



**T.C.**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FENİLKETONÜRİLİ HASTALARDA BÜYÜMENİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Nergial MOUEMINOĞLOU**

**Ankara, 2013**



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

**FENİLKETONÜRİLİ HASTALARDA BÜYÜMENİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Nergial MOUEMINOĞLOU**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Turgay COŞKUN**

**Ankara, 2013**

## TEŞEKKÜR

Hastanemizde verimli bir çalışma ortamı hazırlayıp, desteklerini bizden esirgemeyen değerli Ana Bilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Hasan ÖZEN'e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Araştırma Görevliliği gibi zorlu bir süreçte yol göstericiliğini, yardımını, bilgi, beceri ve tecrübelerini benden esirgemeyen, asistanı olmaktan kıvanç duyduğum, bilimsel yaklaşımı, etiği ve meslek sevgisiyle kendisini örnek aldığım, beni yetiştiren değerli hocam Sn. Prof. Dr. Turgay COŞKUN'a,

Ayrıca birlikte çalışmak onuruna ve şansına eriştiğim, uzmanlık eğitimim süresince önemli katkı ve desteklerini gördüğüm emeği geçen tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, birlikte uzun zaman geçirdiğim ve çok şey paylaştığım birbirinden değerli asistan ve intern arkadaşlarıma;

Mesleki eğitimimde gerek biz Araştırma Görevlileri gerekse hastalar için vazgeçilmez olan, birlikte çalıştığım sağlık ordusunun neferleri tüm hemşire, teknisyen, sağlık memuru, ve sekreter arkadaşlarıma;

Çalışkan ve özverili bir ailenin parçası olarak öğretici vasıflarıyla her zaman saygı ve sevgiyle hatırlayacağım aileme,

Her zaman olduğu gibi Araştırma Görevliliği sürecinde de tüm zorluklara benimle birlikte göğüs geren, desteğini hiç esirgemeyen, sevgisi ve gösterdiği anlayıştan ötürü eşim Mesut TAHTA'ya ve hayatımıza renk katan biricik oğlumuz Çınar Ege TAHTA'ya;

Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. FENİLALANİNİN BİYOKİMYASI VE METABOLİZMASI.....	4
2.2. HİPERFENİLALANİNEMİ NEDENLERİ.....	8
2.2.1. Klasik Fenilketonüri ve Diğer Hiperfenilalaninemiler .....	8
2.2.1.1. Klasik Fenilketonüri .....	10
2.2.1.1.1. Tarihçesi .....	10
2.2.1.1.2. Klinik Bulgular.....	12
2.2.2. Hafif “mild“ HFA (fenilketonüri olmayan HFA) .....	13
2.2.3. Biyopterin bozuklukları .....	14
2.3. GENETİK ve İNSİDANS .....	15
2.4. TANI .....	18
2.4.1. Hiperfenilalaninemde Yenidoğan Taraması .....	19
2.5. TEDAVİ.....	20
2.5.1. Yaşam boyu diyet.....	25
2.6. GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLAR .....	25
2.6.1. Sonuç.....	25

2.6.2. Besin eksiklikleri.....	26
2.6.3. Beyin MR görüntülemesi .....	26
2.6.4. Maternal Fenilketonüri.....	26
2.7. PKU Tedavisinde Son Gelişmeler .....	27
2.7.1. Büyük nötral amino asitler (Large neutral aminoacids-LNAA) .....	27
2.7.2. Tetrahidrobiyopterin (BH <sub>4</sub> ).....	27
2.7.3. Fenilalanin amonyak liyaz .....	28
2.7.4. Gen tedavisi.....	28
2.8. BÜYÜME .....	29
2.8.1. Büyüme izleminde kullanılan antropometrik ölçümler.....	29
2.8.1.1. Boy .....	29
2.8.1.2. Vücut Ağırlığı .....	30
2.8.1.3.Vücut Kitle İndeksi .....	30
2.8.2. Büyümenin Değerlendirilmesi .....	31
2.8.2.1. Ulaşılan Büyümenin Değerlendirilmesi .....	31
2.8.2.2. Büyüme Hızına Göre Değerlendirme.....	32
2.8.3. Büyüme Kartlarının Hazırlanması .....	33
2.8.4. Dünyada Kullanılan Büyüme Standart Eğrileri .....	33
2.8.5. DSÖ-2006 Standartlarının diğer referanslardan farklılıkları .....	34
2.9. PKU'da BÜYÜME .....	35
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM.....</b>	<b>37</b>
3.1. HASTA SEÇİMİ ve HASTALAR.....	37
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMİ.....	41
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>42</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>56</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>65</b>
<b>8. KAYNAKLAR .....</b>	<b>67</b>

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, bilim dalımızda fenilketonüri tanısıyla izlenen hastalarda, tedavi amacıyla uygulanan fenilalanin ve proteinden kısıtlı diyet tedavisinin boy ve vücut ağırlığına olan etkisi ve farklı büyüme eğrilerinin duyarlılığının karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 1995-2012 yılları arasında izlenen 485 hasta dahil edildi. Hastaların son vizit tarihi, yaşı, cinsiyeti, tanı tarihleri, tanı anındaki fenilalanin düzeyleri, son vizitte ölçülen boy uzunluğu ve ağırlık ölçümleri, izlemdeki fenilalanin düzeyleri, son diyet planında kilo başına verilen günlük fenilalanin ve protein miktarı ile diyetin enerji yoğunluğu, psikometrik değerlendirme sonuçları retrospektif olarak hasta dosyalarından edinildi. Hastaların DSÖ vücut ağırlık persentili ve ağırlık standart sapması, CDC ağırlık persentili, DSÖ boy ölçüm persentili ve standart sapması, CDC boy ölçüm persentili ve standart sapması, boya göre vücut ağırlığı (BGVA), vücut kitle indeksi (VKİ), DSÖ vücut kitle indeksi persentili ve standart sapması, CDC vücut kitle indeksi persentili kaydedildi. Değerlendirmeler sonrasında boy kısalığı ve/veya fazla kilolu saptanan hastaların ailelerine telefon ile ulaşılarak anne ve baba boyları, vücut ağırlıkları öğrenildi. Hedef boy hesaplandı. Elde edilen verilerle obezite, büyüme geriliği, boy kısalığı prevalansı değerlendirildi. CDC-2000 ve DSÖ 2006-2007 büyüme eğrileri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** CDC-2000 yaşa göre VKİ eğrileri ile değerlendirildiğinde 9 hasta (%2,1) düşük kilolu, 63 hasta (%14,7) fazla kilolu ve 52 hasta (%12,1) ise obez olarak saptandı. DSÖ 2006-2007 yaş ve cinsiyete göre VKİ z skoru değerlendirildiğinde 114 hastanın (%23,5) fazla kilolu, 49 hastanın (%10,1) obez ve 4 hastanın da (%0,8) zayıf olduğu saptandı. Fazla kilolu olma 5-11 yaşları arasında daha yüksek oranda saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. CDC-2000 ve DSÖ 2006-2007 büyüme eğrileri karşılaştırıldığında aralarında kappa istatistiksel değerlendirmesine göre yakın ilişki (kappa değeri 0,778) gösterilmekle birlikte, aralarında ki farklar da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,005$ ). DSÖ büyüme eğrilerinin fazla kilolu vakaları daha iyi tanımladığı saptandı. Toplumdan elde edilen veriler ile

karşılaştırıldığında PKU'lu hastalarda fazla kilolu olma istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek oranda idi. CDC-2000 ve DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre 65 hastada (%13,4) boy kısalığı saptandı. Yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Kappa istatistiksel değerlendirmesine göre CDC ve DSÖ büyüme eğrileri arasında benzerlik ilişkisi saptandı (kappa değeri=0,82). Toplumdan edinilen veriler ile karşılaştırıldığında boy kısalığı çalışma grubundaki hastalardan 5-15 yaş grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek oranda idi.

**Sonuç:** PKU'lu hastaların hem fazla kilolu hem de kısa boylu olmaya yatkın olduğu saptandı. Ayrıca DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerinin fazla kilolu vakaları CDC-2000 büyüme eğrilerine göre daha iyi tanımladığı sonucuna varıldı. Hastaların almakta oldukları diyetin hangi bileşenlerinin, büyümeye en fazla etkisi olduğunu anlamaya yönelik daha ayrıntılı çalışmalar yapılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperfenilalaninemi, fenilketonüri, büyüme, diyet

## ABSTRACT

**Background:** The aim of this study was to assess the effects of low-protein and low phenylalanin diet to height and weight on patients with phenylketonuria and to compare sensitivity of two different growth charts in the assessment of growth in PKU children.

**Methods:** 485 patients with the diagnosis of phenylketonuria followed up between years 1995 and 2012 were included in the study. Date of last visit, age, sex, date of diagnosis, blood phenylalanine levels at diagnosis, height and weight at last visit, follow up blood phenylalanine levels, dietary protein and phenylalanine intakes per kg of body weight, energy intake, results of the psychometric evaluation of the patients were collected retrospectively. WHO body weight for age percentiles and standard deviation reference values, CDC weight for age percentiles, WHO height/length for age percentiles and standard deviation reference values, CDC height/length for age percentiles and standard deviation reference values, weight for length, body mass index, WHO body mass index for age percentiles and standard deviation reference values, CDC body mass index for age percentiles were noted. Weight and height data of parents of short statured and/or overweight patients, were also collected and target heights of the patients were calculated. Obesity, growth retardation, short stature prevalences were estimated. Growth data obtained with CDC-2000 and WHO growth charts were compared.

**Results:** 9 patients (2.1%) were underweight, 63 patients (14.7%) were overweight and 52 patients (12.1%) were obese according to CDC-2000 growth charts. According to WHO 2006-2007 growth charts 114 patients (23.5%) were overweight, 49 patients (10.1%) were obese and 4 patients (0.8%) were underweight. The prevalence of overweight was significantly high in the 5-11 year age group. It was found that WHO growth charts detect overweight patients better than CDC growth charts. It was found that the patients with phenylketonuria had significantly higher prevalence of overweight. 65 patients (13.4%) were short statured according to WHO and CDC growth charts. There was similarity according to kappa statistical evaluation (Kappa value 0.82) between the two growth charts. It was found that the



frequency of short stature was significantly higher in the 5-15 year age group of patients with phenylketonuria than in the Turkish children.

**Conclusions:** Patients with phenylketonuria are predisposed to be overweight and short. WHO growth charts detect overweight patients better than CDC growth charts. Further studies are needed to find out that what specific components of the diet are playing role in the causation of such changes in the nutritional status of the phenylketonuria children.

**Key words:** Hyperphenylalaninemia, phenylketonuria, growth, diet

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

Şekil 2.1. Fenilalaninin kimyasal yapısı .....	4
Şekil 2.2. Fenilalaninin tirozine dönüştüğü metabolik yol .....	5
Şekil 2.3. Fenilalanin hidroksilaz enziminin tam uzunluktaki bir modeli. Düzenleyici alt birim kırmızı, katalitik alt birim yeşil, tetramerizasyon alt birimi açık mavi renkte gösterilmiştir (27) .....	6
Şekil 2.4. Fenilalanin hidroksilasyon sistemi .....	7
Şekil 2.5. Serotonin ve dopamin biyosentezi.....	7
Şekil 2.6. Hiperfenilalanineminin beynin zedelenmesi üzerine potansiyel mekanizmasının özeti .....	13
Şekil 2.7. 12.kromozom üzerinde FAH geni lokalizasyonu. ....	15
Şekil 2.8. Fenilalanin hidroksilaz enziminin tam uzunluktaki bir modeli, BH <sub>4</sub> 'e yanıt veren mutasyonlar gösterilmiştir. ....	17
Şekil 4.1. Hastaların tanı konma yaşına göre yüzdeleri.....	43
Şekil 4.2. Yaşlara göre diyet ile alınan ortalama fenilalanin miktarı (mg/kg).....	43
Şekil 4.3. Yaşlara göre diyet ile alınan ortalama protein miktarı (gr/kg) .....	44
Şekil 4.4. Hastaların boy SD ve hedef boy SD arasındaki ilişki durumu .....	55

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

Tablo 2.1.	FAH geninde meydana gelen mutasyon tipleri.....	16
Tablo 2.2.	Türkiye ve diğer bazı ülkelerde fenilketonüri sıklığı.....	18
Tablo 2.3.	Çocuklarda yaşa göre önerilen fenilalanin miktarı .....	21
Tablo 2.4.	Çocuklarda yaşa göre önerilen protein miktarı.....	22
Tablo 2.5.	NSPKU (National Society for Phenylketonuria) hedef kan düzeyleri konsensus önerileri.....	25
Tablo 4.1.	Hastaların cinsiyet ve hastalık alt grubuna göre dağılımı.....	42
Tablo 4.2.	Hastaların yaşlara ve hastalık alt grubuna göre dağılımı .....	42
Tablo 4.3.	PKU alt gruplarına göre diyet ile alınan ortalama fenilalanin miktarı.....	44
Tablo 4.4.	PKU alt gruplarına göre diyet ile alınan ortalama protein miktarı .....	45
Tablo 4.5.	Hastaların BGVA değerlerine ve yaşlara göre beslenme durumlarının değerlendirilmesi.....	45
Tablo 4.6.	CDC-2000 büyüme eğrilerine göre hastaların büyümelerinin değerlendirilmesi .....	46
Tablo 4.7.	Hastaların CDC-2000 büyüme eğrilerine göre belirlenen büyüme durumlarının cinsiyetlere göre dağılımı.....	46
Tablo 4.8.	DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre belirlenen büyüme durumlarının değerlendirilmesi.....	47
Tablo 4.9.	Hastaların DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre belirlenen büyüme durumlarının cinsiyetlere göre dağılımı.....	47
Tablo 4.10.	CDC-2000 ve DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre hastaların büyümelerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.11.	Hastaların DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine ve yaş gruplarına göre büyüme durumları.....	48
Tablo 4.12.	Çalışma grubu ve toplum genelinde fazla kilo ve obezite oranlarının karşılaştırılması .....	49

Tablo 4.13. Çalışma grubu ve toplum genelinde malnutrisyon oranları.....	49
Tablo 4.14. CDC-2000 yaşa göre boy eğrilerine göre hastaların boyca büyümelerinin değerlendirilmesi .....	50
Tablo 4.15. DSÖ 2006-2007 yaşa göre boy eğrilerine göre hastaların boyca büyümelerinin değerlendirilmesi .....	50
Tablo 4.16. CDC-2000 ve DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre hastaların boyca büyümelerinin karşılaştırılması .....	51
Tablo 4.17. Hastaların DSÖ 2006-2007 büyüme eğrileri ve yaş gruplarına göre boyca büyüme durumları .....	51
Tablo 4.18. Çalışma grubu ve toplum genelinde boy kısalığı oranlarının karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.19. DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre hastaların PKU alt grubu ve vücut ağırlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	53
Tablo 4.20. CDC-2000 büyüme eğrilerine göre hastaların PKU alt grubu ve vücut ağırlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi .....	53
Tablo 4.21. DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre hastaların PKU alt grubu ve boy ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	54
Tablo 4.22. CDC-2000 büyüme eğrilerine göre hastaların PKU alt grubu ve boy ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	54

## SİMGELER VE KISALTMALAR

A.B.D.	: Amerika Birleşik Devletleri
ADP	: Adenozindifosfat
Ark.	: Arkadaşları
BGVA	: Boya göre vücut ağırlığı
BH <sub>2</sub>	: Dihidrobiyopterin
BH <sub>4</sub>	: Tetrahidrobiyopterin
BOS	: Beyin-omurilik sıvısı
cAMP	: Siklik adenozinmonofosfat
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
cm	: Santimetre
DHPR	: Dihidropteridin redüktaz
dl	: Desilitre
DNA	: Deoksiribonükleik asit
Dr.	: Doktor
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EC	: Enzim komisyonnumarası
E.coli	: Eschericia coli
FA	: Fenilalanin
FAH	: Fenilalanin hidroksilaz
FAL	: Fenilalanin amonyak liyaz
Fe <sup>+2</sup>	: Artıkideğerlikli demir
gr	: Gram
GTP	: Guanozintrifosfat
GTPCH	: Guanozintrifosfat siklohidrolaz
HFA	: Hiperfenilalaninemi
HPLC	: High performance liquid chromatography
IOTF	: International Obesity Task Force
IUGG	: İntrauterin gelişme geriliği
IQ	: Intelligence quotient

Kg	: Kilogram
L	: Litre
LCPUFA	: Uzun zincirli poliunsature yağ asitleri
L-DOPA	: L-dihidroksifenilalanin
LNAA	: Large neutral aminoacids
m	: metre
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
μmol	: Mikromol
mRNA	: Messenger ribonükleik asit
NCHS	: National Center for Health Statistics
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
NOS	: Nitrikoksitsentaz
NSPKU	: National Society for Phenylketonuria
örn.	: Örneğin
OMIM	: Online Mendelian Inheritance in Man
pH	: Powerofhydrogen
PKD	: Pterin-4α-karbinolamindehidrataz
PKU	: Fenilketonüri
PP	: Pirofosfat
PTPS	: 6-Piruvoyil-tetrahidropterinsentaz
RDA	: Recommended Daily Allowance
SD	: Standart sapma
SPSS	: Statisticalpackageforsocialsciences
SR	: Sepiapterinredüktaz
SSS	: Santral sinir sistemi
TNSA	: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
TÜBİTAK	: Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırmalar Kurumu
vb	: Vebenzeri
VKİ	: Vücut kitle indeksi

# 1.GİRİŞ

Fenilketonüri (PKU)(OMİM 261600)fenilalaninin tirozine dönüştürülmesinden sorumlu olan fenilalanin hidroksilaz enziminin eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif kalıtmalıbir metabolik hastalıktır (1). Kalıtsal metabolik hastalıklar içerisinde en sık görülenlerden biridir(2).Çeşitli Avrupa ülkelerinde görülme sıklığı 1:3000 ile 1:30000 arasında değişkenlik göstermektedir (3,4). Tedavi edilmediğinde ağır zeka geriliği, mikrosefali ve epilepsiye neden olan bu hastalıkta, bilim ve tıp alanındaki gelişmeler sonucu uygun tedaviler ile normal kognitif fonksiyon ve fiziksel büyüme kazandırılabilir(2).

PKU'lu hastalara presemptomatik dönemde yenidoğan taraması ile tanı konabilmesi; sağlık alanında 20. yüzyılın en önemli başarılarından biridir. Bu başarının arkasındaki en önemli etken ise kuşkusuz uygulanan diyet tedavisidir. Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisine semptomlar gelişmeden önce başlanmasıyla, tedavi edilmemiş PKU'da görülen entellektüel yetersizlik, nöbetler, davranış sorunları ve mikrosefali gibi başlıca sekeller engellenmiş olur. Bu nedenle PKU'lu hastalara fenilalaninden kısıtlı diyetle birlikte fenilalanin içermeyen aminoasit bazlı mamalar önerilmektedir. Uygun seçilmiş bazı hastalarda fenilalanin hidroksilaz enziminin kofaktörünün sentetik bir şekli olan sapropterin dihidroklorid plazma fenilalanin düzeylerini düşürmek amacıyla kullanılmaktadır (5).

Diyetteki protein kısıtlamasının bir sonucu olarak PKU'lu hastalar genellikle karbonhidrattan zengin diyet tüketmek durumundadırlar ki bu da potansiyel olarak aşırı kilolu olma ve obezite riskini artırmaktadır(6,7). Küçük yaşlardanbaşlayarak diyet tedavisini sürdürmenin gerekliliğinin vurgulanması, genç çocuklarda anormal beslenme davranışlarına sebep olmakta(8,9),beslenmelerinde daha çok kontrol kazanmaya başlamış yaşça daha büyük çocuklarda ise potansiyel olarak obeziteyi teşvik eden yeme davranışları ile sonuçlanabilmektedir.

Fenilalaninden kısıtlı diyet tüketen Kuzey Amerikalı PKU'lu hastaların büyümelerini inceleyen erken dönemlerdeki çalışmalarda, tedavi edilmiş PKU'lu hastalarının normal popülasyon ile karşılaştırıldığında normalin altında lineer büyüme gösterdiği saptanmıştır (10). Amerika Birleşik Devletleri'nde ortak

yürütülen bir çalışmanın erken analiz sonuçlarına göre ise 4 yaşına kadar olan PKU'lu çocuklarda bu bulgu desteklenememekte ve hatta bu hastaların fazla kilolu olmaya eğilimli oldukları bildirilmektedir (11,12). Aynı hastalarda daha sonraki çalışmalarda ise, bu çocukların büyüdükçe normal popülasyona göre ortalama ağırlıklarının daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır(13). Yaşları 2 – 11 arasında değişen Kuzey Amerikalı 67 PKU'lu hastanın vücut kitle indeksini değerlendiren daha yeni bir başka çalışmada ise PKU'lu hastaların fazla kilolu olmaya eğilimli oldukları ancak sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir(14).İspanya'da klasik PKU'lu hastalardaki başka bir çalışmada 13 yaşından büyük kız ve 18 yaşından büyük erkek hastaların kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha ağır oldukları bildirilmiştir (15). Buna karşındığer bazı çalışmalarda, PKU'lu hastaların fazla kilolu olmaya eğilimlerinin olmadığı ve PKU'lu hastalarda fazla kilolu olma açısından artmış risk taşıdığıının göstergesi olan istirahat enerji harcamasında yapısal olarak farklılıklar bulunmadığı saptanmıştır (16,17). Avusturya'dan bir çalışmada, her ne kadar PKU'lu çocuklar ile normal popülasyon arasında vücut kompozisyonu açısından herhangi bir fark olmadığı bildirilmişse de(16) Almanya'dan benzer ve daha yeni bir çalışmada PKU'lu hastalarda vücut yağ kitlesinin daha fazla olduğu saptanmıştır (18).

