
76. Koch, R. (2005) Maternal phenylketonuria: the importance of early control during pregnancy. *Arch Dis Child*, 90 (2), 114-115.
77. Lee, P.J., Ridout, D., Walter, J.H., Cockburn, F. (2005) Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978-97. *Arch Dis Child*, 90 (2), 143-146.
78. Waisbren, S.E., Azen, C. (2003) Cognitive and behavioral development in maternal phenylketonuria offspring. *Pediatrics*, 112 (6 Pt 2), 1544-1547.
79. Maillot, F., Lilburn, M., Baudin, J., Morley, D.W., Lee, P.J. (2008) Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. *Am J Clin Nutr*, 88 (3), 700-705.
80. Levy, H.L., Waisbren, S.E., Guttler, F., Hanley, W.B., Matalon, R., Rouse, B. ve diğerleri. (2003) Pregnancy experiences in the woman with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatrics*, 112 (6 Pt 2), 1548-1552.
81. Levy, H.L., Waisbren, S.E. (1983) Effects of untreated maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia on the fetus. *N Engl J Med*, 309 (21), 1269-1274.
82. Levy, H.L., Waisbren, S.E., Lobbregt, D., Allred, E., Schuler, A., Trefz, F.K. ve diğerleri. (1994) Maternal mild hyperphenylalaninaemia: an international survey of offspring outcome. *Lancet*, 344 (8937), 1589-1594.
83. Kingsley, J.D., Varman, M., Chatterjee, A., Kingsley, R.A., Roth, K.S. (2006) Immunizations for patients with metabolic disorders. *Pediatrics*, 118 (2), e460-470.
84. Koch, R. (2008) Maternal phenylketonuria and tetrahydrobiopterin. *Pediatrics*, 122 (6), 1367-1368.
85. Trefz, F.K., Blau, N. (2003) Potential role of tetrahydrobiopterin in the treatment of maternal phenylketonuria. *Pediatrics*, 112 (6 Pt 2), 1566-1569.
86. Koch, R., Moseley, K., Guttler, F. (2005) Tetrahydrobiopterin and maternal PKU. *Mol Genet Metab*, 86 Suppl 1, S139-141.
87. Grange, D.K., Hillman, R.E., Burton, B.K., Yano, S., Vockley, J., Fong, C.T. ve diğerleri. (2014) Sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: An interim report of the PKU MOMS sub-registry. *Mol Genet Metab*.
88. Feillet, F., Muntau, A.C., Debray, F.G., Lotz-Havla, A.S., Puchwein-Schwepcke, A., Fofou-Caillierez, M.B. ve diğerleri. (2014) Use of sapropterin dihydrochloride in maternal phenylketonuria. A European experience of eight cases. *J Inherit Metab Dis*.
89. Kızılelma, A. (2009). Tetrahidrobiopterin Metabolizması Bozukluğuna Bağlı Hiperfenilalaninemi 42 Hastanın Demografik, Klinik ve Laboratuvar Bulguları Yönünden Değerlendirilmesi. Hacettepe, Ankara.
90. Gokmen, T., Oguz, S.S., Altug, N., Akar, M., Erdeve, O., Dilmen, U. (2011) A case of maternal phenylketonuria syndrome presenting with unilateral renal agenesis. *J Trop Pediatr*, 57 (2), 138-140.