PKU'lu hastalarda daha önceki çalışmaların verilerini yorumlamak, 1980'lerden başlayarak genel pediatrik popülasyonda fazla kilolu olma prevalansının artması gerçeği nedeniyle oldukça komplikedir. NHANES'in (National Health and Nutrition Examination Survey) güncel verilerine göre 2–19 yaş arasındaki çocukların %11,9'unun vücut kitle indeksi 97 persentil ve üzerinde; %16,9'unun 95 persentil ve üzerinde (obez olarak tanımlanmıştır) ve %31,7'sinin 85 persentil ve üzerinde (fazla kilolu olarak tanımlanmıştır) olduğu bildirilmiştir(19). Genel pediatrik popülasyonda saptanan obezite prevalansındaki bu artışa karşın hiçbir çalışmada okul yaşındaki PKU'lu popülasyondaki obezite ve fazla kilolu olma prevalansı genel popülasyona göre eş zamanlı olarak değerlendirilmemiştir. Adölesanlardaki yüksek obezite oranları(19)ile yine PKU'lu hastaların obezite oranlarını karşılaştıran çalışmalar da henüz yoktur.

Özellikle son yıllarda, PKU'nun nörofizyolojik sekelleri ile ilgili yayınların geniş veri tabanı ile karşılaştırıldığında uygulanan diyet tedavisi ve büyüme



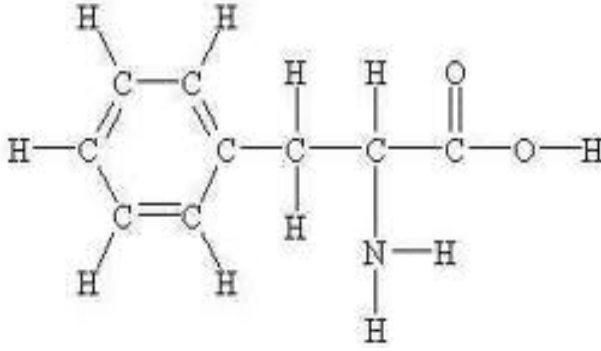
arasındaki iliřkiyi deęerlendiren az sayıda yayın bulunmaktadırdır (20). Bizim çalıřmamızın amacı bilim dalımızda izlenmekte olan ve dūřuk fenilalaninli-dūřuk proteinli diyet tedavisi alan PKU'lu hastalarda būyūmenin deęerlendirilmesidir.

Daha ōnceki çalıřmalarda DSŌ-2007 verilerinin fazla kilolu vakaları daha iyi tanımladıęına iřaret edilmektedir. Kanada'da 2-17 yař grubu fazla kilolu ya da obez vaka sıklıęı 'International Obesity Task Force (OTF)' ile %26, CDC-2000 ile %28 iken, DSŌ standartları ile %35 olarak saptanmıřtır. Bu çalıřmanın bir dięer amacı da hastaların būyūmelerinin hem Dūnya Saęlık Őrgūtu (DSŌ) tarafından hazırlanan būyūme eęrileri ve hemde CDC būyūme eęrileri kullanılarak karřılařtırılmasıdır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.FENİLALANİNİN BİYOKİMYASI VE METABOLİZMASI

L-fenilalanin( $\alpha$ -amino-hidroksinnamikasit, $\alpha$ -amino- $\beta$ -fenilpropionikasit),proteinlerinaminoasitiçeriklerinin%4-6kadarınıoluşturanesansiyelbiraminoasittirveketojeniktir (21)(Şekil 2.1).

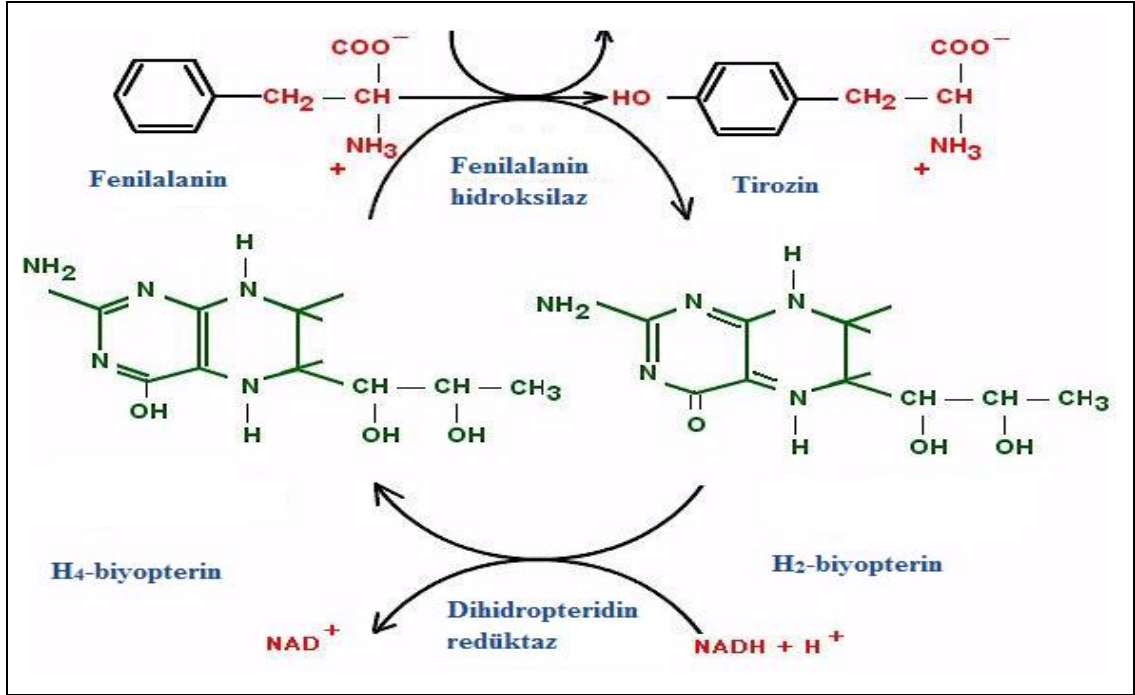


Şekil 2.1. Fenilalaninin kimyasal yapısı

Memeliler tarafından sentezlenemediğinden,normal büyüme için gerekli olan gereksinim mutlaka diyet ile dışarıdan alınmalıdır. Protein yapımı için gerekli olmayan fazla fenilalanin (%75kadarı), karaciğerde bulunan fenilalanin hidroksilaz (FAH) (fenilalanin-4-monooksijenaz) enzimi ile tirozine dönüştürülmektedir(2). Bu geridönüşümsüz bir hidroksilasyon reaksiyonudur.

Fenilalanin hidroksilasyon sistemi üç bileşenden oluşur (22,23,24) (Şekil 2.2.)

- Fenilalanin hidroksilaz enzimi (FAH)
- Konjuge olmayan pterin kofaktörü, tetrahidrobiopterin (BH<sub>4</sub>)
- BH<sub>4</sub> rejenerasyonunu sağlayan dihidropteridin redüktaz ve pterin-4 $\alpha$ -karbinolamindehidrataz

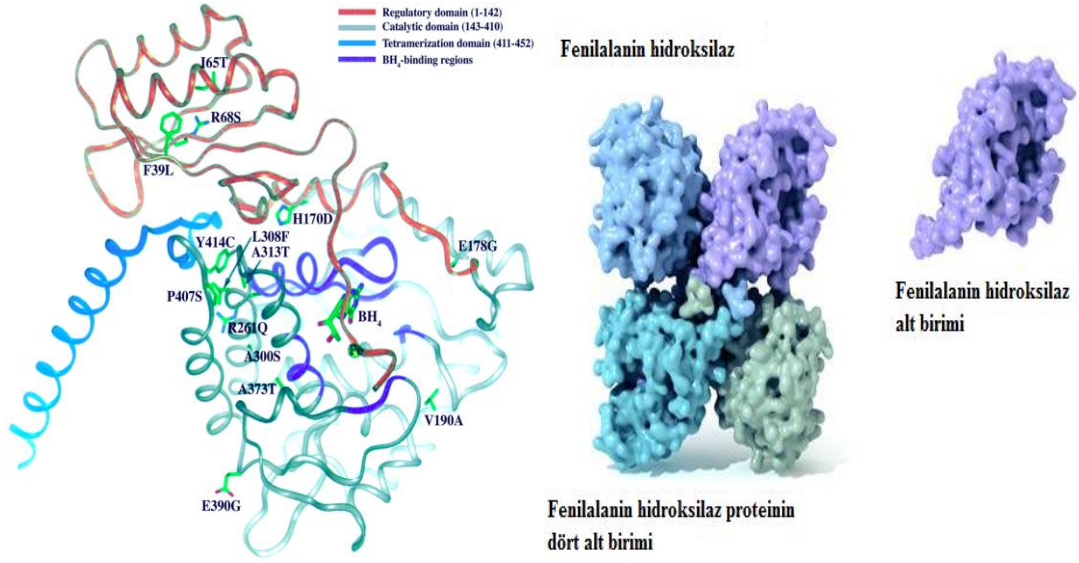


**Şekil 2.2.** Fenilalaninin tirozine dönüştüğü metabolik yol

Fenilalaninhidroksilaz (EC1.14.16.1), fenilalaninkatabolizması için hızkısıtlayıcı birenzimdir ve kofaktör olarak konjuge olmayan pterin, aktif halde bulunan (6R)-L-eritro-5,6,7,8-tetrahidrobiopterin (BH<sub>4</sub>) ve moleküler oksijene gereksinim duyar (25,26,27). Beyinde FAH enzim bulunmaz. İmmünohistokimya, mRNA analizi ve enzimatik aktivite ölçümü sonucu insan böbreğinde önemli oranda, lenfositler, eritrolösemik hücreler ve koryon villus hücrelerinde ise düşük FAH aktivitesi saptanmıştır (1).

#### FAH

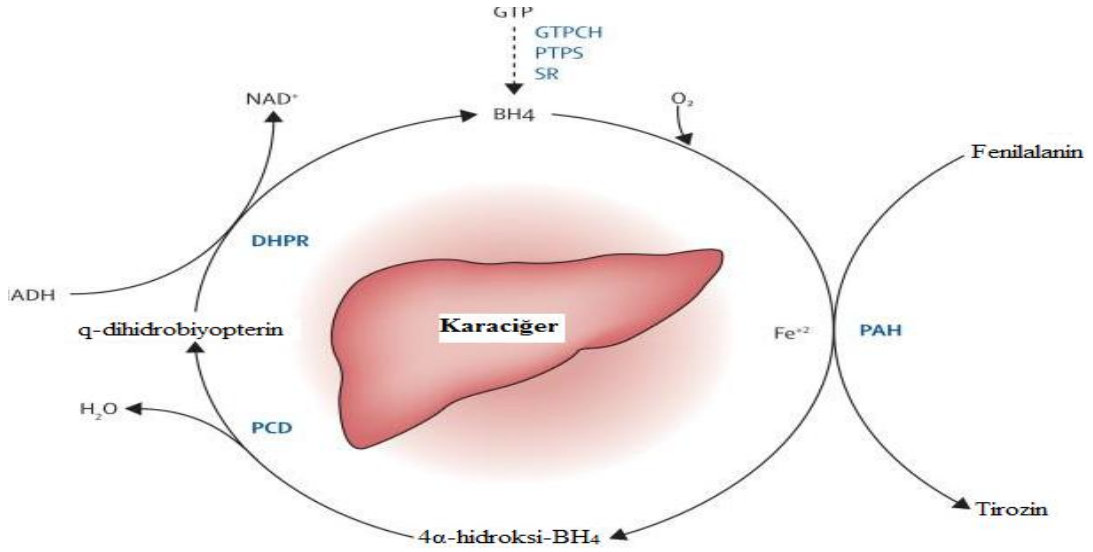
demiri çeren bir homotetramerdir. 452 aminoasitten oluşur, karaciğerde dimerve ya aktif for muolan tetramerler şeklinde bulunur. Ortamdaki fenilalanin konsantrasyonu arttığında dimerik şekilleri tetramerik şekle dönüşür (1). FAH monomerlerinin her biri farklı "domain"lerden oluşur. Düzenleyici "domain", fosforilasyonun aktivasyonunda etkili olduğu düşünülen serinin bölgesini içerir. Katalitik "domain", 27 amino asiti çeren kofaktör (BH<sub>4</sub>) ve üç değerlikli demirin bağlandığı özel bir bölgeyi içerir, bu 27 aminoasitin 10 tanesi aktif bölgededir. Pterin bağlanması sonrasında gerçekleşen konformasyonel değişiklikler pterinlerin FAH üzerinde düzenleyici etkisi olduğunu göstermektedir. C-terminal "domain" in, alt birimler arası bağlanmayı sağladığı düşünülür (28) (Şekil 2.3).



**Şekil 2.3.** Fenilalanin hidroksilaz enziminin tam uzunluktaki bir modeli. Düzenleyici alt birim kırmızı, katalitik alt birim yeşil, tetramerizasyon alt birimi açık mavi renkte gösterilmiştir (27)

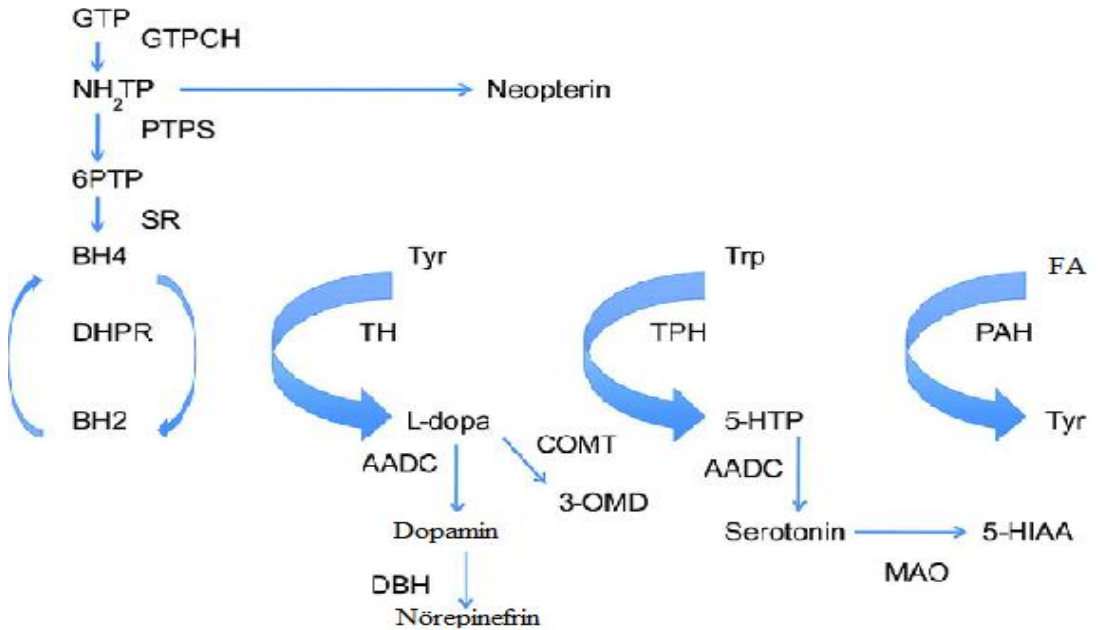
### Hidroksilasyon

reaksiyon sırasında  $BH_4$  kuinoid  $BH_2$ 'ye oksidize olur. FAH enziminin aktivitesinin sürekliliğini sağlamak için aktif pterin sürekli ortamda yeterince bulunmalıdır.  $BH_4$  havuzunun sürdürülmesi için  $BH_2$ , pterin-4 $\alpha$ -karbinolamini dehidrataz (PKD) ve dihidropteridin redüktaz (DHPR) ile  $BH_4$ 'e geri çevrilebilir ve yağuanozin trifosfatı (GTP) *denovo* sentezlenebilir. GTP'den  $BH_4$  sentezisi sırasında 3 enzimatik reaksiyon sonucunda gerçekleşir; GTP siklohidrolaz, 6-piruvoyil-tetrahidropterin sentetaz (PTPS) ve septippterin redüktaz (SR).



**Şekil 2.4.** Fenilalanin hidroksilasyon sistemi

Tetrahydrobiopterin ayrıca biyogenikaminlerin biyosentezinde anahtar rol üstlenmiş olan iki önemli enzimdir, tirozin-3-hidroksilaz ve triptofan-5-hidroksilaz enzimlerinin de ko-faktörüdür ve dopamin, katekolamin, melanin, serotonin ve nitrik oksidaz sentezi için gereklidir (Şekil 2.5) (22,29).



**Şekil 2.5.** Serotonin ve dopamin biyosentezi

FAH enzim eksikliği fenilketonların üretiminin artışına neden olur, fenilalaninin fazlası fenilpirüvikaside dönüşür veya feniletilamine dekarboksile olur.

İdrarda hidroksifenilasetikasit, fenilpirüvikasit, fenilasetikasit ve fenilasetil glutamin atılımları artar (21,30). Bu metabolitlerin SSS zedelenmesinde rolü yoktur, sadece hastalığın şiddetini yansıtır.

## **2.2. HİPERFENİLALANİNEMİ NEDENLERİ**

Fenilalaninin tirozine dönüştürülme hızında azalmaya neden olan tüm kalıtsal yada akkiz nedenler vücut sıvılarında ve beyinde fenilalanin konsantrasyonunun artmasına neden olur (21).

### **Kalıtsal Nedenler**

- Klasik PKU
- Hafif Hiperfenilalaninemi (HFA)
- BH<sub>4</sub>'e yanıt veren HFA
- BH<sub>4</sub>metabolizması bozukluklarına bağlı HFA

### **Akkiz nedenler**

- Sirkadyen ritm (öğleden sonra kanda fenilalanin düzeyi biraz artar)
- Kwashiorkor
- Obezite
- Yanık (vücut yüzeyinin %20 ve daha fazlasını kapsayan yanıklardan 0-7 gün sonra)
- Enfeksiyonlar
- Böbrek yetmezliği
- Metotreksat tedavisi (kanda fenilalanin/ tirozin oranı artar)
- Yenidoğan döneminin geçici tirozinemisi
- Prematürite (geçici olarak kanda fenilalanin artar)

### **2.2.1.Klasik Fenilketonüri ve Diğer Hiperfenilalaninemiler**

Hiperfenilalaninemi (HFA) fenilalaninin tirozine dönüşümünü sağlayan fenilalanin hidroksilaz enzimi (FAH, EC1.14.16.1) veya bu enzimin kofaktörü olan tetrahidrobiopterinin (BH<sub>4</sub>) eksikliği sonucu ortaya çıkan heterojen bir grup hastalıktır. Fenilalaninin tirozine enzimatik hidroksilasyonundaki azalma FAH

genindeki mutasyondan, biyopterinlerin sentez yada geri dönüşümündeki bozukluklardan kaynaklanabilir(21).

Çocuklarda normal kan fenilalanin düzeyleri (ortalama 8 yaş civarında)  $62 \pm 18 \mu\text{mol/L}$ (26-98), adölesanlarda (ortalama 16 yaş civarında)  $60 \pm 13 \mu\text{mol/L}$  (34-86), erişkinlerde normal kan fenilalanin düzeyleri ise  $58 \pm 15 \mu\text{mol/L}$  (42-74)'dir. Adölesan erkeklerin kan fenilalanin düzeyleri kızlarınkinden biraz daha yüksektir. Yenidoğan ve daha büyük çocuklarda normal kan fenilalanin düzeyleri erişkinlerdeki gibidir(21,31,32).Kan fenilalanin düzeyi  $>2 \text{ mg/dl}$  ( $>120 \mu\text{mol/L}$ )'nin üzerinde bulunduğunda hiperfenilalaninemi varlığından söz edilebilir(21).

### 2.2.1.1.Klasik Fenilketonüri

Klasik PKU, FAH enzimin tam yada tama yakın eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Karaciğerde FAH enzim aktivitesi normalin %0.3'ünden daha düşüktür (33).

Tanı anındaki kan fenilalanin düzeyinin 20 mg/dl'nin üzerinde olması ile karakterizedir. Tedavi edilmezse, birkaç nadir vaka dışında istisnasız olarak klasik fenilketonüri belirti ve bulguları oluşur. Hastaların kan fenilalanin düzeylerinin 6 mg/dl'nin altında tutulabilmesi için diyet tedavisinde tolere edilebilen fenilalanin miktarı yalnızca 200-300 mg/gün' dür (33).

#### 2.2.1.1.1.Tarihçesi

PKU'nun mental gerilik, motor bozukluklar,saç ve göz renklerinin açık oluşu, egzema şeklindeki deri değişiklikleri ile birlikte giden kalıtsal metabolik bir bozukluk olduğu ilk kez 1934 yılında Norveçli biyokimyacı ve klinisyen Dr. Asbjörn Fölling tarafından bildirilmiştir. Dr. Fölling, zeka geriliği olan ve değişik bir vücut kokusuna sahip altı buçuk ve dört yaşındaki iki çocuğu incelemek için izin almış ve çocukların idrar örneklerinde keton olup olmadığına bakmak için demir-3-klorür eklediğinde kahverengimsi bir renk elde edilmesi gerekirken yeşil renk oluştuğunu fark etmiştir. Daha sonraki çalışmalarında zeka geriliği nedeniyle izlenen 430 hastayı incelemiş, bu hastaların sekiz tanesinin idrarlarında da benzer bulgulara rastlamış ve idrarla atılan bu bileşiğin fenilpirüvik asit olduğunu ortaya koymuştur . Bunun üzerine hastalığın kognitif gelişim üzerine olan etkisini de vurgulamak amacıyla hastalığa "*Imbecilitas phenylpyrouvica*" ismi verilmiştir (1,34).Sonraki yıl İngiliz genetikçi Lionel Penrose hastalığın otozomal resesif kalıtımını ve mental geriliğe yol açan hastalıklar içerisinde biyokimyasal bir neden saptanabilen ilk hastalık olduğunu göstermiş ve hastalığı PKU olarak adlandırmıştır(35-37). Jervis 1947'de sağlıklı insanlara fenilalanin verildiğinde bunlarda kan tirozin düzeylerinin yükseldiğini fakat PKU'lu hastalarda bu yanıtın olmadığını saptamış ve PKU'daki metabolik bozukluğun fenilalaninden tirozin sentezinde olduğunu düşünmüş(33), 1952 yılında fenilalanini tirozine dönüştüren enzim sistemi keşfedilmiş ve 1953 yılında hastanın karaciğerinde FAH enzim eksikliğini göstermiştir (38-40). 1951 yılında Woolf ve Vulliamy fenilalaninden kısıtlı diyetin nörolojik bulguları önlemekte ve



PKU tedavisinde etkili olabileceğini öne sürmüştür, 1953 yılında bu diyet tedavisi ciddi mental ve motor geriliği olan 2 yaşındaki PKU'lu bir hastaya uygulanmış, tedavi sonrasında yürümeye, sandalyeye tırmanmaya başlamış ve saç rengi koyulaşmıştır. İki yıl sonra Bickel ve arkadaşları fenilalaninden kısıtlı kazein hidrolizat kullanarak 2 yaşında PKU'lu bir hastada biyokimyasal ve klinik düzelme olduğunu göstermiştir (41). 1956'da enzim sisteminin iki bileşeni olduğu farkedilmiş (42), 1963'de bu iki sistemin FAH ve dihidropteridin redüktaz enzimlerinden oluştuğu (24), 1958'de hastaların çoğunda esas patolojinin FAH aktivitesinin düşüklüğü olduğu, 1978'de ise tetrahidrobiopterin biyosentezi ile ilişkili basamakların eksikliğinin hastalığa neden olabileceği (43) gösterilmiştir.

Tüm bunların sonucunda, PKU'lu hastalarda gelişim geriliği saptandıktan sonra tedavi başlansa bile yalnızca kısmi bir başarı elde edilebildiği anlaşılmış, bu nedenle hastalığın presemptomatik aşamasında tanı konmasının oldukça kritik olduğu belirlenmiş; bunun sonucu olarak da yenidoğan toplum tarama programları oluşturulmuştur(2). Öncelikle idrar ile demir-3-klorür testi tarama metodu olarak kullanılsa da(21), sonradan bu metodların yerini kapiller kan örneklerinin kullanıldığı metodlar almıştır. En yaygın kullanılan Guthrie testi olarak adlandırılan bakteriyal inhibisyon metodudur. Bu metod, 1961 yılında Dr. Guthrie tarafından geliştirilmiş; filtre kağıdına alınan bir damla kan kullanılarak uygulanmış ve yenidoğan taramalarında yerini almıştır (44). Test subtilis basillerinin fenilalanin içermeyen bir kültür ortamında çoğalamaması esasına dayanır. Besi yerine eklenen beta-tiyenilalanin kanda normalde bulunan fenilalanini bakterilerin kullanmasını engeller ve hiperfenilalaninemisi olan bebeğin Guthrie kartı üzerine alınmış kan örneğinin çevresinde çapı kan fenilalanin düzeyi ile orantılı olarak artan bir üreme alanı izlenir (21). 1970'li yılların başlarından itibaren dünyanın birçok gelişmiş ülkesinde giderek yaygınlaşan yenidoğan tarama programları ve etkili diyet tedavileri ile milyonlarca çocuğun erken tanı alarak zihinsel özürülü olmaları önlenmiş ve hastalık kontrol altına alınmaya başlamıştır. 1980'lerde FAH geni klonlanmış ve 12. kromozoma haritalanmış, tüm FAH gen dizilimi elde edilmiştir ve ilk mutasyon saptanmıştır. 1990'lardan günümüze hastalığa neden olan 700'den fazla mutasyon belirlenmiştir(45).

PKU, erken tanı ve tedavi ile kontrol altına alınabilecek zeka geriliklerinin bir kısmının biyokimyasal nedenlerinin de olduğunun anlaşılması ve tarama programlarında yer alması nedeniyle halk sağlığı açısından model oluşturmaktadır.

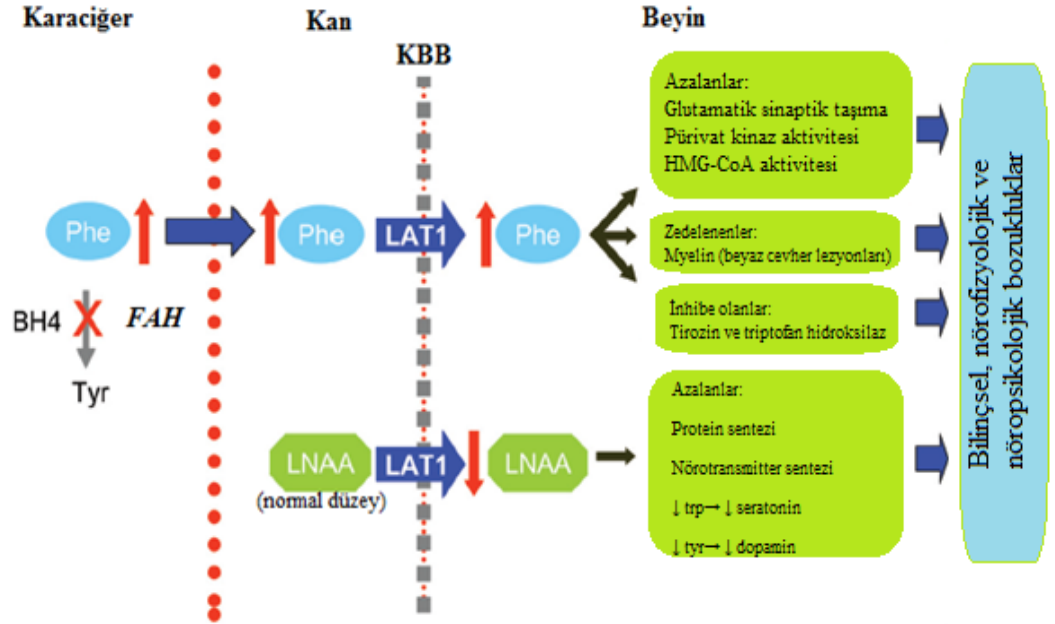
#### **2.2.1.1.2.Klinik Bulgular**

Tedavi edilmemiş PKU'lu hastalarda çocukluk döneminde ilerleyici ve geri dönüşümsüz mental geriliğin oluşumu kaçınılmazdır. Tedavi edilmezse hastaların %50-70' nin IQ düzeyi 35'in altında, %88-90'nunki ise 65'in altındadır(46). Diyet ile tedavisi mümkün olduğundan hastalığın erken tanısı çok önemlidir. Hasta çocuk doğumda asemptomatiktir, yenidoğan döneminde tek ipucu idrardaki fenillaktikasit atılımına bağlı küf kokusu olabilir. Bazen en erken belirti pilor stenozunu taklit eden şiddetli kusma olabilir. Fakat bir yılın sonunda belirgin gelişme geriliği ve mikrosefali oluşur(21, 22, 46). Diğer klinik bulgular vakaların yaklaşık %60'ında görülen açık saç, cilt ve göz rengi ile karakterize fenotip, küf benzeri idrar ve ter kokusu, egzamatöz veya skleroderma benzeri cilt lezyonlarıdır. Ciddi öğrenme güçlüğü yanında epilepsi de sık görülür.

Daha büyük çocuklarda davranış bozuklukları (otizm, hiperkinetizm, amaçsız hareketler), tikler, tonus artışı, hiperrefleksi ve tremor, postür ve yürüyüş bozuklukları görülebilir (21,30). Belirgin maksilla, geniş aralıklı yerleşim gösteren dişler, mine tabakası hipoplazisi ve büyüme geriliği diğer sık karşılaşılan morfolojik bulgulardır(22,47, 48).

Hastalığın klinik, biyokimyasal ve genetik yönü çok iyi bilinmesine karşın beyin zedelenmesinin patogenezi tam olarak anlaşılammıştır. Kronik olarak yükselmiş kan fenilalanin düzeyleri ile ilişkilidir. Fenilalanin düzeylerinin normal sınırlara düşürülmesiyle, oluşabilecek nörotoksisitenin engellenebildiği bilinmektedir. L-tipi aminoasit taşıyıcısı fenilalanin, tirozin, triptofan gibi büyük nötral aminoasitlerin (large neutral aminoacids- LNAA) kan beyin engelini geçmelerinin tek yoludur ve bu taşıyıcı için kendi aralarında yarışır. Yüksek serum fenilalanin düzeyleri varlığında bu taşıyıcı fenilalanin ile doyar ve diğer LNAA'ların beyine geçişi etkilenir. Beyinde fenilalanin düzeylerinin artması ve diğer LNAA'ların azalması durumunda gelişen ikincil nörotransmitter eksikliği (örn. serotonin, katekolaminler gibi), PKU'nun SSS tutulumu patogenezinde suçlanan en

önemli nedenlerden biridir (Şekil 2.6) (49,50). Ayrıca miyelin biyosentezinin bozulmasının (51), nörotransmitter metabolizmasının hiperfenilalaninemi ile inhibe edilmesinin, sinaps oluşumunun ve dendritik dallanmanın azalmasının (52) SSS tutulumu patogenezinde rol oynadığı öne sürülmektedir.



**Şekil 2.6.** Hiperfenilalanineminin beyin zedelenmesi üzerine potansiyel mekanizmasının özeti

Seyrek de olsa bazı tedavi edilmemiş klasik PKU'lu erişkin hastalar (%2-5) normal veya normale yakın zeka fonksiyonu gösterebilirler. Beyin manyetik rezonans spektroskopik görüntülemesinde bu hastalarda beyin fenilalanin düzeylerinin kan fenilalanin düzeylerine göre klasik PKU'lu hastalarda beklenenden daha az olduğu gösterilmiştir (53).

### 2.2.2. Hafif “mild“ HFA (fenilketonüri olmayan HFA)

Plazma fenilalanin düzeyinin 2 mg/dl (120 µmol/L)'den fazla 20 mg/dl (1200 µmol/L)' den az olması olarak tanımlanır (21). Bu hastaların idrarında fenilketon atılımı saptanmaz. Hiperfenilalaninemi ile kastedilen daha düşük kan fenilalanin düzeyleridir. Tanı anındaki kan fenilalanin düzeylerine göre bu hastalarda kısıtlı diyet tedavisi uygulanır(46). Normal proteinle beslenip kan fenilalanin düzeyleri sürekli olarak 360-600 µMol/L arasında seyreden çocuklara tedavi uygulanmasının

gerekliliği ispatlanamamıştır. Buna karşın klasik PKU'lu çocuklarda erken çocukluk döneminde kan fenilalanin düzeyleri 360 µmol/L'nin üzerinde seyredenlerde IQ'da hafif bir düşüş gösterildiğinden güncel olarak önerilen kan düzeylerinin tüm hastalar için klasik PKU'daki hedef düzeylere indirilmesi gerektiğidir.

Bu gruptaki hastalar hiperfenilalaninemi derecesine göre farklı alt gruplara sınıflandırılabilirler;

**Orta derecede “moderate” PKU:** Enzim aktivitesi normalin %1'inin üzerinde, kan fenilalanin düzeyi 15-20 mg/dl arasındadır.

**Hafif “mild” PKU:** Enzim aktivitesi normalin %5'inin üzerinde, kan fenilalanin düzeyi 10-15 mg/dl arasındadır.

**Hafif “mild“ HFA (fenilketonüri olmayan HFA):** Enzim aktivitesi normalin%30'unun üzerinde, kan fenilalanin düzeyi 10 mg/dl'nin altındadır (30).

Hiperfenilalaninemi saptanan her bebek idrar neopterin, biyopterin düzeyleri ve Guthrie kartı üzerine alınmış kan örneklerinde dihidropteridin redüktaz enzim aktivitesi ölçülerek BH<sub>4</sub> metabolizması bozukluğu yönünden incelenmelidir. Kalıcı hiperfenilalaninemi saptanan vakaların %1-3'ünde BH<sub>4</sub> metabolizması bozukluğu vardır (21).

### 2.2.3.Biyopterin bozuklukları

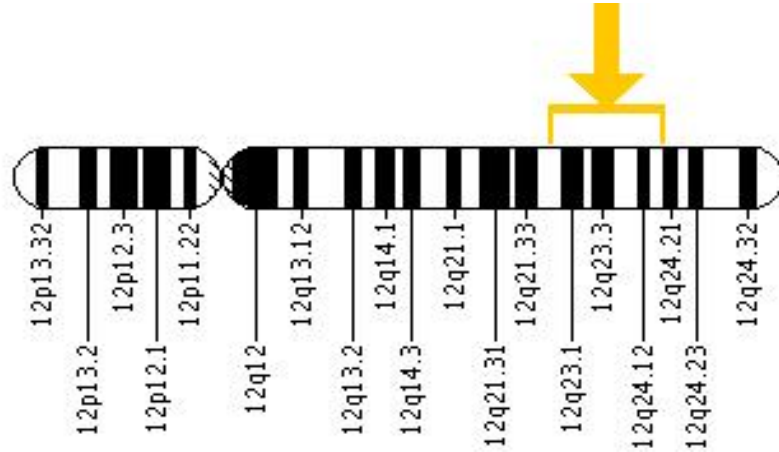
Daha önce de tartışıldığı gibi biyopterin sentez ve geri dönüşümündeki bozukluklar da hiperfenilalaninemiye neden olur. Guanozin trifosfat siklohidrolaz eksikliği, 6-pürivoyil tetrahidropterin sentaz eksikliği BH<sub>4</sub> sentezinde bozukluk, pterin-4α-karbinolamin dehidrataz eksikliği, dihidropteridin redüktaz eksikliği ise BH<sub>4</sub> rejenerasyonunda bozuklukla giden bu grubu oluşturan hastalıklardır. Bu hastaların yarısından fazlasında 6-pürivoyil tetrahidropterin sentaz eksikliği görülür. BH<sub>4</sub> eksikliğine bağlı hiperfenilalaninemiler FAH enzim eksikliğine göre çok daha seyrekdir(46). Kalıcı HFA vakalarının %1-3'ünü oluşturmaktadır(21). BH<sub>4</sub> guanozin trifosfat (GTP)' tan çeşitli enzimatik reaksiyonlar sonucunda sentezlenir. BH<sub>4</sub>, FAH enziminin kofaktörüdür, aynı zamanda beyin nörotransmitter (serotonin, dopamin) metabolizmasında görev alan triptofan hidroksilaz ve tirozin hidroksilaz için de gereklidir (22, 29). Sonuç olarak bu tip hiperfenilalaninemiler nörotransmitter eksiklikleri de olduğundan daha ağır nörolojik bulgularla seyreder.

Hiperfenilalaninemi eşlik ettiğinden yenidoğan taraması ile tanı alırlar. Kan fenilalanin düzeyleri değişkenlik gösterir.

Klinik bulgular PKU'dan çok daha farklıdır. Hayatın ilk birkaç ayında nörolojik bulgular ortaya çıkar. Motor-mental gerilik, nöbet, koreo-atetoid yada distonik ekstremite hareketleri, hipotoni, hipersalivasyon, beslenme-yutma güçlüğü ve otonomik sorunlar gözlenir(54). Bulgular genellikle ilerleyicidir ve diurnal dalgalanma gösterir. Bu hastalıkların tanısı idrarda biyopterin ve neopterin analizi, BH<sub>4</sub> yükleme testi, kanda DHPR enzim aktivitesi ve beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nda spesifik nörotransmitterlerin ölçümü ile konur(21,46). Tedavi spesifik hastalığa göre planlanır, fakat genellikle fenilalanin kısıtlanmasının yanında BH<sub>4</sub>, nörotransmitter öncüleri (L-dopa, karbidopa ve 5-hidroksitriptofan) ve folinik asit kombinasyonları kullanılır(55).Klasik PKU ile karşılaştırıldığında tedaviye karşın prognozu kötüdür.

### 2.3. GENETİK ve İNSİDANS

PKU ve diğer HFA'lar FAH enzimini kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklanır. FAH enziminin geni 12. kromozomun uzun kolunun q22-q24.1 band bölgesinde lokalizedir. Bu genin tüm gen sekansı 90 kb'dan fazladır, 13 ekzon içerir ve 2,4 kb'lık olgun mRNA' yı kodlar(1,56,57) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. 12.kromozom üzerinde FAH geni lokalizasyonu (57).

Mutasyonlar fenotipte herhangi bir değişikliğe neden olmayan nötral mutasyonlar olabileceği gibi, enzim yapısını veya fonksiyonunu bozan patojenik mutasyonlar da olabilir. İnsanlarda PKU ve HFA'ya neden olan 700'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (58). Fenilalanin hidroksilaz enzim aktivitesinin tam yada

tama yakın eksikliğine yol açan mutasyonlar “null” mutasyon olarak adlandırılır. FAH geninde meydana gelen mutasyonlar; yanlış anlamlı (missense), *splice site* (bağlanma defektleri ) ve anlamsız (nonsense) mutasyonlarla küçük delesyon ve insersiyonlardır (59).

**Tablo 2.1.**FAH geninde meydana gelen mutasyon tipleri

Mutasyon Tipi	Sayısı	%
<b>Yanlış anlamlı</b>	341	60.14%
<b>Çıkarılma</b>	76	13.40%
<b>Bağlanma defekti</b>	62	10.93%
<b>Sessiz</b>	32	5.64%
<b>Anlamsız</b>	28	4.94%
	11	1.94%
<b>Eklenme</b>	10	1.76%
<b>Bilinmeyen</b>	4	0.71%
<b>Sil./Splice</b>	3	0.53%
<b>Total:</b>	<b>567</b>	

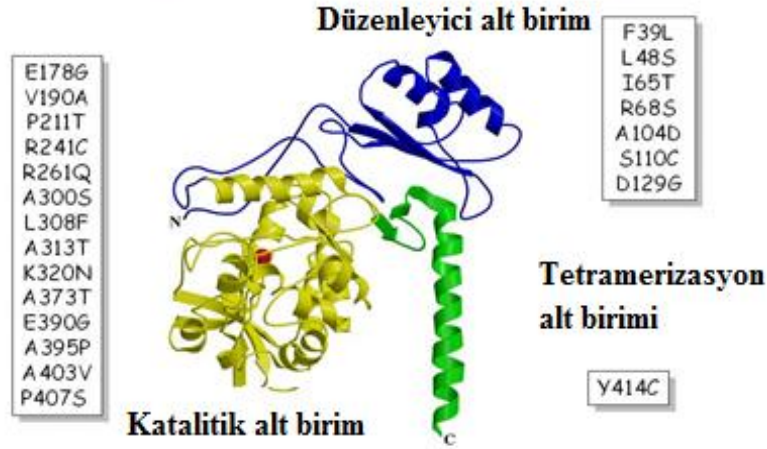
Genotip ile klinik fenotip, nörolojik ve davranışsal etkilenme arasındaki ilişki zayıftır. FAH geni biallelik olduğu ve hastalığa yol açan çok sayıda mutasyon olduğu için çoğu hasta bileşik heterozigottur (compound heterozygosity ). Bu durum hastalıkla ilgili fenotipik çeşitliliği açıklamaktadır (60-63). Aynı genotipe sahip kardeşlerde farklı fenotiplerin gözlenmesi, mutant FAH genotipi için tahmin edilen enzim aktivitesinin her zaman metabolik fenotip ile uyumlu olamaması, PKU'nun multifaktöriyel bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (25,60,64,65), Genetik faktörlerin yanı sıra tanı yaşı ve metabolik kontrolün derecesi gibi çevresel ve toplumsal faktörler de fenotipik çeşitliliğe katkı sağlamaktadır (1,60,66). Ancak genotipler ile biyokimyasal fenotip, tedavi öncesi fenilalanin düzeyleri ve fenilalanin toleransı arasında yakın korelasyon gösterilmiştir.

Belli mutasyonlar farklı etnik topluluklarda daha sık görülmektedir. Türkiye’de fenilketonüri 44 vakada mutasyon incelemesi yapıldığında allellerin %42’sinde mutasyon saptanabilmiş, IVS10nt546 mutasyonunun tüm mutasyonların %75,7’sini oluşturduğu görülmüştür. Bu çalışmada IVS10nt546 ve R261Q için allellik frekans sırasıyla %32 ve %6,8, Almanya’da yaşayan PKU’lu Türk hastalarda %38 ve %7,7 olarak saptanmıştır(21). R408W mutasyonu Avrupalıların yaklaşık

%31'inde, R243Q mutasyonu ise doğu kökenlilerin yaklaşık %13'ünde saptanmıştır. R408W ve IVS12ntl mutasyonu olanlarda enzim aktivitesinin tamamen kaybı söz konusudur, dolayısıyla bu hastalarda klasik PKU fenotipi görülür(33).