- 91.Gungor, N., Tokath, A., Coskun, T., Ozguc, M.,Ozalp, I. (1996) Microcephaly in a hyperphenylalaninemic infant leading to the diagnosis of maternal hyperphenylalaninemia. *Eur J Pediatr*, 155 (3), 257-258.
- 92.Daiger, S.P., Lidsky, A.S., Chakraborty, R., Koch, R., Guttler, F.,Woo, S.L. (1986) Polymorphic DNA haplotypes at the phenylalanine hydroxylase locus in prenatal diagnosis of phenylketonuria. *Lancet*, 1 (8475), 229-232.
- 93.Konecki, D.S., Schlotter, M., Trefz, F.K.,Lichter-Konecki, U. (1991) The identification of two mis-sense mutations at the PAH gene locus in a Turkish patient with phenylketonuria. *Hum Genet*, 87 (4), 389-393.
- 94.Fenton, T.R. (2003) A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr*, 3, 13.
- 95.Johnson, C.L., Hirsch, R., Petty-Martin, C., Burt, V.L.,Berman, L. (2002). CDC Growth Charts, 2014, Ağ Sitesi: [http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc\\_charts.htm](http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm)
- 96.Yalaz, K., Anlar, B.,Bayoğlu, B.U. (2011). Denver II Gelişimsel Tarama Testi "Türkiye Standardizasyonu". Ankara: Gelişimsel Çocuk Nörolojisi Derneği.
- 97.Bayley, N. (2006). Bayley Scales of Infant and Toddler Development: Technical Manual. (3 bs.). San Antonio: Harcourt Assessment.
- 98.Savaşır, I., Sezgin, N.,Erol, N. (2005). Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) El Kitabı (3. bs.). Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- 99.Thronkide, R.L., Hagen, E.P.,Sattler, J.M. (1986). The Stanford-Binet Intelligence Scale: Fourth edition. Chicago: Riverside.
- 100.Wechsler, D. (1955). Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale. New York: Psychological Corporation.
- 101.IBM. (2013). IBM SPSS Statistics for Windows (Sürüm 22.0). Armonk, NY: IBM Corp.
- 102.Mann, H.B.,Whitney, D.R. (1947) On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Ann Math Statistics*, 18, 50-60.
- 103.Spearman, C. (1904) The Proof and Measurement of Association between Two Things. *Amer J Psychol*, 15, 72-101.
- 104.Zweig, M.H.,Campbell, G. (1993) Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*, 39 (4), 561-577.
- 105.Bouchlariotou, S., Tsikouras, P.,Maroulis, G. (2009) Undiagnosed maternal phenylketonuria: own clinical experience and literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 22 (10), 943-948.
- 106.Knerr, I., Zschocke, J., Schellmoser, S., Topf, H.G., Weigel, C., Dotsch, J. ve diğerleri. (2005) An exceptional Albanian family with seven children presenting with dysmorphic features and mental retardation: maternal phenylketonuria. *BMC Pediatr*, 5 (1), 5.
- 107.Saygan Karamürsel, B. (2004). Tekrarlayan Gebelik Kaybı. G. S. Günalp & Z. S. Tuncer (Ed.). Kadın Hastalıkları ve Doğum Tanı ve Tedavi (S. 61). Ankara: Pelikan Yayınları
- 108.Moore, K.L., Persaud, T.V.N.,Torchia, M.G. (2008). Before we are born : essentials of embryology and birth defects (7th bs.). Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.
- 109.Pekcan, G.,Karaagaoglu, N. (2000) State of nutrition in Turkey. *Nutr Health*, 14 (1), 41-52.
- 110.Woods, C.G.,Parker, A. (2013) Investigating microcephaly. *Arch Dis Child*, 98 (9), 707-713.

- 111.Veenendaal, M.V., van Abeelen, A.F., Painter, R.C., van der Post, J.A.,Roseboom, T.J. (2011) Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 118 (11), 1302-1313.
- 112.SSIEM 41st Annual Symposium. Amsterdam, The Netherlands, 31 August-3 September 2004. Abstracts. (2004) *J Inherit Metab Dis*, 27 Suppl 1, 1-261.
- 113.Felix, J.F., de Jong, E.M., Torfs, C.P., de Klein, A., Rottier, R.J.,Tibboel, D. (2009) Genetic and environmental factors in the etiology of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula: an overview of the current concepts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 85 (9), 747-754.
- 114.Pinheiro, P.F., Simoes e Silva, A.C.,Pereira, R.M. (2012) Current knowledge on esophageal atresia. *World J Gastroenterol*, 18 (28), 3662-3672.
- 115.Jacobs, I.J.,Que, J. (2013) Genetic and cellular mechanisms of the formation of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Dis Esophagus*, 26 (4), 356-358.
- 116.Saygan Karamürsel, B. (2004). İntrauterin Büyüme Geriliği. G. S. Günalp & Z. S. Tuncer (Ed.). Kadın Hastalıkları ve Doğum Tanı ve Tedavi (s. 75). Ankara: Pelikan Yayınları
- 117.Seckl, M.J., Sebire, N.J.,Berkowitz, R.S. (2010) Gestational trophoblastic disease. *Lancet*, 376 (9742), 717-729.
- 118.Doshi, S.B., Khullar, K., Sharma, R.K.,Agarwal, A. (2012) Role of reactive nitrogen species in male infertility. *Reprod Biol Endocrinol*, 10, 109.
- 119.Sengoku, K., Tamate, K., Yoshida, T., Takaoka, Y., Miyamoto, T.,Ishikawa, M. (1998) Effects of low concentrations of nitric oxide on the zona pellucida binding ability of human spermatozoa. *Fertil Steril*, 69 (3), 522-527.
- 120.Robbins, I.M., Hemnes, A.R., Gibbs, J.S., Christman, B.W., Howard, L., Meehan, S. ve diğerleri. (2011) Safety of sapropterin dihydrochloride (6r-bh4) in patients with pulmonary hypertension. *Exp Lung Res*, 37 (1), 26-34.
- 121.Stanhewicz, A.E., Alexander, L.M.,Kenney, W.L. (2013) Oral sapropterin acutely augments reflex vasodilation in aged human skin through nitric oxide-dependent mechanisms. *J Appl Physiol (1985)*, 115 (7), 972-978.
- 122.Polak, E., Ficek, A., Radvanszky, J., Soltysova, A., Urge, O., Cmelova, E. ve diğerleri. (2013) Phenylalanine hydroxylase deficiency in the Slovak population: genotype-phenotype correlations and genotype-based predictions of BH4-responsiveness. *Gene*, 526 (2), 347-355.
- 123.Cerreto, M., Cavaliere, P., Carluccio, C., Amato, F., Zagari, A., Daniele, A. ve diğerleri. (2011) Natural phenylalanine hydroxylase variants that confer a mild phenotype affect the enzyme's conformational stability and oligomerization equilibrium. *Biochim Biophys Acta*, 1812 (11), 1435-1445.
- 124.Muntau, A.C., Roschinger, W., Habich, M., Demmelmair, H., Hoffmann, B., Sommerhoff, C.P. ve diğerleri. (2002) Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med*, 347 (26), 2122-2132.
- 125.Dewey, K.G.,Cohen, R.J. (2007) Does birth spacing affect maternal or child nutritional status? A systematic literature review. *Matern Child Nutr*, 3 (3), 151-173.
- 126.Bhutta, Z.A., Das, J.K., Rizvi, A., Gaffey, M.F., Walker, N., Horton, S. ve diğerleri. (2013) Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet*, 382 (9890), 452-477.
- 127.Wiedemann, A., Leheup, B., Battaglia-Hsu, S.F., Jonveaux, P., Jeannesson, E.,Feillet, F. (2013) Undiagnosed phenylketonuria in parents of phenylketonuric patients, is it worthwhile to be checked? *Mol Genet Metab*, 110 Suppl, S62-65.