PKU'lu hastaların bir kısmı, FAH gen mutasyonunun tipine bağlı olarak, BH<sub>4</sub> tedavisine olumlu yanıt verebilir. Mutasyon analizinin klinik tedavinin yönetiminde klinik uygulamaya katkısı azdır ancak iyi BH<sub>4</sub> yanıtıyla birlikte olan genotiplerin belirlenmesine katkısı olabilir (60,67-70)(Şekil 2.8).

### BH<sub>4</sub> yanıtı HFA ile ilişkili FAH mutasyonları



Source: Nensal Elau (personal comm., Sept 2002) & played on Erlansten H and Stevens EC, The Structural Basis of Phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 1999 Oct; 68(2): 103-125

**Şekil 2.8.** Fenilalanin hidroksilaz enziminin tam uzunluktaki bir modeli, BH<sub>4</sub>'e yanıt veren mutasyonlar gösterilmiştir.

PKU'nun tüm dünyada taranmış nüfusta sıklığı 1/12.000'dir, tahmini taşıyıcı frekansı 1/55'dir (22). Diğer ülkeler ile karşılaştırıldığında, ülkemizde PKU görülme sıklığı daha yüksektir (4,71). Avrupa ve Kuzey Amerika toplumları için bildirilen insidans beyaz ırkta ortalama 1:10.000'dir (72,73). PKU'nun ülkemizde 2001 yılındaki sıklığı 1/4500, HFA sıklığı 1/4172'dir (4). Ülkemizde ortalama yılda 250-300 çocuk bu hastalıkla doğmaktadır. Bu yüksek oranın nedeni ülkemizde toplum genelinde 20-25 kişiden birinin taşıyıcı olması ve akraba evliliğinin çok sık (birinci derece kuzenler arası %21) gerçekleşmesidir (4,21,72). Bu veriler dünya genelindeki verilerle karşılaştırıldığında, PKU insidansı 1/6110 olarak rapor edilen İrlanda ile birlikte en yüksek insidans olarak bilinmektedir (4,72,73).

**Tablo 2.2.**Türkiye ve diğer bazı ülkelerde fenilketonüri sıklığı (21)

Ülke Adı	Sıklık
Türkiye	1/4 500
İrlanda	1/6 110
Kuveyt	1/6 500
İtalya	1/7 000
Almanya	1/9 000
İngiltere	1/10 000
Amerika Birleşik Devletleri	1/13 000
Hollanda	1/18 000
Fransa	1/18 800
Çin	1/20 000
İsveç	1/20 000
Japonya	1/60 000
Finlandiya	<1/71 000

#### **2.4.TANI**

İdeal olanı PKU'lu bebeklerin ilk 15 gün içerisinde tanımlanıp tedaviye alınmasıdır (21). PKU tanısı kan fenilalanin düzeyleri ölçülerek konur. Kan fenilalanin düzeyi doğumda normal iken hayatın ilk günlerinde hızlı bir şekilde yükselir. Gelişmiş ülkelerde PKU'lu hastalar yenidoğan taraması ile saptanmaktadır(2). Doğumdan sonraki 48. saatte kapiller kandan ölçülen fenilalanin düzeyi güvenilir sonuçlar verir. Fenilketonürik bebeklerin bazılarında özellikle anne sütü ile beslenenlerde kan fenilalanin düzeyinin yavaş yavaş yükselebileceği gözardı edilmemelidir (21). Guthrie testi pozitif bulunan her vakada klasik fenilketonüri bulunması beklenmez. Bebekte PKU ve ya diğer kalıcı HFA'lardan biri olabileceği gibi geçici HFAYA da yalancı pozitiflik söz konusu olabilir (21). Yenidoğan tarama sonucu pozitif olan hastalarda tanı kantitatif plazma fenilalanin düzeyi ölçülerek doğrulanmalıdır. Kan fenilalanin düzeyi 20 mg/dl'nin üzerinde bulunduğunda büyük olasılıkla bebekte klasik PKU vardır (21). İdrarda fenilketon ölçümünün tarama programında yeri yoktur. Motor-mental geriliği olup fenilketonüriden şüphelenilen hastalarda tanısal amaçlı demir-3-klorür testi yapılabilir fakat yenidoğan ve bebeklik döneminde güvenilirliği düşüktür. Pozitif olması tanıyı kuvvetle düşündürür.



Tanı için oldukça invazif olan karaciğer biyopsisi gerektirdiğinden FAH enzim analizi gerekmez (2). Özellikle HFA tanısı konulanlarda biyopterin bozuklukları ekarte edilmelidir. Bunun için idrar veya kanda biyopterin ölçümü, ve kanda dihidropteridin redüktaz enzim analizi yapılmalıdır(21,46). FAH mutasyon analizi yapılabilir fakat tanı için gerekli değildir. Daha önceki indeks vakasının mutasyonu belli ise prenatal tanı yapılması için FAH gen analizi yapılabilir(2). FAH enzimi esas olarak karaciğerde bulunduğundan karaciğerin primer hastalıklarında da fenilalanin düzeylerinde hafif artış saptanır(21). Fakat bu gibi durumlarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve kan tirozin düzeylerinde de artış gözleneceğinden kalıtsal hiperfenilalaninemi durumlarından ayırt edilebilir(2).

#### **2.4.1. Hiperfenilalaninemide Yenidoğan Taraması**

PKU, sıklığı yüksek olduğu, erken yakalandığında tedavi edilebildiği ve kısa sürede yüzlerce çocuğa uygulanabilecek ekonomik tarama testi bulunduğundan taraması önerilen hastalıkların başında yer almaktadır (21).

1960'lı yıllarda erken tedavi ile nörolojik zedelenmenin önlenebildiği anlaşıldıktan sonra yenidoğan hasta bebeklerin saptanmasına ve tedavisinin en kısa zamanda başlanmasına yönelik toplum tarama testleri geliştirilmiştir. Bu yolla çocukların erken tanı alarak mental retarde olmaları engellenmiştir (44).

Amerika ve diğer birçok ülkede yenidoğan bebeklerin toplum taraması için etkili ve göreceli ucuz metodlar geliştirilmiştir. Özel filtre kağıdına birkaç damla kan alınıp analiz için ilgili referans laboratuvara gönderilir. Bu amaçla ilk kullanılan Guthrie'nin bakteriyal inhibisyon metodu yerine günümüzde daha kesin ve kantitatif metodlar (fluorometrik, ardışık kütle spektrometresi) kullanılmaya başlamıştır(72). Ardışık kütle spektrometresi hiperfenilalanineminin tüm şekillerini çok düşük yalancı-pozitif oranla saptayabilir. Ek olarak fenilalanin/tirozin oranına bakılması yalancı-pozitif oranlarını azaltır. Tanı kantitatif fenilalanin düzeyi ölçülerek doğrulanmalıdır. PKU'lu yenidoğanda proteinle beslenmeye başlamasa bile kan fenilalanin düzeyleri 4 saat içinde yükselmeye başlar. Yalancı-negatif sonuçları azaltmak içinse önerilen beslendikten en az 24-48 saat sonra kan örneğinin alınmasıdır.

Ülkemizde 1983 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Metabolizma ve Beslenme Ünitesi ile TÜBİTAK (Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırmalar Kurumu) işbirliği ile yapılan pilot çalışma ile hastalık sıklığı yüksek olarak saptanmış ve 1986 yılından başlayarak Sağlık Bakanlığı'nın organizasyonu ile 36 il merkezinde tarama programı yürütülmeye başlanmıştır. Daha sonra tarama 81 ilimizi içine alacak şekilde genişletilmiştir(21). Tarama programı 1986 yılından beri uygulandığı için geç tanı alan hastalara ülkemizde daha çok rastlanmaktadır (4,71). Günümüzde tarama programı ülkemizde doğan her çocuğun taranması hedefiyle uygulanmaktadır(21).

## 2.5. TEDAVİ

PKU'lu hastalar kalıtsal metabolik hastalıklarla ilgilenen bu konuda uzman merkezlerce izlenmelidir. Hastalığın esas tedavisi diyet tedavisi olduğundan, PKU konusunda deneyimli bir diyetisyen de bu ekibin bir parçası olmalıdır (2).

İlk üç hafta içinde bu hastalara tanı konup tedavi başlanabilirse geri dönüşümsüz beyin zedelenmesi engellenmiş olur. Tanı konar konmaz tedaviye başlanmalı ve nörolojik gelişimin en hızlı olduğu çocukluk döneminde sıkı tedaviye devam edilmelidir. Bebeklik ve çocukluk döneminde tedavinin esas amacı fenilalanin düzeylerini beyinde zedelenme oluşturmayacak düzeylerin altında tutmak ve aynı zamanda da normal büyümenin gerçekleşebilmesi için gerekli olan yeterli besin alınmasını da sağlamaktır(15). Bu çocukların büyümeleri, nörolojik gelişimleri ve olası besin eksiklikleri açısından yakın izlemleri yapılmalıdır(74).

Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi ile protein içeriği yüksek besinlerin alımı kısıtlanır. Besin gereksinimleri fenilalanin içermeyen tıbbi mama ve protein içeriği düşük özel tıbbi besinlerden karşılanır (75,76). Tıbbi besinlerden sağlanan protein genellikle günlük alınan protein miktarının %80-90'ını kapsar. Yeterli miktarda enerjide sağlanmalıdır. Alınan enerjinin yeterli olduğunun en iyi işareti çocuğun kilo almasıdır. Yetersiz enerji alındığında ise endojen doku yıkımı olur ve kan fenilalanin düzeyi artar (21). Farklı ülkeler ve merkezler arasında tam bir görüş birliği olmamakla birlikte, tedavi başlama sınırı İngiltere için 400  $\mu\text{mol/L}$ , Belçika için 300  $\mu\text{mol/L}$ , Almanya için 600  $\mu\text{mol/L}$  ve Amerika için 360-600  $\mu\text{mol/L}$ 'dür. Merkezimizde ise kabul edilen değer 600  $\mu\text{mol/L}$  ile en yüksek değerlerdendir (75).

Ancak kan fenilalanin düzeyi sürekli olarak  $>360 \mu\text{mol/L}$  ( $>6 \text{ mg/dl}$ ) olan tüm hastalara fenilalaninden kısıtlı diyet uygulanmalıdır.

Diyet tedavisi büyüyen çocuğun gereksinimlerine göre ayarlanmalıdır. Diyette bulunabilecek fenilalanin miktarı kişiden kişiye sahip olunan rezidüel enzim aktivitesine bağlı olarak değişir. Bu da hastanın klinik fenotipini belirleyen tanı anındaki kan fenilalanin düzeyi ile tahmin edilebilir (15,77). PKU'da genellikle fenilalanin toleransı erken bebeklikte en yüksektir. 0-3 ay içinde  $55 \text{ mg/kg/gün}$  olan gereksinim 1 yaşına kadar  $27 \text{ mg/kg/güne}$  kadar düşer(78). Bir yaşından sonrada yavaş yavaş fakat sürekli bir düşüş gözlenir. Klasik PKU'lu çocukların genellikle günlük tolere edebilecekleri fenilalanin miktarı  $200-500 \text{ mg/gün}$  arasında değişir(79,80). Fenilalanin toleransını etkileyen faktörler; *in vivo* fenilalanin hidroksilasyon hızı, protein katabolizması, büyüme hızı, yaş, cinsiyet, diyete uyum, fenilalaninsiz tıbbi mama dozu,  $\text{BH}_4$  tedavisi, hedef kan fenilalanin düzeyleri ve gebeliktir (81).

Diyet uygulaması ile ilgili olarak sadece ülkeler arasında değil, aynı ülkedeki merkezler arasında bile tam bir konsensus bulunmamaktadır (75). İlerleyen yaşla birlikte fenilalaninin toksisitesi azaldığından, yaşa uygun olarak alması gereken fenilalanin miktarı arttırılabilir. Yaşa göre önerilen fenilalanin ve protein miktarları Tablo 2.3 ve 2.4'de gösterilmiştir(82).

**Tablo 2.3.** Çocuklarda yaşa göre önerilen fenilalanin miktarı

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

**Tablo 2.4.** Çocuklarda yaşa göre önerilen protein miktarı

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

Tanı anında birçok bebeğin fenilalanin düzeyi 1000  $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde saptanır ve mümkün olan en kısa dönemde tedavi başlanarak fenilalanin içermeyen mamalar ile hızla kan düzeyleri 360  $\mu\text{mol/L}$ 'nin altına düşürülmeye çalışılır. Böyle bir diyet ile günlük 400  $\mu\text{mol/L}$  düzeyinde bir düşüş gerçekleşmesi hedeflenir (boşaltma tedavisi). Tahmini olarak yalnızca fenilalaninsiz mama alacağı gün hesaplanır ve fenilalanin düzeyleri de kontrol edilerek diyetle tekrar fenilalanin eklenir (2,21). İyi kontrol sağlanabildiği sürece anne sütü ile beslemeye devam edilebilir. Bu gibi durumlarda tedavisine belirli bir miktarda fenilalanin içermeyen mama eklenir. Böylelikle normal büyüme için gerekli olan fenilalanin de anne sütünden sağlanmış olur. Eğer anne sütü değilse normal infant maması kullanılacaksa fenilalanin içermeyen mama ile az miktarda infant maması karıştırılarak kullanılır. Her iki durumda da amaç kan fenilalanin düzeylerini belirlenen sınırlarda tutmaktır (2). Fenilalanin vücutta sentezlenmediğinden, fenilalanin eksikliğini önlemek için düşük miktarlarda fenilalanin diyetle eklenmelidir. Fenilalanin eksikliğinde jeneralize aminoasidüri, letarji, nöbet, büyüme geriliği, anoreksi, anemi, döküntü, saç dökülmesi, ishal, perineal döküntü görülebilir ve ölümle sonuçlanabilir (83). Ayrıca bu hastalıkta tirozin, fenilalaninden sentezlenemediği için esansiyel aminoasit haline gelir ve yeterli miktarda alınması sağlanmalıdır. Günlük tirozin alımı 100-120 mg/kg/gün olacak şekilde ayarlanmalıdır (21).

Anne sütü uzun zincirli poliansatüre yağ asitlerinden (LCPUFA) zengindir; bunun ana birleŖenleri arakidonik asit ve dokosaheksaenoik asittir ki bunların her ikisinde nöronal geliŖim için gereklidir. Daha nceki araŖtırmalarda yaŖamın ilk yıllarında ekstra LCPUFA verilmeyen bebeklerde görme fonksiyonlarında ve nörolojik geliŖimlerinde bir miktar azalma olduğu gsterilmiŖtir (84). Bu nedenle yapay mamalara LCPUFA eklenmiŖtir, fakat uzun dönem etkileri halen araŖtırılmaktadır (2).

Tamamlayıcı beslenmeye 6. ayda baŖlanmalıdır. Bu dönemden sonra kan fenilalanin düzeyleri yükselmeden ne kadar fenilalanini tolere edebileceği belirlenir(2). İngiltere’de protein deęiŖimlerinden oluŖan bir diyet sistemi uygulanmaktadır. YaklaŖık her 1 gr doğal protein 50 mg fenilalanine karŖılık gelmektedir. Klasik PKU’lu çocukların büyük çoğunluğu 24 saat süresince 500 mg fenilalanin ve 10 gr protein deęiŖiminden daha azını tolere edebilirler. Bebeklerde ise bu deęiŖimler normal süt çocuğu mamaları ve tamamlayıcı beslenmeye geçtikten sonra ise az miktarlarda doğal protein içeren besinlerle yapılır (2,75).

Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisinde birçok merkez hastanın toleransınada bağlı olarak tüm doğal proteinlerin kısıtlanmasını önerir (85), vejeteryan beslenmeye ek olarak bu amaçla özel olarak retilmiŖ içerisinde özellikle esansiyel hale gelmiŖ tirozin ve diğer esansiyel aminoasitleri, mineral ve eser elementleri içeren tıbbi mamalar kullanılır. Bunların içinde fenilalanin bulunmaz. Diyetin geri kalan kısmı fenilalanin içermeyen ürünlerden (dŖk fenilalaninli karbonhidrat, meyve ve bazı sebzeler) oluŖur, bunlar serbestçe tktilebilir ve serum fenilalanin düzeylerine etkisi olmadığı gsterilmiŖtir (86). Fakat lkemizde sebze ve meyve miktarı içerdiği fenilalanin hesaplanarak tktilir. Birçok ülkede dŖk protein içeren un, ekmek, makarna, Ŗehriye, süt tozu gibi özel ürünler piyasada bulunabilmektedir. İlerleyen yaŖla birlikte azalan gereksinimden dolayı verilen protein miktarı azalmaktadır. Bebeklikte 2-3 gr/kg/gün olan gereksinim 10 yaŖından sonra 1,2-2 gr/kg/gün’e dŖmektedir(75).

Yüksek miktarda protein içeren et, süt, balık ve peynir gibi besinler PKU’lu hastalarda diyetin bir parçası olamayacak kadar çok fenilalanin bulundurur. Bu da özellikle diyetinin kısıtlı olduğunu dŖnen adölesan hastalarda sorunyaratır, ayrıca hazır besinlerin bir çoğu da yüksek oranda doğal protein içerir. Akranları tarafından

benimsenme kaygısı yaşayan adölesanlar için bu zor bir durum olabilir. ‘Good food’ etiketlemesi diyet içindeki fenilalanin kaynaklarını belirlemek açısından gerekli bir uygulamadır. Aileler ve hastalar açısından değişimlerdeki protein miktarlarını hesaplamak ve bunu diyet programına uyarlamak sorun yaratabilmektedir. Diğer bir sorun ise besinlerin içerisinde tatlandırıcı olarak kullanılan aspartamdır. Aspartam L-fenilalanin, L-aspartik asit ve methanole hidrolize olur. 330 ml’lik aspartam ile tatlandırılmış içecek tüketen bir çocuk günlük alması gereken fenilalanin gereksiniminin tamamını tüketir (2).

Şu anda güncel olarak önerilen diyetin ilk 10 yılda çok sıkı olarak uygulanmasıdır (87), ilerleyen yaşlarda gevşetilebileceği düşünülmeyle birlikte (88,89), tedavi edilen vaka sayısı arttıkça tedavisi erken kesilen vakaların zekalarının etkilenmediği fakat ince kognitif fonksiyonlarının bozulduğu, okulda yazı tahtasına konsantre olma sürelerinin kısaldığı, çabuk unuttukları ve ani dismiyelinizasyonla karakterize nörolojik tabloların gelişebildiği anlaşılmıştır. Bu nedenle, son yıllarda yaygınlaşan görüş bu hastaların ilk yaşlardaki kadar sıkı olmasa da ömür boyu (90) kısıtlı diyet uygulamaları gerektiğidir (91). Oysaki okul çağından başlayarak hastaların büyük çoğunluğu özellikle adölesan ve erişkinlerin diyet tedavilerini uygulamakta sorun yaşamaktadırlar.

Diyet tedavisinin uygulandığı bu hastalarda kan düzeylerinin düzenli olarak ölçümü gerekmektedir. Kan ölçümü sıklığı ve hedef kan düzeyleri açısından da tam bir görüş birliği olmamakla birlikte (92-94), bebeklik döneminde fenilalanin düzeyleri başlangıçta en azından haftalık olarak ölçülüp, ilerleyen yaşla birlikte sıklık giderek azaltılır (21). Aileler, büyüdükçe çocukların kendileri Guthrie kartları üzerine alınmış kan örneklerini zarf içinde ilgili referans laboratuvara postalayabilirler ve kan düzeylerinin ölçümlerini yaptırabilirler. Tedavi ile kan fenilalanin düzeyleri ise 10 yaş altındaki hastalarda 120-360 µmol/L arasında tutulmaya çalışılır (95-98).

**Tablo 2.5.** NSPKU (National Society for Phenylketonuria) hedef kan düzeyleri konsensus önerileri (99)

Yaş (yıl)	Maks önerilen FA düzeyi ( $\mu\text{mol/l}$ )
< 5	360
$\geq 5 < 10$	480
$\geq 10$	700

Kan kontrolü sıklığı	
< 0.5	Haftalık
$\geq 0.5 < 5$	Onbeş günde bir
$\geq 5$	Aylık

### 2.5.1. Yaşam boyu diyet

Gebelik dönemi hariç erişkin dönemde diyet kısıtlaması yapma gerekliliği halen tartışılmaktadır. Her ne kadar diyet kısıtlamasını bırakmış erişkinlerde sık ve ciddi sorunlar gösterilmemişse de, yüksek kan ve beyin fenilalanin düzeylerinin yıllar sonraki uzun dönem etkileri net bilinmemektedir (2).

Yenidoğan taraması ile tanı alıp erken tedavi başlanan hastalarda bile sağlam kardeşlerine göre IQ'larının 10-15 puan düşük olduğu gösterilmiştir (100-101). Bunun yanında öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği, davranış sorunları, yönetici fonksiyonlarda düşüklük (planlama, çalışma hafızası... vb) görülen diğer psikososyal sorunlardır (102-103). Bunların nedeni olarak gösterilen başlıca sorun ise adölesan veya erişkin dönemde diyet tedavisinin bırakılmasıdır. Bu nedenle son dönemlerde yaşam boyu diyet tedavisine eğilim gittikçe artmaktadır (75). Erişkin hastalar da mümkün olduğunca kısıtlı diyet uygulamaları için cesaretlendirilmelidir.

## 2.6. GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLAR

### 2.6.1. Sonuç

Uzun dönem izlemleri boyunca yenidoğan taraması ile tanı alıp tedavi başlanan hastalarda diyet tedavilerini sıkı bir şekilde uyguladıkları sürece IQ sorunu olmadığı gösterilmiştir. En iyi sonucu elde etmek için en geç 20 gün içerisinde tanı konup tedavi başlanması gerekmektedir (2). Bebeklik ve çocukluk dönemindeki fenilalanin düzeyi kontrollerinin erişkin yaşta ulaşılan IQ ile orantılı olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Okul öncesi dönemde ölçülen kan fenilalanin

düzeyinde her 300  $\mu\text{mol/L}$  artış IQ puanında yarım standart sapma azalmaya neden olmaktadır (33). Fenilalanin yüksekliğinin IQ üzerine zarar verici etkileri yaşla birlikte azalır ve 12-14 yaşından sonra en az düzeylere iner. PKU'lu hastalarda özellikle davranışsal sorunlar yaygındır; bu yüksek fenilalanin düzeyleri ile ilişkili olabileceği gibi, ileri derecede kısıtlı diyet yapılmasının psikolojik etkileride önemsenmelidir(2).

### **2.6.2.Besin eksiklikleri**

Bu hastalarda sıkı bir diyet uygulanmakla birlikte almakta oldukları özel tıbbi mamalar günlük önerilen miktarlara göre vitamin, protein, eser elementler ile zenginleştirilmiştir (1,2,21). Olası vitamin B12 eksikliğine yönelik multivitamin desteği önerilmektedir. Kısıtlı doğal protein alıp (et, süt, yumurta v.b) mama ve vitamin desteği almayan adölesan ve erişkin hastalar özellikle vitamin B12 eksikliği olmak üzere birçok besin için eksiklik riski taşırlar. Bu hastalarda vitamin B12 eksikliğine bağlı ciddi nörolojik ve hematolojik bulgular oluşabilir (104). Diğer vitaminler ile selenyum(105,107), çinko(105,106), demir gibi mineraller, retinol, karnitin (108) ve çoklu doymamış yağ asidi eksiklikleri(109) de görülebilir. Fakat bunların klinik olarak herhangi bir önemi olup olmadığı açık değildir. Seyrek olarak kalsiyum düşüklüğü, osteopeni ve artmış kırık riskide rapor edilmiştir (110).

### **2.6.3.Beyin MR görüntülemesi**

Diyetini serbestleştiren adölesan ve erişkinlerin büyük çoğunluğunda MR görüntülemesinde periventriküler beyaz cevherde değişiklikler görülür. Bu değişiklikler muhtemelen miyelin içerisindeki anormal su birikimi ile ilişkilidir ve kan fenilalanin düzeyi yüksek olanlarda dahada belirgindir (111).Elde edilen bulguların klinik anomalilerle ilişkili olduğu gösterilmemiştir ve fenilalanin düzeyleri düşürülürse geri dönüşümlüdür (112).

### **2.6.4.Maternal Fenilketonüri**

Yükselmiş fenilalanin düzeylerinin fetüse olan yan etkileri oldukça iyi tanımlanmıştır (113). Anneden çocuğa transplasental olarak geçen fenilalanin annenin kan düzeyinin 1,5 katı olarak fetüse yansır. Gebeliğin erken dönemlerinde



kötü diyet kontrolü olan annelerin bebeklerinde ciddi beyin zedelenmesi gelişir, bunun sonucunda doğumdan sonra mikrosefali, mental gerilik oluşur. Kalp anomalileri, ösefagus atrezisi ve IUGG görülen diğer konjenital anomalilerdir. Bu komplikasyonlar annenin gebelik sırasında yükselmiş olan kan fenilalanin düzeyi ile orantılı olarak artar (2).

Oluşabilecek zedelenmenin önlenmesi için tüm gebelik boyunca kan fenilalanin düzeylerinin normale yakın düzeylerde tutulması gerekmektedir. Gebelik planlayan hastalarda konsepsiyon öncesi diyet kontrolü sağlanmalıdır (114). Birçok ülkede gebeliğe izin verilebilmesi için kan düzeylerinin 300 µmol/L'nin altında olması istenmektedir.

Adölesan kızlar özellikle beklenmedik gebelik ve fetal konjenital anormalliklerin potansiyel riskleri hakkında bilgilendirilmelidir. Ayrıca hiperfenilalaninemi nedeniyle izlenen kız hastalara da gebelikte oluşabilecek riskler anlatılmalı ve gebelik boyuncada bu hastalar izlenmelidirler.

## **2.7. PKU Tedavisinde Son Gelişmeler**

### **2.7.1. Büyük nötral amino asitler (Large neutral aminoacids-LNAA)**

Fenilalanini de kapsayan büyük nötral aminoasitler, kan-beyin engelinden geçerken aynı transport mekanizması (L-tipi aminoasit taşıyıcısı) için yarışır. Daha önceki araştırmalarda beslenme ile oluşan fenilalanin yüklemesini izleyerek ek olarak LNAA'ların verilmesi ile beyin fenilalanin düzeylerindeki yükselişte azalma olduğu gösterilmiştir. Serumda artan diğer LNAA'lar fenilalaninin kan-beyin engelinden geçişini azaltarak, nörotoksiteyi azaltır (115). Ayrıca LNAA'lar bağırsaklardan emilirken beyindeki benzer taşıyıcıyı kullanırlar fakat fenilalaninin gastrointestinal sistemden emilimini azaltmak için yüksek dozda LNAA verilmesi gerekmektedir. Tirozin, triptofan, lösin, izolösin, valin, histidin ve methionin içeren oral LNAA preparatları bu amaçla kullanılır. Özellikle tedaviye uyumsuz adölesan ve erişkin hastalarda uygulanabilecek ek bir tedavi seçeneğidir(2).

### **2.7.2. Tetrahidrobiyopterin (BH<sub>4</sub>)**

Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisini sürdürebilmenin zorlukları, bu hastalar için farklı tedavi yöntemlerinin denenmesine yol açmıştır. 2000 yılından beri oral tetrahidrobiyopterin (BH<sub>4</sub>) PKU tedavisinde alternatif olarak kullanılmaya

başlanmıştır(116-119). FAH gen mutasyonunun tipine göre, FAH enzim eksikliğinin bazı şekillerinin oral BH<sub>4</sub> tedavisine olumlu yanıt verebildiği saptanmıştır. Genel olarak enzim aktivitesinin azalması ile ilişkili FAH mutasyonlarında ve bazı hafif-orta PKU'lu hastalarda BH<sub>4</sub> yanıtı görülebilir. Hafif PKU'lu hastaların 2/3'ünün BH<sub>4</sub> yanıtı olduğu düşünülmektedir (33). Bu hastalar rezidü enzim aktivitesine sahiptir. BH<sub>4</sub> yanıtı, BH<sub>4</sub> yükleme testi ile değerlendirilir ve kan fenilalanin düzeyinde en az %30 azalma sağlanırsa yanıtı kabul edilir (2). Bu hastalar tek başına oral BH<sub>4</sub> (diyet tamamen serbestleştirilebilir) yada daha az kısıtlı bir diyet kombinasyonu ile tedavi edilir. Bununla birlikte BH<sub>4</sub> tedavisi oldukça pahalıdır ve PKU'lu hastaların büyük çoğunluğu da BH<sub>4</sub> tedavisine yanıtıdır.

### **2.7.3.Fenilalanin amonyak liyaz**

1980'li yıllarda bitkilerin yapısında bulunan fenilalanin amonyak liyaz enziminin, (PAL; EC 4.3.1.5) besinlerle alınan fenilalaninin gastrointestinal sistemden emilmeden önce bu enzim tarafından yıkılabilecek kadar uzun süre bağırsak içerisinde kalabildiği gösterilmiştir(33). Fenilalanin amonyak liyaz memelilerde bulunmayan bir enzimdir. Bu enzim fenilalanini zararsız bir bileşen olan trans-sinamik asit ve amonyağa dönüştürür (2). Kofaktöre gereksinim duymaz (33). PKU'lu fare modellerinde deneyler yapılmıştır. Fare deneylerinde enzim enteral yolla, intraperitoneal enjeksiyonla ya da fenilalanin amonyak liyaz eksprese eden recombinant *E.coli* hücreleri ile verildiğinde kan fenilalanin düzeyinde %30-40 düşüş saptanmıştır (120).Bu tedavi ile PKU'lu hastalarda protein toleransının artacağı düşünülmektedir. İnsanlarda uygulanmasıyla ilgili araştırmalar devam etmektedir.

### **2.7.4.Gen tedavisi**

Gen tedavisinde yeni bir tekniğin PKU'lu fare modellerinde kan fenilalanin düzeylerini normale düşürdüğü saptanmıştır. Fare genomunun spesifik bölgesine fonksiyonel fare FAH geni bakteriyofaj prosedürü kullanılarak transfer edilebilmiştir. Üç uygulamadan sonra, tedavi edilen tüm PKU'lu fare modellerinde kan düzeyleri normal düzeylere düşürülmüş ve sonrasında da stabil olarak seyretmiştir. Karaciğerde fenilalanin hidroksilasyonu ile tirozin sentezlenmesi ve

bununda melanine dönüşmesi sonucunda fare modellerinin renklerinin griden siyaha döndüğü görülmüştür. Ancak gen tedavisinin insanlardaki riskleri nedeniyle bu alandaki gelişmeler yavaş ilerlemektedir (121).

## **2.8. BÜYÜME**

Büyüme, hücre sayı ve büyüklüğünün artmasına bağlı olarak vücut hacminin ve kütlesinin artması demektir. İntrauterin dönemden başlayıp adölesan dönemin sonuna kadar devam eden dinamik bir süreçtir. Büyüme bebek ve çocukların sağlık ve iyilik halinin en önemli belirleyicisidir.

Dört ayrı dönemden oluşur; intrauterin dönem (büyümenin en hızlı olduğu dönemdir), süt çocukluğu, çocukluk, puberte.

Büyüme genetik potansiyel ve en çok da bunu etkileyen çevresel faktörler ile şekillenir. Yetersiz beslenme ve enfeksiyon hastalıkları (akut gastroenterit, solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları vb) en önemli çevresel faktörlerdir. Ayrıca çocukluk çağında tiroid ve büyüme hormonu, pubertal dönemde seks hormonları da büyüme üzerine etkilidir.

### **2.8.1. Büyüme izleminde kullanılan antropometrik ölçümler**

- Baş çevresi
- Boy
- Vücut Ağırlığı
- Göğüs çevresi
- Üst orta kol çevresi
- Oturma yüksekliği ve oturma yüksekliği/boy
- Kulaç uzunluğu
- Üst/alt oranı
- Vücut kitle indeksi
- Deri kıvrım kalınlığı

#### **2.8.1.1. Boy**

Yaşa göre boy, iskelet sisteminin büyümesini göstermektedir. Yetersiz beslenme ve enfeksiyon gibi durumlar uzun sürdüğü zaman etkilenir. Hastanın o andaki değil, geçmişteki genel sağlık durumunun göstergesidir.

Yenidoğan erkek bebeğin boyu ortalama 50 cm, kız bebeğinki ise 49 cm'dir. Bebeğin boyu ilk 3 ay 3,5 cm/ay, 3-6. aylar arasında 2 cm/ay, 6-9. aylar arasında 1,5 cm/ay, 9-12. aylar arasında 1,3 cm/ay uzar. Boy uzaması 1-2 yaşları arasında 12 cm, 2-3 yaşları arasında 9 cm, 3-5 yaşları arasında 7 cm/yıl, 5-8 yaşları arasında 5-6 cm/yıl artar. Kızlarda 8-11 yaş arasında 6 cm/yıl artarken, erkeklerde 5 cm/yıl artar. Çocuğun boyu 1 yaşında doğum boyunun 1,5 katına, 3,5 yaşında iki katına, 7,5 yaşında 2,5 katına ve 12 yaşında ise üç katına ulaşır. Çocukların ulaşabilecekleri erişkin boyları (hedef boy) anne ve babanın boyları ölçülerek yaklaşık olarak hesaplanabilir.

### **2.8.1.2. Vücut Ağırlığı**

Yaşa göre vücut ağırlığı kısa zaman aralıklarında çok büyük değişiklikler gösterebildiği için büyümenin izlenmesinde tüm ölçümlere göre çok duyarlıdır. Hem o andaki hem de geçmişteki beslenme durumunu gösterir. Hem akut hem de kronik beslenme bozukluğundan etkilenir.

Boya göre ağırlık yaştan bağımsız olduğu için çocuğun yaşının bilinmediği, düzenli olarak izlemin yapılamadığı veya ilk kez görüldüğü zaman kullanılacak bir ölçümdür. Akut malnutrisyonu göstermektedir.

Yenidoğan bir bebeğin ortalama ağırlığı erkeklerde 3300 gr, kızlarda ise 3200 gr'dır. Vücut ağırlığı ilk üç ayda yaklaşık 30 gr/gün, 3-6. aylar arasında 17 gr/gün, 6-9. aylar arasında 10 gr/gün, 9-12. aylar arasında 8 gr/gün artar. Vücut ağırlığı artışı 1-2 yaşları arasında 7 gr/gün (2,6 kg)'dür. Ortalama ağırlık artışı 2 yaşında 2,2 kg, 3-6 yaşları arasında 2,1 kg, 6 yaşında 2,3 kg, 7 yaşında 2,6 kg'dır. 8 yaşında kız ve erkek kilo alım hızları değişir ve erkekler 8 yaşında ortalama 2,7 kg, 9 yaşında 2,9 kg alırken, kızlar sırasıyla 3,2 ve 3,7 kg alırlar. Bunun sonucunda bebek dört ayın sonunda doğum ağırlığının iki katına, bir yaşında üç katına, 2,5 yaşında dört katına, dört yaşında beş katına ve 10 yaşında da 10 katına ulaşmış olur.

### **2.8.1.3. Vücut Kitle İndeksi**

Vücut kitle indeksi (VKİ) ağırlığın (kg) boyun (m) karesine bölümü ile hesaplanır. VKİ erişkinlerde 18,5' in altında olduğunda kronik enerji eksikliği olarak tanımlanırken, 25'in üzeri fazla kilolu, 30'un üzeri ise obezite olarak tanımlanır.

‘Centers for Disease Control and Prevention (CDC)’ eğrilerinde VKİ’nin 95 persentil ve üzerinde olması şişman, 85-94 persentil arasında olması fazla kilolu olarak tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) çocuk büyüme standartlarında çocukların +1 z skoru 19 yaş grubunun  $25 \text{ kg/m}^2$  sine, +2 z skoru  $30 \text{ kg/m}^2$  ye karşılık geldiğini saptamıştır. Bu nedenle +1 z skoru üzeri fazla kilolu, +2 z skoru üzeri obezite, +3 z skorunun üzeri morbid obez olarak belirlenmiştir. Tüm yaş gruplarında -2 z skorunun altı zayıf, -3 z skorunun altı ciddi zayıflık olarak tanımlanmıştır.

### **2.8.2.Büyümenin Değerlendirilmesi**

Çocuğun büyümesinin yeterliliği, benzer yaş ve cinsiyetkilerle karşılaştırılması, büyüme parametreleri arasındaki uyum ve zaman içinde büyüme parametrelerindeki değişim ile belirlenir. Bu amaçla referans büyüme eğrileri veya tabloları kullanılır. Vakanın ilk kez başvurduğu ve tek ölçümünün olduğu durumda büyüme değerlendirilmesi yapılarak malnütrisyon yada fazla kilolu tanımı yapılabilir. Ancak büyüme izlemi yapılan vakalarda malnütrisyon gelişmeden önce büyüme duraklaması, obezite gelişmeden önce de aşırı hızlı büyüme saptanabilir. Malnütrisyon, beslenme yetersizliği (düşük kilo, kısa boy...vb) ve fazla kilolu olma normalden sapmaları tanımlamaktadır.

#### **2.8.2.1.Ulaşılan Büyümenin Değerlendirilmesi**

Çocuğun muayene sırasında alınan büyüme parametrelerinin incelenmesidir. Persentiller, median yüzdesi ve standart sapma skoru kullanılabilir;

- **Persentil eğrileri:** Çan eğrisi biçimindedir, kullanılan başlıca persentiller 3-5, 10, 25, 50, 75, 90 ve 95-97. persentillerdir. Çocuğun büyümesi, aynı yaş ve cinsiyetteki akranlarından hazırlanmış referans persentil eğrileri ile karşılaştırılır. Çocuğun aynı yaş grubu ve cinsiyette olan gözlemlerinin yüzde kaçına ulaştığına bakılır.Daha önce büyüme parametreleri bulunmayan çocuklarda yaşa göre ağırlık ve boyunun büyüme eğrilerinde 3 persentil altında olması araştırmayı gerektirir. Ayrıca büyüme parametreleri arasındaki ilişkide değerlendirilmelidir. İki antropometrik

ölçüm arasında iki major persentil fark olması, araştırılması gereken bir durumdur.

- **Median yüzdesi:** Persentil eğrilerinde ideal ağırlıklardan (50. persentil) yararlanılarak standart tablolar oluşturulur. Çocuğun büyümesi aynı yaştaki ve büyümesi normal olan 50. persentildeki çocuğun antropometrik ölçümü ile karşılaştırılarak standart değerler hesaplanır. Yaşa ve boya göre ağırlıkta standartın %90'ının üzeri, yaşa göre boyda ise %95'in üzeri normal kabul edilir.
- **Gomez sınıflaması;** çocuğun ağırlığının aynı yaş ve cins 50 persentil değerinde bulunan çocuk ile karşılaştırılmasıdır, malnütrisyonun derecesi hakkında bilgi verir.
- **Waterlow sınıflaması;** yaşa göre boy ve boya göre ağırlık parametreleri kullanılır, malnütrisyonun süresi hakkında bilgi verir. Boya göre ağırlık standardının %110-120 arasında olması fazla kilolu,  $\geq 120$  olması obezite olarak tanımlanır.
- **Wellcome sınıflaması;** malnütrisyonun tipini tanımlar
- **Standart sapma skoru (SD):** Verilerin standartlaştırılmasında en çok kullanılan yöntemdir. Ortalama 0, ortalamanın üzerindeki değerler pozitif, altındakiler negatiftir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)-2006 büyüme kartlarında eğriler  $\pm 1$ ,  $\pm 2$ ,  $\pm 3$  SD olarak verilmektedir. Vakanın ortalama 2 SD'den uzakta olması vakada patoloji olma olasılığını düşündürmesine karşın kesin tanı koydurmaz. Normalden varyasyon olabileceği düşünülerek vakanın araştırılması gerekir.

#### 2.8.2.2. Büyüme Hızına Göre Değerlendirme

Büyümenin izlenmesi, çocuğun büyümesinin belirli aralıklarla standart büyüme eğrilerinde işlenmesi, normalden sapmaların erken tanımlanıp önleyici tedbirler alınmasıdır. Büyümenin değerlendirilmesi büyüme hızına göre yapılmaktadır. Çocuk kendisi ile karşılaştırılır. Fiziksel büyümenin verilen birey için normal ilerleyip ilerlemediği incelenebilir.

Amaç, büyümedeki herhangi bir duraklamayı erken dönemde fark ederek yetersiz beslenmenin, bodurluğun gelişmesini ve malnütrisyonu önlemektir. Aynı

zamanda büyümedeki aşırı artmada gözlenerek fazla kilo ve obezite gelişmeden önlem alınabilir.

Zamanında doğmuş, sağlıklı çocuklar 6-18. aylar arasında genetik potansiyellerindeki farklılıklar nedeni ile izlendikleri büyüme eğrilerinden aşağı veya yukarı doğru sapmalar gösterebilirler. Buna büyüme farklılığı denir ve iki major persentil eğrisi içinde kalır. Bu çocuklar genetik potansiyellerine ulaştıktan sonra kendi buldukları büyüme eğrilerine paralel büyümeye devam ederler. İki yaş boy ölçümü ebeveyn boyları ile orantılı olur. Büyüme yetersizliği, izlem süresi içinde kilo kaybının, bulunduğu persentilden iki major persentil düşme olmasının, ardışık iki kontrolde kilo alamamanın yada düşük kilo alım hızının gözlenmesidir. Büyüme izlemi yapılan çocukta, büyüme hızında aşırı artma ile vakaların fazla kilolu ve obez olduğu da gözlenebilir.

### **2.8.3. Büyüme Kartlarının Hazırlanması**

İki şekilde hazırlanmaktadır;

- **Kesitsel hazırlanan büyüme kartları:** Her yaş grubundan en az 200 çocuk alınır. Hızlı sonuç verir fakat çocukların sağlıklı ve normal beslendiklerini değerlendirmek zor olduğundan hata payı çoktur.
- **Uzunlamasına izlem ile hazırlanan kartlar:** En az 200 kız ve erkek yenidoğan döneminde alınır ve belli aralıklarla antropometrik ölçümleri yapılır. Tamamlanması yıllar alır. Sağlıklı ve normal beslenen çocuklar alınır. Bütün antropometrik ölçümler kaydedilir.