**EK 1. Çalışmaya Alınan Bireylerin Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Dosya Numaraları**

	<b>İsim</b>	<b>Dosya No.</b>		<b>İsim</b>	<b>Dosya No.</b>
H <sub>1</sub>	H.D.	3325108	H <sub>11</sub>	Ş.B.	816577
H <sub>1</sub> G <sub>2</sub>	A.D.	2888523	H <sub>11</sub> G <sub>3</sub>	E.N.B.	3801406
H <sub>2</sub>	R.A.	1292972	H <sub>12</sub>	E.C.	3935700
H <sub>2</sub> G <sub>1</sub>	Y.B.A.	3955561	H <sub>12</sub> G <sub>1</sub>	A.C.	3935739
H <sub>3</sub>	C.Y.	1872506	H <sub>13</sub>	S.Ö.	1607628
H <sub>4</sub>	F.K.	1640463	H <sub>13</sub> G <sub>1</sub>	I.Ö.	3970131
H <sub>4</sub> G <sub>6</sub>	Y.K.	3868141	H <sub>14</sub>	Ş.N.Ç.	1677168
H <sub>5</sub>	D.A.	3393703	H <sub>14</sub> G <sub>1</sub>	M.Ç.	3613446
H <sub>6</sub>	A.B.Ç.	1225074	H <sub>15</sub>	S.D.	2972999
H <sub>7</sub> G <sub>1</sub>	A.A.	2017639	H <sub>15</sub> G <sub>1</sub>	M.A.D.	3912482
H <sub>8</sub> G <sub>1</sub>	Ö.Ö.	2240609	H <sub>15</sub> G <sub>3</sub>	A.L.D.	3955539
H <sub>9</sub>	E.C.	1677542	H <sub>15</sub> G <sub>4</sub>	B.İ.D.	3802194
H <sub>9</sub> G <sub>1</sub>	B.C.	3955518	H <sub>16</sub>	M.K.	1240176
H <sub>9</sub> G <sub>2</sub>	N.B.C.	3955508	H <sub>16</sub> G <sub>2</sub>	Ş.K.	3970144
H <sub>10</sub>	E.A.	2000828	H <sub>17</sub>	S.D.	3974549
H <sub>10</sub> G <sub>3</sub>	A.A.	3802108			

## EK 2. Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -370

26 Mart 2014

**ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

**Toplantı Tarihi** : 19.03.2014 ÇARŞAMBA  
**Toplantı No** : 2014/05  
**Proje No** : GO 14/157 (Değerlendirme Tarihi 19.03.2014)  
**Karar No** : GO 14/157 - 19

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. H. Serap SİVRİ'nin sorumlu araştırmacı olduğu Dr. Yılmaz YILDIZ'ın tezi olan GO 14/157 kayıt numaralı ve "*Fenilketonürlü Hastaların Gebelik Sonuçlarının İncelenmesi*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten Akarsu		(Başkan)	9. Prof. Dr. Melahat Görduysus		(Üye)
<b>GÖREVLİ</b>			<b>GÖREVLİ</b>		
2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken		(Üye)	10. Prof. Dr. Cansın Saçkesen		(Üye)
3. Prof. Dr. M. N. Kadir Sara		(Üye)	11. Prof. Dr. R. Köksal Özgül		(Üye)
4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu		(Üye)	12. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan		(Üye)
5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer		(Üye)	13. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan		(Üye)
6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay		(Üye)	14. Prof. Dr. Leyla Dinç		(Üye)
7. Prof. Dr. Songül Vaizoglu		(Üye)	15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl		(Üye)
8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal		(Üye)	16. Av. Meltem Onurlu		(Üye)