### **2.8.4. Dünyada Kullanılan Büyüme Standart Eğrileri**

Büyüme eğrileri en az bir yüzyıldır çocukların olumsuz sağlık durumlarının belirleyicisi olan yetersiz büyümenin saptanması için kullanılmaktadır. Bununla birlikte son yıllardaki obezite sıklığında artış nedeni ile aşırı kilo alımı konusunda da kullanılmaya başlanmıştır.

1970' li yılların sonuna kadar çeşitli büyüme eğrileri kullanılmıştır. ABD Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (NCHS) 1977 yılında Fels Uzunlamasına Büyüme Çalışması ve ulusal özellik taşıyan çalışmaları derleyerek büyüme eğrisi için bir veri tabanı oluşturmuştur. Bu çalışmanın, evreni oluşturan bireylerin

dünyanın farklı yerlerinden gelerek ABD'ye yerleştikleri göz önüne alınarak dünya genelinde kullanılabileceği öne sürülmüştür. Bu eğrilerin hazırlandığı grupta ırk çeşitliliğinin olmaması, bebeklerin çoğunun mama ile beslenmesi ve bebek eğrilerinden çocuk eğrilerine geçişte uzunluk-boy ölçümlerinde uyumsuzluk nedeni ile yeni eğri geliştirilmesi gereksinimi doğmuştur.

- **CDC 2000:** Ulusal doğum istatistikleri ile (National Health and Nutritional Examination Survey-NHANES), 1, 2,3 Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması verileri alınarak 1994 yılında yeni eğri geliştirilmiş ve 2000 yılında yayınlanmıştır. 1963-1994 yılları arasında, her vakadan tek ölçüm alınarak yapılmıştır. Kesitsel veri toplama yöntemi kullanılmıştır. Büyüme kartları 0-36 ay ve 2-20 yaş olarak düzenlenmiştir. Çalışmaya alınan çocukların %50'si bir şekilde emzirilirken, %33'ünün ise üç aydan fazla emzirdiği görülmüştür.
- **DSÖ Çok Merkezli Referans Çalışması:** Altı ülkenin (Brezilya, Gana, Umman, Hindistan, Norveç, ABD-Kaliforniya) çocuk sağlığı ve büyümesi için olumsuzluk içermeyen bölgelerinde 1997-2003 yılları arasında yapılmıştır. İki bölümden oluşur;
  - **Uzunlamasına izlem:** Doğum-24 ay
  - **Kesitsel izlem:** 18-72 ay

DSÖ Çok-Merkezli Referans Çalışması, standart eğrilerini Nisan 2006 tarihinde yayınlamıştır. Yaşa göre VKİ ilk kez yenidoğandan itibaren kullanım için hazırlanmıştır. Bu çalışma ile geliştirilen büyüme hızı standartları, beslenme yetersizliği ya da hızlı büyüme gelişebilecek çocukların erken tanısını sağlar.

#### **2.8.5.DSÖ-2006 Standartlarının diğer referanslardan farklılıkları**

'Centers for Disease Control and Prevention (CDC)' 2000 büyüme eğrilerinde doğumda alınan antropometrik veriler dışında ikinci aya kadar veri yoktur. Çocuklar daha sonra da uzun aralarla tartılmıştır. Halbuki, DSÖ-2006 standartlarında, bir çocuk ilk 24 ayda 21 kez değerlendirilmiştir.

CDC 2000 eğrilerinde, 1970-1980 yılları arası alınan bebeklerin sadece üçte biri emzirilmektedir. Bununla birlikte DSÖ-2006 standartlarında bebekler en az dört ay sadece ya da ağırlıklı olarak emzirilmiştir. CDC 2000 kartlarının sağlıklı



emzirilen bebeklerin büyümesini yansıtmadığı saptanmıştır. DSÖ-2006 standartları eski referans eğrilerinden farklı olup özellikle erken bebeklik döneminde farklı büyüme hızı göstermektedir. ABD’de NHANES 1999-2004 dönemine ait 0-59 aylık bebek verileri CDC-2000 referansları ve DSÖ-2006 standartları ile incelendiğinde kısa boylu olma oranı ve fazla kilolu olma oranı açısından fark bulunamamıştır. Bununla birlikte düşük kilolu oranında belirgin bir farklılık vardır (CDC-2000 ile %11, DSÖ-2006 ile %2). Bu nedenle DSÖ-2006 standartları daha az çocuğu az kilolu olarak tespit ederek gereksiz tedavi girişimlerini önler. Fazla kilolu olma oranının yaş veya cinsiyetle değişmekle birlikte daha fazla saptandığı çalışmalar da vardır. Kanada’da 2-17 yaş grubu fazla kilolu ya da obez vaka sıklığı ‘International Obesity Task Force (IOTF)’ ile %26, CDC-2000 ile %28 iken, DSÖ standartları ile %35 olarak saptanmıştır.

DSÖ optimal durumda doğan ve yaşayan çocukların ölçümleri ile bir standart büyüme kartları oluşturmuştur. DSÖ-2006 eğrileri büyüme standartları olup etnik grup, sosyoekonomik durum ve beslenme tipinden bağımsız olarak, tüm dünyada, optimal çevre ve sağlık koşullarında bir çocuğun nasıl büyümesi gerektiğini tanımlar. DSÖ-2006 standartları 2011 yılı itibariyle 140 ülkede büyümenin değerlendirilmesinde farklı boyutlarda kullanıma girmiştir.

5-19 yaş grubunda çevrenin etkilerinin yok edilmesinin zor olması nedeni ile çok-merkezli bir çalışma yapılması düşünülmemiştir. Bu nedenle 1977 NCHS/DSÖ büyüme referansı verileri ile DSÖ-2006 çok merkezli çalışma setinin 18-71 aylık kesitsel verileri kullanılarak istatistiksel yöntemlerle DSÖ büyüme kartları 2007 oluşturulmuştur. Verilerden boya göre ağırlığı iki standart deviasyonun dışında olanlar çıkarılmıştır. Bu tanımlayıcı yaklaşım ile DSÖ-2007 verileri ‘referans’ yerine bir ‘standart’ oluşturmaktadır. Bu nedenle fazla kilolu vakaları daha iyi tanımlamaktadır.

## **2.9.PKU’daBÜYÜME**

PKU’daki diyet tedavisi ile amacımız fenilalanin alımının kısıtlanması ve enzim bloğu nedeniyle oluşamayan tirozinin yeterli miktarlarda verilebilmesidir. Bunu yaparken yeterli miktarda protein ve enerji verilmesi sağlanmalıdır. Alınan

protein ve enerjinin yeterli olduğunun en iyi işareti çocuğun kilo alması ve büyümesinin yeterli olmasıdır (21).

PKU'da büyümeyi değerlendirmek amaçlı ilk çalışmalarda, fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi alan PKU'lu hastalarda normal kan fenilalanin düzeylerinin sağlanması için çok sıkı bir diyet uygulanması nedeni ile büyümenin normal popülasyona göre normalin altında olduğu, bu hastalarda malnutrisyon görüldüğü saptanmıştır(10,122).Daha sonraki çalışmalarda hayatın ilk yıllarında (doğum ile 3-5 yaşları arasında) geçici büyüme geriliği gösterilmiştir. Bunun nedeni düşük kan fenilalanin düzeyine, tirozin eksikliğine ve total proteinlerin yetersiz alınmasına bağlanmıştır(123-125). 1990'lı yıllarda Almanya'da lineer büyümenin değerlendirildiği bir çalışmada 2 yaşına kadar ortalama 2,24 gr/kg/gün protein ve 6 yaşına kadar ortalama 1,98 gr/kg/gün protein alan PKU'lu çocuklarda boyca uzamada gerilik olduğu saptanmıştır (126).Amerika'da son dönemlerdeki bir çalışmada lineer büyümede gerilik saptanmamış ve bu da orada uygulanan diyet tedavisinin daha az sıkı olmasına bağlanmıştır(12,13). Literatür incelendiğinde hastaların aldığı protein miktarı ile boy arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (127-129).

Literatürde PKU'lu hastaların normal kontrollere göre daha kilolu olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (11-14,127,130,131). Acosta PB ve ark. bir çalışmada diyet tedavisi alan 2-13 yaşları arasındaki PKU'lu çocuklarda lineer büyümenin normal olduğu, ayrıca çocukların bir çoğunun normalden fazla kilolu olduğu saptanmıştır(14).Amerika'da başka bir ortak çalışmada,PKU tanısı ile izlenen çocuklarda çalışmanın ilk analiz sonuçları incelendiğinde 4 yaşına kadar izlenen bu hastaların fazla kilolu olduğu ve aynı çalışmanın sonraki analiz sonuçlarına göre aynı hastalar büyüdükçe, kontrol popülasyona göre daha yüksek ortalama vücut ağırlığına sahip oldukları saptanmıştır(11-13).

Bununla birlikte, diğer bazı yayınlarda da toplum genelinde artan obezite prevalansı nedeni ile bu hastaların fazla kilolu olmaya eğilimli oldukları fakat normal popülasyona göre aralarında istatistiksel fark olmadığını saptanmıştır(5,15,16,132).

Obezitenin getireceği komplikasyonlarını belirlemek açısından VKİ yerine vücut kompozisyonunun değerlendirildiği çalışmalarda yapılmıştır. Daha önceki çalışmalarda Kelly ve ark. 2009, Flegal ve ark. 2010, 8-19 yaşları arasındaki PKU'lu

kız hastalarda vücut yağ oranının, NHANES’de elde edilen sonuçlarla benzer olduğu gösterilmiştir(133,134). Hollanda’dan 2010 yılında başka bir çalışmada PKU tanısı ile izlenen 6-16 yaş arasındaki hastalar benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında VKİ arasında belirgin bir fark saptanmamakla birlikte ADP metodu ile ölçüldüğünde vücut yağ oranının PKU’lu hastalarda belirgin yüksek olduğu saptanmıştır(18). Douglas ve ark. (2012) tarafından Amerika’da PKU tanısı ile izlenen hastalarda ki bir çalışmada NHANES verileri ile karşılaştırıldığında vücut yağ oranı açısından fark saptanmamakla birlikte, benzer yaştaki adölesanlar ile karşılaştırıldığında yaşa göre VKİ değerlerinin 85 percentil üzerinde olduğu ve vücut yağ oranlarının 80 percentilin üzerinde olduğu hasta sayısı daha fazla saptanmıştır (sırasıyla %44’e %33 ve %42’ye %20) (135).

### 3.HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1. HASTA SEÇİMİ ve HASTALAR

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda fenilketonüri tanısıyla izlenen hastalara uygulanan protein ve fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisinin boy ve vücut ağırlığına olan etkisi, nihai olarak büyüme ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve farklı büyüme eğrilerinin duyarlılığının karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmaya Ocak 1995 ile Haziran 2012 tarihleri arasında Türkiye'de doğmuş, yenidoğan tarama programı sonrası Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Metabolizma ve Beslenme Ünitesi'ne yönlendirilmiş, burada fenilketonüri tanısı konmuş ve tanı aldıkları andan itibaren bölümümüzde izlenen 500 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilecek hasta sayısı daha önce yapılmış olan ön çalışma sonuçlarına göre belirlendi. Tüm hastalar tolere ettikleri miktarda fenilalanin içeren kısıtlı miktarda doğal besinler ve fenilalanin içermeyen aminoasit bazlı tıbbi mama ile beslenmekteydi. Hastaların kayıt listesinden dosya numaraları belirlendi ve sonrasında dosyaları retrospektif olarak değerlendirilerek gerekli bilgiler edinildi . Aralarında kontrol muayenelerine düzensiz gelen hastalar da bulunmaktaydı.

Yenidoğan taraması ile bölümümüze yönlendirilmiş olan hastalarda Beslenme ve Metabolizma Ünitesi Laboratuvarında "High Performance Liquid Chromatography (HPLC)" yöntemi ile kantitatif fenilalanin düzeyi ölçülmüş ve tanı doğrulanmıştır. İzlem süreleri içerisinde bu hastalarda tetrahidrobiopterin metabolizması bozukları ekarte edilmiştir.

Hastalar tanı anında ölçülen kan fenilalanin düzeylerine göre sınıflandırıldı ve 3 kategoriye ayrıldı. Fenilalanin düzeyi 20 mg/dl'den yüksek olanlar klasik PKU, kan fenilalanin düzeyi 15-20 mg/dl arasında olanlar orta derecede "moderate" PKU ve kan fenilalanin düzeyi 10-15 mg/dl arasında olanlar ise hafif "mild" PKU olarak değerlendirildi.

Hastalara verilen diyet tedavisi, yaşlarına uygun olarak kontrol muayenelerine geldiklerinde ölçülen kan fenilalanin düzeylerine göre

ayarlanmaktadır. Alabilecekleri fenilalanin, protein ve enerji miktarı klinisyen tarafından belirlenmekte ve diyet içeriği diyetisyenler tarafından düzenlenmektedir.

Diyet tedavisi ayarlanırken öncelikle hastanın alacağı fenilalanin miktarı hesaplanmakta, buna karşılık gelen miktarda sebze, meyve, ekmek değişimi ve özel ürünler verilip bunların içerdiği protein miktarı (doğal protein) belirlenmektedir. Hesaplanan doğal protein miktarı total protein miktarından düşülerek kalan protein miktarında aminoasit bazlı tıbbi mamalardan karşılanmaktadır. Bunun sonucunda hastaların aminoasit bazlı mamalardan aldıkları protein miktarı total proteinin %40-50'sine eş değerdir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 6 ay ile 15 yaş arasında olma,
- İlk altı ay içinde yenidoğan taraması ile tanı almış olma,
- Serum fenilalanin düzeyinin >10 mg/dl olması,
- Uygun ve yeterli verilere sahip olma,

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- Psikometrik değerlendirme sonucunda orta-ağır dereceli mental geriliği olması,
- Eşlik eden ve kilo alımını engelleyen ek sistemik yada metabolik hastalığının olması,
- Uygun diyet tedavisini almaması [Sapropterin dihidroklorid alan ve hiperfenilalaninemili hastalar (kan fenilalanin düzeyi <10 mg/dl olan hastalar)]' dır.

Fenilketonürlü hastaların dosyalarından; son vizit tarihi, o andaki yaşı, cinsiyet, tanı tarihleri, tanı anındaki fenilalanin düzeyleri, son vizitte ölçülen boy uzunluğu ve ağırlık ölçümleri, tanı alıp izlenmeye başladıktan sonraki hastane vizitlerinde ölçülen kan fenilalanin düzeyleri ve bu düzeylerin ortalaması, son diyet planında kilo başına verilen günlük fenilalanin ve protein miktarı, uygulanmış olan psikometrik değerlendirme sonuçları retrospektif olarak edinilmiştir.

Hastaların DSÖ vücut ağırlık persentili ve ağırlık standart sapması, CDC ağırlık persentili, DSÖ boy ölçüm persentili ve standart sapması, CDC boy ölçüm

persentili ve standart sapması, boya göre vücut ağırlığı (BGVA), vücut kitle indeksi (VKİ), DSÖ vücut kitle indeksi persentili ve standart sapması, CDC vücut kitle indeksi persentili kaydedildi.

Büyüme durumlarını değerlendirmek için çocukların antropometrik ölçümleri (boy uzunluğu, vücut ağırlığı, baş çevresi) alındı, BGVA ve VKİ değerleri hesaplandı. Vücut yapısının, VKİ kullanılarak tahmin edilmesi planlandı.

Boy ölçümü; iki yaşına kadar yatar pozisyonda, iki yaşından sonrada ayakta ölçüldü. İki yaşın altındakilerde ölçüm baş-ayak tahtası ile, hastanın bakış doğrultusu zemin ile 90<sup>0</sup>'lik açı yapacak ve dizler ekstansiyonda, ayak bilek eklemi 90<sup>0</sup> fleksiyonda iken yapıldı. İki yaşın üzerindeki çocuklarda ölçüm, çocuk ayakta dururken topuklar birbirine bitişik ve çocuğun bakış doğrultusu ile arkadaki düzlem arasında 90<sup>0</sup>'lik açı olduğu halde yapıldı. Ağırlık ölçümü; süt çocuklarında, yaşına göre yatarak ya da oturarak bebek terazilerinde, daha büyük ve ayakta durabilen çocuklarda ise 0,1 kg'a duyarlı hassas terazi ile ölçüldü. Ağırlık ölçümü çocuğun giysileri çıkarılarak yapıldı ve ölçüm öncesinde terazi ayarı sıfırlandı. Çocukların VKİ değerleri ağırlığın (kg) boyun (m) karesine bölümü ile hesaplandı. Boya göre vücut ağırlığı ise boy yaşına uyan 50'inci persentildeki ağırlık değeri olarak tanımlandı.

Alınan vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve VKİ ölçüm sonuçları CDC-2000 büyüme eğrileri ve DSÖ 2006-2007 standartlarıyla yaş ve cinsiyete göre değerlendirildi. Araştırma grubundaki çocukların yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve boya göre ağırlık değerleri persentiller kullanılarak, standart sapma değerleri ise 'WHO anthro' ve 'anthro plus' programları kullanılarak hesaplandı.

CDC-2000 yaş ve cinsiyete özgül referans eğrilerinde yaşa göre boy <3 persentil ise boy kısalığı yada bodurluk, 2 yaş altında boya göre ağırlık <3 persentil ve 2-20 yaş arasında ise yaşa göre VKİ <3 persentil ise düşük kilolu, yine 2 yaş altında boya göre ağırlık 95 persentil ve üzerinde, 2-20 yaş arasında ise yaşa göre VKİ 95 persentil ve üzerinde ise obez, yaşa göre VKİ 85 ile 94 persentil arasında ise fazla kilolu olarak adlandırılır.

DSÖ büyüme standartlarına göre yaşa göre boy uzunluğunun -2 z skorunun altında olması kısa boyluluk, yaşa göre ağırlığın -2 z skoru altında olması düşük kiloluluk ve yaşa göre VKİ değerinin -2 z skoru altında olması ise zayıflık olarak sınıflandırılmıştır. DSÖ çocuk büyüme standartlarında çocukların +1 z skoru üzeri

fazla kilolu, +2 z skoru üzeri obezite, +3 z skorunun üzeri ise morbid obezite olarak belirlenmiştir. Boya göre vücut ağırlığı değerinin %90-110 arasında olması normal, %80-89'ı arasında olması hafif, %70-79 arasında olması orta, %70'in altında olması ise ağır malnütrisyonlu olarak kabul edilmiştir. Boya göre ağırlık standardının %110-120 arasında olması fazla kilolu, %120 üzerinde olması ise obezite olarak tanımlanır.

Psikometrik değerlendirmeler uzman bir psikolog tarafından çocuğun yaşına göre Stanford-Binet veya Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği uygulanarak yapıldı. Altı yaşından küçük çocukların gelişim değerlendirmesi için Denver Gelişim Testi uygulandı.

Değerlendirmeler sonrasında boy kısalığı ve/veya fazla kilolu saptanan hastaların ailelerine telefon ile ulaşılarak anne ve baba boyları, vücut ağırlıkları öğrenildi, toplam 132 ebeveyne ulaşılabildi. Anne ve babaların boylarından hedef boy hesaplandı. Bu hesaplanırken erkeklerde; [(anne boyu + 13) + baba boyu] / 2 formülü, kızlarda ise [anne boyu + (baba boyu – 13)] / 2 formülü kullanıldı. Hedef boy SD hesaplandı. Ebeveynlerden herhangi birinin VKİ >25 kg/m<sup>2</sup> olanlar fazla kilolu, >30 kg/m<sup>2</sup> olanlar ise obez kabul edildi.

Elde edilen verilerle izlenen PKU'lu hastalarda obezite, büyüme geriliği, boy kısalığı prevalansı değerlendirildi. Hastalar tanı anından başlayarak ölçülen fenilalanin düzeylerinin ortalamasına göre iyi kontrollü ve kötü kontrollü olarak sınıflandırıldı. Altı yaş altında <6 mg/dl, altı- dokuz yaş arasında <9 mg/dl ve dokuz yaş üzerinde <10 mg/dl düzeyler iyi kontrollü olarak değerlendirildi. İki grubun boy kısalığı ve vücut ağırlığı açısından karşılaştırılması yapıldı.

Daha önceki çalışmalarda DSÖ-2006 standartlarının erken bebeklik döneminde daha az çocuğu az kilolu olarak tespit ederek gereksiz tedavi girişimlerini önlediği ve daha büyük çocuk ve adölesanlarda obeziteyi daha yüksek oranda saptadığı gösterilmiştir. Buna dayanarak CDC-2000 büyüme eğrileri ve DSÖ 2006-2007 standartlarının karşılaştırılması hedeflendi.

Araştırmaya alınması planlanan hastaların dosyalarından ve istenen ek veriler için ailelerden gereken izinler alınarak bilgilerin alınması ve istatistiksel analiz sonrasında araştırma sonlandırıldı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 24.04.2013 tarihinde GO 13/247 numaralı karar ile onaylandı.

### 3.2.İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMİ

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Version 15.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya median [min- maks] değerler ile özetlendi. Nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Sayısal değişkenlerin normalliği Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Gruplar arasında nitelik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi ile araştırıldı. Sayısal değişkenler bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığı ise; grup sayısına göre bağımsız gruplarda t testi veya tek yönlü varyans analizi ile incelendi. Farklı kriterler arasındaki uyumun derecesi Kappa katsayısı ile verildi. Çalışmada bulunan obezite ve boy kısalığı oranlarının başka çalışmalarla karşılaştırılması tek örneklem t testi ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak alındı.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya diyet tedavisi alan 500 fenilketonürlü hasta dahil edildi. Bu hastalardan 15'i (6 aydan geç tanı alan) çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamadığından çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü yaşına uygun olarak fenilalanin kısıtlı diyet ile beslenmekte ve fenilalanin içermeyen özel tıbbi mama kullanmaktaydı.

Tanı anındaki fenilalanin düzeylerine göre sınıflandırıldığında 380 hasta (%78,4) klasik PKU, 66 hasta (%13,6) orta derecede PKU ve 39 hasta (%8,0) hafif derecede PKU tanısı ile izlenmekte ve 258 erkek (%53,2), 227 kız (%46,8) hastadan oluşmakta idi. Çalışma grubundaki hastaların, PKU alt gruplarına ve cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.**Hastaların cinsiyet ve hastalık alt grubuna göre dağılımı

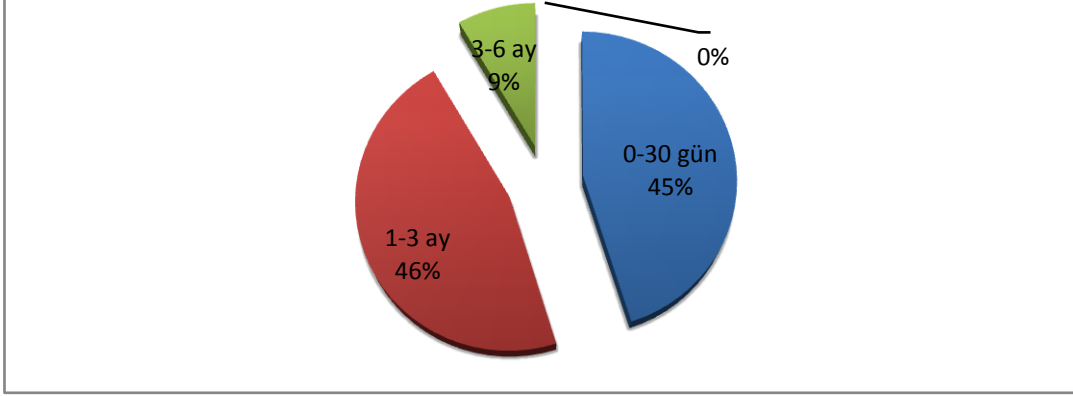
PKU alt grubu	Kız (Sayı)	Erkek (Sayı)	Toplam (Sayı-%)
Hafif 'mild' PKU	15	24	39 (%8,0)
Orta 'moderate' PKU	29	37	66 (%13,6)
Klasik PKU	183	197	380 (%78,4)
Toplam (Sayı-%)	227 (%46,8)	258 (%53,2)	485

Tüm hastaların yaş ortalaması  $80,01 \pm 44,41$  ay (ortalama  $\pm$  SD), (6 ay- 180 ay) idi. Bu hastaları yaşlarına göre grupladığımızda 6 ay-1 yaş arasında 20 hasta (%4,2), 1-4 yaş arasında 110 hasta (%22,6), 5-7 yaş arasında 142 hasta (%29,3), 8-11 yaş arasında 144 hasta (%29,7), 12-15 yaş arasında ise 69 hasta (%14,2) mevcuttu. Çalışma grubundaki hastaların, hastalık alt gruplarına ve yaşa göre dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından demografik olarak istatistiksel fark saptanmadı.

**Tablo 4.2.**Hastaların yaşlara ve hastalık alt grubuna göre dağılımı

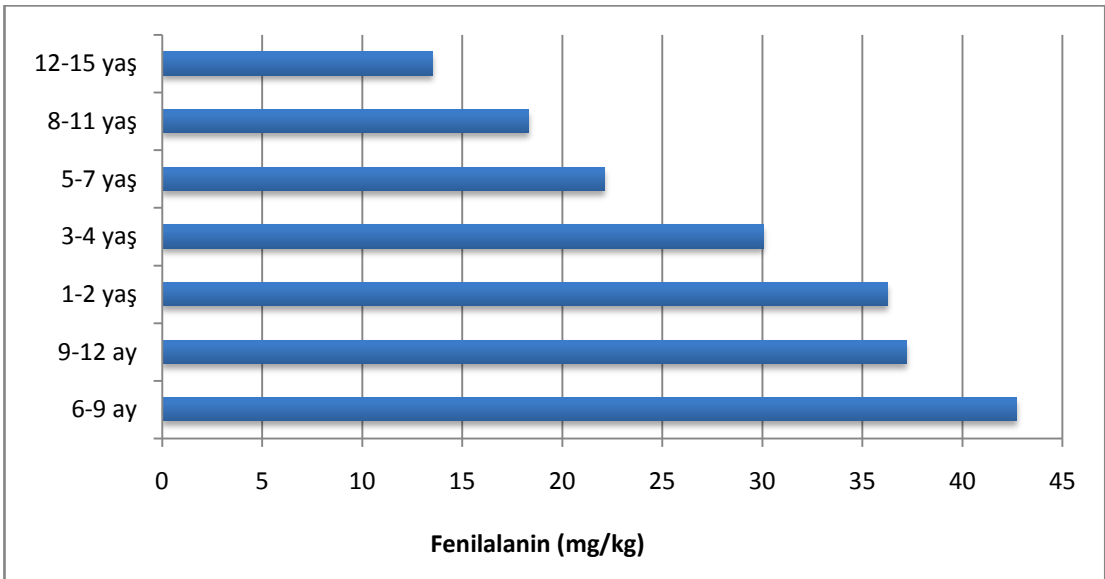
Yaş	Hafif PKU (sayı)	Orta PKU (sayı)	Klasik PKU(sayı)	Toplam (sayı-%)
6-12ay	-	5	15	20 (%4,2)
1-4 yaş	9	15	86	110 (%22,6)
5-7 yaş	13	18	111	142 (%29,3)
8-11 yaş	9	15	120	144 (%29,7)
12-15 yaş	8	13	48	69 (%14,2)
Toplam(sayı)	39	66	380	485

Çalışmaya dahil edilen hastaların PKU tanısı aldıkları yaşlarının ortalaması  $45,41 \pm 36,83$  gün (ortalama  $\pm$  SD), (2 gün-180 gün) idi. 219 hastanın (%45,2) ilk bir ay içerisinde, 225 hastanın (%46,4) 1-3 ay arasında ve 41 hastanın (%8,5) 3-6 ay arasında tanı aldığı saptandı. Hastaların %91,5'unun ilk 3 ay içinde tanı aldığı görülmektedir (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1.** Hastaların tanı konma yaşına göre yüzdeleri

PKU'lu hastaların vücut ağırlıklarına (kg) oranla diyetle aldıkları fenilalanin miktarının ortalaması  $27,79 \pm 9,78$  mg/kg (ortalama  $\pm$  SD), (5- 55 mg/kg) idi. Hastaların yaşlarına göre,vücut ağırlıklarına oranla diyet ile aldıkları ortalama fenilalanin miktarı ise Şekil 4.2'de verilmiştir. Hastaların yaşı arttıkça vücut ağırlıklarına oranla almakta oldukları fenilalanin miktarının beklendiği gibi azaldığı gözlemlendi. Fakat istatistiksel olarak belirgin farklılık saptanmadı.



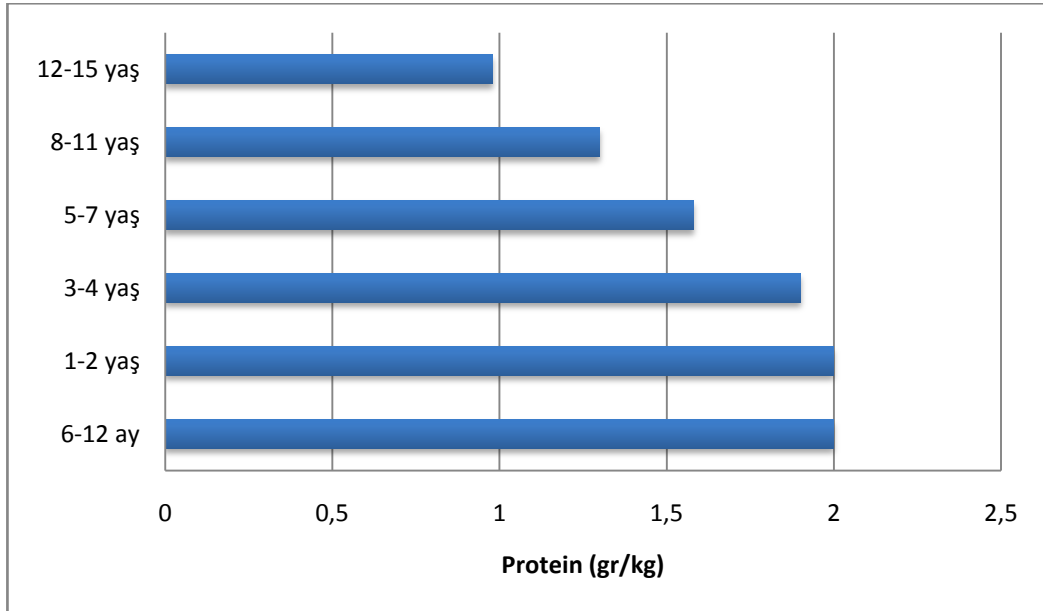
**Şekil 4.2.** Yaşlara göre diyet ile alınan ortalama fenilalanin miktarı (mg/kg)

Çalışma grubundaki hastaların PKU alt gruplarına göre diyet ile aldıkları fenilalanin miktarı Tablo 4.3'te verilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,128).

**Tablo 4.3.**PKU alt gruplarına göre diyet ile alınan ortalama fenilalanin miktarı

PKU alt grubu	Alınan fenilalanin (mg/kg) (ortalama± SD)	Min-maks (mg/kg)
Klasik PKU	22,32 ± 9,43	5-50
Orta PKU	24,53 ± 11,11	8-55
Hafif PKU	24,5 ± 10,69	10-55

Hastalarının vücut ağırlığına (kg) oranla diyetle aldıkları protein miktarının ortalaması  $1,51 \pm 0,38$  gr/kg (ortalama ± SD), (0,5- 2,5 gr/kg) olarak saptandı. Hastaların yaşlarına göre, vücut ağırlıklarına oranla diyet ile aldıkları ortalama protein miktarı ise Şekil 4.3'de verilmiştir.Hastaların yaşı arttıkça vücut ağırlıklarına oranla almakta oldukları protein miktarında beklendiği gibi azaldığı, ilerleyen yaşla birlikte vücut ağırlıkları arttığı içinde aldıkları total protein miktarının arttığı gözlemlendi. Fakat istatistiksel olarak belirgin fark saptanmadı.



**Şekil 4.3.** Yaşlara göre diyet ile alınan ortalama protein miktarı (gr/kg)

Çalışma grubundaki hastaların PKU alt gruplarına göre diyet ile aldıkları protein miktarı Tablo 4.4'te verilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,675).

**Tablo 4.4.**PKU alt gruplarına göre diyet ile alınan ortalama protein miktarı

PKU alt grubu	Alınan protein (gr/kg) (ortalama± SD)	Min-maks (gr/kg)
Klasik PKU	1,52± 0,37	0,5-2,5
Orta PKU	1,49± 0,41	0,75-2,5
Hafif PKU	1,47± 0,39	0,8-2

Hastaların boya göre vücut ağırlığına bakıldığında ortalama  $105,05 \pm 14,79$  (ortalama± SD), (%72- 173) olduğu, malnutrisyon derecesine göre sınıfladığımızda ise 4 hastada (%0,8) orta dereceli malnutrisyon, 47 hastada (%9,7) hafif malnutrisyon, 283 hasta (%58,4) normal kilolu, 83 hasta (%17,1) fazla kilolu ve 68 hasta (%14,0) obez olarak saptandı. Beslenme durumları yaşlara göre değerlendirildiğinde; hafif malnutrisyon 8 hasta (%21,0) ile 1-2 yaş arasında, sırasıyla 9 ve 18 hasta (%12,5) ile 3-4 ve 8-11 yaş arasında, fazla kilolu 21 hasta (%30,4) ile 12-15 yaş arasında, 25 hasta (%17,6) ile 5-7 yaş arasında ve 12 hasta (%16,7) ile 3-4 yaş arasında, obezite ise 33 hasta (%22,9) ile 8-11 yaş ve 15 hasta (%21,8) ile 12-15 yaşlar arasında en sık görülmektedir (Tablo 4.5). 3 yaşın altında obezitesi olan hasta saptanmadı. Hastaların BGVA'sı cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında kızlar ile erkekler arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,55).

**Tablo 4.5.** Hastaların BGVA değerlerine ve yaşlara göre beslenme durumlarının değerlendirilmesi

Yaş	Orta derecede malnutrisyon	Hafif derecede malnutrisyon	Normal	Fazla kilolu	Obez	Toplam
6-9 ay	0	1(%9,1)	10(%90,9)	0	0	11(%2,3)
9-12 ay	0	1(%11,1)	8(%88,9)	0	0	9(%1,9)
1-2 yaş	0	8(%21,0)	25(%65,8)	5(%13,2)	0	38(%7,8)
3-4 yaş	1(%1,4)	9(%12,5)	48(%66,7)	12(%16,7)	2(%2,7)	72(%14,8)
5-7 yaş	1(%0,7)	6(%4,2)	92(%64,8)	25(%17,6)	18(%12,7)	142(%29,3)
8-11 yaş	2(%1,4)	18(%12,5)	71(%49,3)	20(%13,9)	33(%22,9)	144(%29,7)
12-15 yaş	0	4(%5,8)	29(%42,0)	21(%30,4)	15(%21,8)	69(%14,2)
<b>Toplam</b>	4 (%0,8)	47 (%9,7)	283(%58,4)	83(%17,1)	68(%14,0)	485

Hastaların büyümeleri CDC-2000 yaşa göre VKİ büyüme eğrileri ile değerlendirildiğinde 24 ay altı için uygun eğriler olmadığından 54 hasta (%11,1) bu

gruba dahil edilmedi. Buna göre 307 hasta (%71,2) normal kilolu, 9 hasta (%2,1) düşük kilolu, 63 hasta (%14,6) fazla kilolu ve 52 hasta (%12,1) ise obez olarak saptandı. Bu hastaların yaşlara göre dağılımına bakıldığında düşük kilo 4 hasta (%5,3) ile 2-4 yaşları arasında, fazla kilo 25 hasta (%17,4) ile 8-11 yaş, 23 hasta (%16,2) ile 5-7 yaş ve 10 hasta (%14,5) ile 12-15 yaşları arasında, obezite ise 23 hasta (%16,2) ile 5-7 yaş arasında ve 18 hasta (%12,5) ile 8-11 yaş arasında en fazla görülmektedir (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** CDC-2000 büyüme eğrilerine göre hastaların büyümelerinin değerlendirilmesi

Yaş	Düşük kilolu	Normal	Fazla kilolu	Obez	Toplam
2-4 yaş	4(%5,3)	60(%78,9)	5(%6,6)	7(%9,2)	76(%17,6)
5-7 yaş	1(%0,7)	95(%66,9)	23(%16,2)	23(%16,2)	142(%32,9)
8-11 yaş	4(%2,8)	97(%67,4)	25(%17,4)	18(%12,5)	144(%33,4)
12-15 yaş	0	55(%79,7)	10(%14,5)	4(%5,8)	69(%16,1)
<b>Toplam (sayı-%)</b>	9 (%2,1)	307 (%71,2)	63 (%14,6)	52 (%12,1)	431

Cinsiyetlerine göre dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte obezitenin, erkeklerde [37 hasta (%8,6)] kızlara [15 hasta (%3,5)] göre daha fazla görüldüğü saptandı. Fazla kilo erkeklerde 32 hasta (%7,4), kızlarda 31 hastada (%7,2), düşük kilo ise erkeklerde 7 hastada (%1,6), kızlarda 2 hastada (%0,5) saptandı (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Hastaların CDC-2000 büyüme eğrilerine göre belirlenen büyüme durumlarının cinsiyetlere göre dağılımı

Cinsiyet	Düşük kilolu	Normal	Fazla kilolu	Obez	Toplam
<b>Erkek(sayı)</b>	7	156	32	37	232
%	%1,6	%36,2	%7,4	%8,6	%53,8
<b>Kız (sayı)</b>	2	151	31	15	199
%	%0,5	%35,0	%7,2	%3,5	%46,2
<b>Toplam</b>	9(%2,1)	307(%71,2)	63(%14,6)	52(%12,1)	431

2 yaş altındaki toplam 54 hasta ise cinsiyetlerine özgül boya göre ağırlık eğrileri kullanılarak değerlendirildi. Bunlardan sadece 2 kız ve 1 erkek hastada düşük vücut ağırlığı saptandı. Diğer hastalar normal kilolu bulundu. 24 ay altında CDC-2000 büyüme eğrilerine göre değerlendirildiğinde de obezite saptanmadı.

Hastaların büyüme durumları DSÖ 2006-2007 standartlarına göre cinsiyetlerine özgül olarak yaşa göre VKİ z skoru ile değerlendirildiğinde 318 hastanın (%65,5) normal kilolu, 114 hastanın (%23,5) fazla kilolu, 49 hastanın (%10,1) obez ve 4 hastanın da (%0,8) zayıf olduğu saptandı. Fazla kilo 20 hasta (%29,0) ile 12-15 yaş arasında ve 35'er hasta (sırasıyla %24,6 ve %24,3) ile 5-7 yaş ve 8-11 yaşlar arasında, obezite ise 19 hasta (%13,2) ile 8-11 yaş arasında ve 17 hasta (%12,0) ile 5-7 yaş arasında en sık görülmektedir. Sadece 8-11 yaş arasında 4 hasta (%2,8) zayıf olarak saptandı (Tablo 4.8). Yaşlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ( $p=0,035$ ). İlerleyen yaşla birlikte fazla kilo ve obezite sıklığının arttığı gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre belirlenen büyüme durumlarının değerlendirilmesi

Yaş	Zayıf	Normal	Fazla kilolu	Obez	Toplam
6-12 ay	0	16(%80,0)	4(%20,0)	0	20(%4,2)
1-2 yaş	0	29(%76,3)	6(%15,8)	3(%7,9)	38(%7,8)
3-4 yaş	0	52(%72,2)	14(%19,4)	6(%8,4)	72(%14,8)
5-7 yaş	0	90(%63,4)	35(%24,6)	17(%12,0)	142(%29,3)
8-11 yaş	4(%2,8)	86(%59,7)	35(%24,3)	19(%13,2)	144(%29,7)
12-15 yaş	0	45(%65,2)	20(%29,0)	4(%5,8)	69(%14,2)
<b>Toplam (sayı-%)</b>	4 (%0,8)	318 (%65,5)	114 (%23,5)	49 (%10,1)	485

Cinsiyetlere göre dağılımına bakıldığında erkeklerde 60 hasta (%12,4), kızlarda 54 hasta (%11,1) fazla kilolu, CDC-2000 büyüme eğrileri ile benzer şekilde erkeklerde 33 hasta (%6,8) ve kızlarda ise 16 hasta (%3,3) obez olarak saptandı (Tablo 4.9). Cinsiyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,138$ ).

**Tablo 4.9.** Hastaların DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre belirlenen büyüme durumlarının cinsiyetlere göre dağılımı

Cinsiyet	Zayıf	Normal	Fazla kilolu	Obez	Toplam
<b>Erkek (sayı)</b>	3	162	60	33	258
%	%0,6	%33,4	%12,4	%6,8	%53,2
<b>Kız (sayı)</b>	1	156	54	16	227
%	%0,2	%32,2	%11,1	%3,3	%46,8
<b>Toplam</b>	4 (%0,8)	318 (%65,5)	114 (%23,5)	49 (%10,1)	485

CDC-2000 ve DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında DSÖ'nün zayıf olarak saptadığı 4 hastayı (%0,9) CDC'de düşük kilolu, her ikisi de 273 hastayı (%63,3) normal, 62 hastayı (%14,4) fazla kilolu ve 45 hastayı (%10,5) ise obez olarak saptadı. Fakat CDC'nin düşük kilolu saptadığı 5 hasta (%1,2) DSÖ'ne göre normal kilolu, CDC'nin normal kilolu olarak saptadığı 34 hasta (%7,9) DSÖ değerlerine göre fazla kilolu saptandı. DSÖ'nün obez saptadığı 1 hastayı (%0,2) CDC fazla kilolu, CDC'nin obez olarak saptadığı 7 hastayı (%1,6) ise DSÖ fazla kilolu olarak saptadı (Tablo 4.10). Tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak benzer ilişki (kappa değeri 0,778) gösterilmekle birlikte, DSÖ büyüme eğrilerinin fazla kilolu vakaları daha iyi tanımladığı ve aralarındaki farkında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p < 0,005$ ).

**Tablo 4.10.** CDC-2000 ve DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre hastaların büyümelerinin karşılaştırılması

	DSÖ 2006-2007 büyüme eğrileri				
	Zayıf	Normal	Fazla kilolu	Obez	Toplam
Düşük ağırlıklı(sayı) %	4 (%0,9)	5 (%1,2)	-	-	9 (%2,1)
Normal (sayı) %	-	273 (%63,3)	34 (%7,9)	-	307(%71,2)
Fazla kilolu (sayı) %	-	-	62 (%14,4)	1 (%0,2)	63 (%14,6)
Obez(sayı) %	-	-	7 (%1,6)	45 (%10,5)	52 (%12,1)
<b>Toplam (sayı) %</b>	<b>4 (%0,9)</b>	<b>278 (%64,5)</b>	<b>103 (%23,9)</b>	<b>46 (%10,7)</b>	<b>431</b>

DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre hastaların büyümelerinin yaş gruplarına dağılımını değerlendirdiğimizde 6 ay ile 5 yaş arasında 20 hasta (%9,1) obez, 51 hasta (%23,3) fazla kilolu, 6-15 yaş arasında ise 29 hasta (%10,9) obez ve 63 hastanın (%23,7) fazla kilolu olduğu görüldü (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Hastaların DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine ve yaş gruplarına göre büyüme durumları

Yaş	Zayıf (sayı)	Normal (sayı)	Fazla kilolu (sayı-%)	Obez(sayı-%)	Toplam (sayı)
6 ay-5 yaş	0	148(%67,6)	51(%23,3)	20 (%9,1)	219(%45,2)
6-15 yaş	4(%1,5)	170(%63,9)	63(%23,7)	29 (%10,9)	266(%44,8)
<b>Toplam</b>	<b>4 (%0,8)</b>	<b>318 (%65,6)</b>	<b>114 (%23,5)</b>	<b>49 (%10,1)</b>	<b>485</b>

Toplum geneline göre değerlendirmek için, ‘Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması- 2010 ön çalışma raporundaki veriler ile karşılaştırıldı. Bu rapora göre 0-5 yaşları arasında obeziteprevalansı %8,5 ve fazla kilolu prevalansı ise %17,9, 6-18 yaşları arasında ise obezite prevalansı %8,2 ve fazla kilolu prevalansı ise %14,3 olarak açıklanmıştır. Çalışma grubundaki hastalar ile karşılaştırdığında obezite açısından yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p= 0,750, p= 0,108). Çalışma grubundaki hastalarda her iki yaş grubunda da fazla kilolu olma prevalansı daha yüksek oranda saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0,037 ve p<0,001) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Çalışma grubu ve toplum genelinde fazla kilo ve obezite oranlarının karşılaştırılması

Yaş	Fazla kilolu		Obez	
	Çalışma grubu	Toplum geneli	Çalışma grubu	Toplum geneli
0-5 yaş	%23,3	%17,9	%9,1	%8,5
6-15 yaş	%23,7	%14,3	%10,9	%8,2

Beş yaş altındaki hastaların malnutrisyon durumlarının değerlendirilmesinde WHO yaşa göre ağırlık büyüme eğrileri kullanıldı. Buna göre -2 SD altındaki hastalar düşük kilolu olarak kabul edildi. Beş yaş altındaki 219 hastadan 7’sinin (%3,19)-2 SD altında olduğu saptandı. Bu veriler TNSA-2008’e göre toplumdaki düşük kilolu prevelansı (%2,8) ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (p=0,693).

**Tablo 4.13.** Çalışma grubu ve toplum genelinde malnutrisyon oranlarının karşılaştırılması

Yaş	Çalışma grubu	Toplum geneli
0-5 yaş (%)	%3,19	%2,8

Hastaların boylarını değerlendirmek için CDC-2000 ve DSÖ 2006-2007 cinsiyete özgül yaşa göre boy eğrileri kullanıldı.

CDC-2000 büyüme eğrilerine göre 65 hastada (%13,4) boy kısalığı saptandı. Bunların yaşlara dağılımına bakıldığında 6 ay-1 yaş arasında 2 hasta (%10), 1-2 yaş arasında 3 hasta (%7,9), 3-4 yaş arasında 8 hasta (%11,1), 5-7 yaş arasında 18 hasta (%12,7), 8-11 yaş arasında 24 hasta (%16,7), 12-15 yaş arasında 10 hasta (%14,5)



kısa boylu olarak değerlendirildi (Tablo 4.13). Yaşlar arasında istatistiksel fark saptanmadı (p=0,81).

**Tablo 4.14.** CDC-2000 yaşa göre boy eğrilerine göre hastaların boyca büyümelerinin değerlendirilmesi

Yaş	Kısa boylu	Normal	Toplam
6-12 ay	2(%10,0)	18(%90,0)	20(%4,2)
1-2 yaş	3(%7,9)	35(%92,1)	38(%7,8)
3-4 yaş	8(%11,1)	64(%88,9)	72(%14,8)
5-7 yaş	18(%12,7)	124(%87,3)	142(%29,3)
8-11 yaş	24(%16,7)	120(%83,3)	144(%29,7)
12-15 yaş	10(%14,5)	59(%85,5)	69(%14,2)
<b>Toplam (sayı-%)</b>	<b>65 (%13,4)</b>	<b>420 (%86,6)</b>	<b>485</b>

Cinsiyetlere göre karşılaştırma yapıldığında ise boy kısalığı saptanan 65 hastadan 33'ünün erkek (%6,8), 32'sini kız (%6,59) olduğu saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0,674).

DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre de 65 hastada (%13,4) boy kısalığı saptandı. Yaşlara göre dağılımına baktığımızda 6 ay-1 yaş arasında 1 hasta (%5,0), 1-2 yaş arasında 4 hasta (%10,5), 3-4 yaş arasında 9 hasta (%12,5), 5-7 yaş arasında 21 hasta (%14,8), 8-11 yaş arasında 22 hasta (%15,3), 12-15 yaş arasında 8 hasta (%11,6) kısa boylu olarak değerlendirildi (Tablo 4.14).

**Tablo 4.15.** DSÖ 2006-2007 yaşa göre boy eğrilerine göre hastaların boyca büyümelerinin değerlendirilmesi

Yaş	Kısa boylu	Normal	Toplam
6-12 ay	1(%5,0)	19(%95,0)	20(%4,2)
1-2 yaş	4(%10,5)	34(%89,5)	38(%7,8)
3-4 yaş	9(%12,5)	63(%87,5)	72(%14,8)
5-7 yaş	21(%14,8)	121(%85,2)	142(%29,3)
8-11 yaş	22(%15,3)	122(%84,7)	144(%29,7)
12-15 yaş	8(%11,6)	61(%88,4)	69(%14,2)
<b>Toplam (%)</b>	<b>65 (%13,4)</b>	<b>420 (%86,6)</b>	<b>485</b>

Cinsiyetlere göre dağılıma bakıldığında ise 35 hastanın (%7,2) erkek, 30 hastanın (%6,2) ise kız olduğu görüldü. Yaş ve cinsiyete göre istatistiksel olarak gruplar arasında fark saptanmadı (sırasıyla p=0,84 ve p=0,91).

CDC-2000 ve DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre elde ettiğimiz verileri karşılaştırdığımızda her ikisinde aynı 410 hastayı (%84,5) normal ve 55 hastayı (%11,3) kısa boylu saptadı (Tablo 4.15). Kalan 10 hastada ise farklılık saptandı. İstatistiksel olarak aralarında benzer ilişki saptandı (kappa değeri=0,82). İki değerlendirme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1,00).

**Tablo 4.16.** CDC-2000ve DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre hastaların boyca büyümelerinin karşılaştırılması

	CDC kısa boylu (sayı-%)	CDC normal (sayı-%)
<b>WHO kısa boylu (sayı)</b>	55	10
<b>%</b>	%84,6	%15,4
<b>WHO normal(sayı)</b>	10	410
<b>%</b>	%2,4	%97,6

DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre hastalardaki boy kısalığını yaşlara göre grupladığımızda 0-5 yaş arasında 27 hasta (%12,3) kısa boylu, 192 hasta (%87,7) normal, 6-15 yaş arasında ise 38 hasta (%14,3) kısa boylu ve 228 hasta (%85,7) normal olarak saptandı (Tablo 4.16).

**Tablo 4.17.** Hastaların DSÖ 2006-2007 büyüme eğrileri ve yaş gruplarına göre boyca büyüme durumları

Yaş	Kısa boylu	Normal	Toplam
<b>6 ay-5 yaş (sayı-%)</b>	27 (%12,3)	192(%87,7)	219(%45,2)
<b>6-15 yaş (sayı-%)</b>	38 (%14,3)	228(%85,7)	266(%44,8)
<b>Toplam (sayı-%)</b>	65 (%13,4)	420 (%86,6)	485

Toplum geneline göre değerlendirme yapılabilmesi için, 0-5 yaş grubu TNSA-2008 verileriyle, 5-15 yaş grubu ise İstanbul Şişli Etfal Hastanesi'nden ve üç farklı coğrafi bölgenin değerlendirildiği bir çalışma ile karşılaştırıldı. Buna göre 0-5 yaşta boy kısalığı prevalansı %10,3 ve 5-15 yaş arası boy kısalığı prevalansı ise %10,2 olarak saptanmıştır. Yaş gruplarına göre toplum geneli ile karşılaştırma yapıldığında 5-

15 yaş grubunda bulunan hastalarda boy kısalığının daha fazla görüldüğü saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,027$ ) (Tablo 4.17).

**Tablo 4.18.** Çalışma grubu ve toplum genelinde boy kısalığı oranlarının karşılaştırılması

Yaş	Çalışma grubu	Toplum geneli
0-5 yaş (%)	%12,3	%10,3
6-15 yaş (%)	%14,3	%10,2

Hastalar tanı anından başlayarak ölçülen fenilalanin düzeylerinin ortalamasına göre iyi kontrollü ve kötü kontrollü olarak sınıflandırıldı. Buna göre 232 hasta (%47,8) iyi kontrollü, 253 hasta (%52,2) kötü kontrollü saptandı.

Hastalık kontrolü ve boyca büyüme durumu arasındaki ilişkiyi karşılaştırdığımızda, CDC-2000 büyüme eğrilerine göre boy kısalığı saptanan 65 hastadan 29 hastanın iyi kontrollü ve 36 hastanın ise kötü kontrollü olduğu saptandı. DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre ise 65 hastadan 24 hastanın iyi kontrollü ve 41 hastanın ise kötü kontrollü olduğu saptandı. Her ikisinde de istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,57$  ve  $p=0,058$ ). Anlamlı fark olmamakla birlikte diyet tedavisine uymayan hastalarda boy kısalığının daha çok görüldüğü söylenebilir.

Ayrıca hastalık kontrolü ve VKİ arasındaki ilişki karşılaştırıldığında hem DSÖ 2006-2007 hem de CDC-2000 büyüme eğrilerine göre iyi ve kötü kontrollü hasta sayıları açısından istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,489$  ve  $p=0,977$ ).

DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre çalışma grubundaki hastaların vücut ağırlığı ve PKU alt grubu arasındaki ilişki Tablo 4.18’te verilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,729$ ).

**Tablo 4.19.** DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre hastaların PKU alt grubu ve vücut ağırlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

PKU alt grubu	Zayıf	Normal	Fazla kilolu	Obez	Toplam
<b>Hafif PKU (sayı)</b>	1	24	11	3	39
%	%2,6	%61,5	%28,2	%7,7	%8,0
<b>Orta PKU (sayı)</b>	1	46	12	7	66
%	%1,5	%69,7	18,2%	%10,6	%13,6
<b>Klasik PKU (sayı)</b>	2	248	91	39	380
%	%0,5	%65,3	%23,9	%10,3	%78,4
<b>Toplam (sayı-%)</b>	4 (%0,8)	318 (%65,5)	114 (%23,5)	49 (%10,1)	485

CDC-2000 büyüme eğrilerine göre çalışma grubundaki hastaların vücut ağırlığı ve PKU alt grubu arasındaki ilişki Tablo 4.19’da verilmiştir. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,800$ ). CDC-2000 cinsiyete özgül yaşa göre VKİ eğrileri ile değerlendirildiğinde 2 yaş altı için uygun eğriler olmadığından 54 hasta (%11,1) bu gruba dahil edilmedi.

**Tablo 4.20.** CDC-2000 büyüme eğrilerine göre hastaların PKU alt grubu ve vücut ağırlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

PKU alt grubu	Düşük kilolu	Normal	Fazla kilolu	Obez	Toplam
<b>Hafif PKU (sayı)</b>	1	25	6	5	37
%	%2,7	%67,6	%16,2	%13,5	%8,6
<b>Orta PKU (sayı)</b>	2	44	5	8	59
%	%3,4	%74,6	%8,5	%13,6	%13,7
<b>Klasik PKU (sayı)</b>	6	238	52	39	335
%	%1,8	%71,0	%15,5	%11,7	%77,7
<b>Toplam (sayı-%)</b>	9 (%2,1)	307 (%71,2)	63 (%14,6)	52 (%12,1)	431

DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre çalışma grubundaki hastaların boy ölçümleri ve PKU alt grubu arasındaki ilişki Tablo 4.20’te verilmiştir. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p= 0,312$ ).

**Tablo 4.21.** DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre hastaların PKU alt grubu ve boy ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

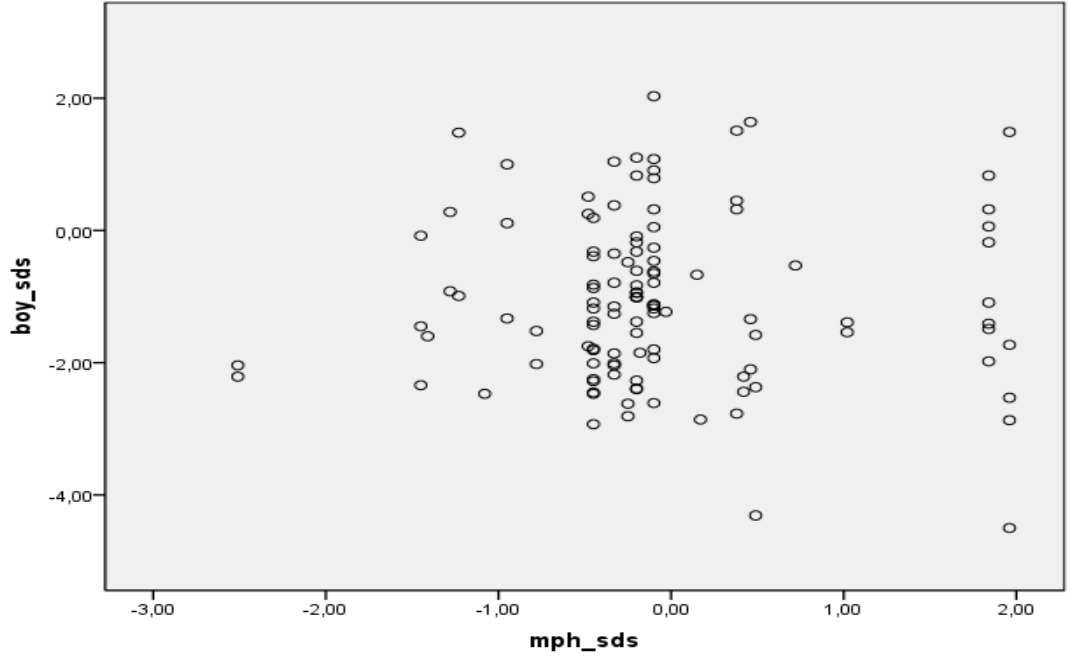
PKU alt grubu	Kısa boylu	Normal	Toplam
<b>Hafif PKU (sayı)</b>	6	33	39
%	%15,4	%84,6	(%8,0)
<b>Orta PKU (sayı)</b>	5	61	66
%	%7,6	%92,4	(%13,6)
<b>Klasik PKU (sayı)</b>	54	326	380
%	%14,2	%85,8	(%78,4)
<b>Toplam (%)</b>	65 (%13,4)	420 (%86,6)	485

CDC-2000 eğrilerine göre çalışma grubundaki hastaların boy ölçümleri ve PKU alt grubu arasındaki ilişki Tablo 4.21’te verilmiştir. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,530$ ).

**Tablo 4.22.** CDC-2000 büyüme eğrilerine göre hastaların PKU alt grubu ve boy ölçümleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Kısa boylu	Normal	Toplam
<b>Hafif PKU (sayı)</b>	5	34	39
%	%12,8	%87,2	(%8,0)
<b>Orta PKU (sayı)</b>	6	60	66
%	%9,1	90,9%	(%13,6)
<b>Klasik PKU (sayı)</b>	54	326	380
%	%14,2	%85,8	(%78,4)
<b>Toplam (%)</b>	65 (%13,4)	420 (%86,6)	485

Hastaların boy SD ve hedef boy SD’leri arasındaki ilişkiye bakıldığında aralarında beklenen doğru orantı hastalarda saptanmadı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi.



**Şekil 4.4.** Hastaların boy SD ve hedef boy SD arasındaki ilişki durumu

Anne yada babanın VKİ değerlendirildiğinde toplamda 30 ebeveynin (%22,7) normal kiloda 102 ebeveynin (%77,3) ise obez yada fazla kilolu olduğu gözlemlendi. Hastalar ile karşılaştırıldığında 2 hastanın (%2,0) zayıf, 64 hastanın (%62,7) normal kilolu, 25 hastanın (%24,5) fazla kilolu ve 11 hastanında (%11,4) obez olduğu görüldü. Ebeveynler ile çalışma grubundaki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi ( $p=0,467$ ).

## 5.TARTIŞMA

Son yıllarda PKU'nun nörofizyolojik sekelleri ile ilgili çok geniş bir yayın katalogu olmakla birlikte diyet tedavisi ve bunun büyümeye etkisini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır (20). Varolan yayınlarda da fiziksel büyüme ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (10,12-14,16,124-129,132,136-138). Çocukluk çağında obezite prevalansı hem gelişmiş hemde gelişmekte olan ülkelerde giderek artmakta ve önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha önceki bazı çalışmalarda PKU'lu hastaların da fazla kilolu yada obez olmaya yatkın oldukları bildirilmiştir (11-14,127,130,131).Bununla birlikte bu hastalarda büyümenin bütünüyle normal olduğunu bildiren yayınlarda bulunmaktadır (16,17,125,139). PKU'daki diyet tedavisi, doğal protein kaynaklarından proteinin esas kaynağının fenilalanin içermeyen aminoasit bazlı mamalar ve düşük proteinli ürünlerin olduğu karbonhidrat ağırlıklı semi-sentetik bir diyete kaymaktadır (139). Bu diyet tedavisinin hangi bileşeninin fiziksel büyüme üzerine en fazla etkisi olduğu net olarak anlaşılamamıştır.

Bu çalışmanın amacı; kliniğimizde izlenen, fenilalaninden kısıtlı diyet ve fenilalanin içermeyen tıbbi mama kullanan PKU'lu hastalarda fiziksel büyümenin değerlendirilmesidir.

PKU'lu hastalara yenidoğan taraması ile mümkün olan en kısa zamanda tanı konulup diyet tedavisinin başlanması gerekmektedir (21). Özellikle bebeklik ve çocukluk döneminde daha sıkı olmak üzere yaşam boyu diyet tedavisi ile bu hastalığın ciddi nörolojik sekellerinin oluşması engellenebilmektedir. Ülkemizde de son yıllarda yaygınlaşan yenidoğan taramasının temel hedeflerinden biri hastalara mümkün olan en kısa zamanda tanı konabilmesidir (21). Çalışma grubundaki hastaların %45,2'sinin ilk bir ay, %91,6'sının ise ilk üç ay içinde tanı aldığı görüldü. Tanı almasının 6 aya kadar geciktiği vakalarda bulunmakla birlikte bunun geçmiş yıllarda ülkemizdeki tarama programının kısıtlılıklarına bağlı olduğu düşünüldü. Daha önceki çalışmalarda yenidoğan taraması ile erken dönemde tanı alıp tedavi başlanmış PKU'lu hastalarda dahi IQ puanında normal populasyon ve kardeşlerine göre düşüklük saptanmıştır (100,101). Hastanın tanı yaşı ile 4-10 yaş arasındaki kan fenilalaninin düzeylerinin IQ puanı ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (140,141).Yeni bir meta-

analiz çalışmada yaşam boyu ortalama kan fenilalanin düzeyinin her 100  $\mu\text{mol/L}$  yükselmesinde IQ puanında 1.8-3.8 puan düşme olduğu saptanmıştır(142). Hastanemizde 1996 yılında yapılan başka bir araştırmaya göre de HFA'lı hastalarda zekaya etki eden faktörler olarak, tedaviye başlama yaşı ve izlemde metabolik kontrol istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, tanıdan sonraki metabolik kontrolü iyi olan grupta, tanı yaşı bir ayın altında olan hastaların zeka testi sonuçları, bir aydan sonra tedaviye başlanan hastalara göre önemli ölçüde iyi saptanmıştır (143).

PKU'lu hastalarda tedavi sonrası hedeflenen kan fenilalanin düzeyleri ile ilgili tam bir görüş birliği olmamakla birlikte çalışma grubundaki hastalarımızda 6 yaş altı için 6 mg/dl, 6-9 yaş arası için 9 mg/dl ve daha büyük olan hastalarda ise 10 mg/dl' nin altında kalan düzeyler hedef kan düzeyleri olarak belirlendi (15). Buna göre hastaların ortalama kan fenilalanin düzeyleri incelendiğinde metabolik açıdan %47,8'nin iyi kontrollü, %52,2'sinin ise kötü kontrollü olduğu saptandı. Daha önceki çalışmalarda çocukluk döneminden sonra diyetle olan uyumun azaldığı saptanmıştır (75). Benzer şekilde hastanemizde izlenen PKU'lu hastalarda daha önceki bir çalışmada, ilk bir yıl içerisinde hastaların %92'sinin metabolik kontrolü iyiyken, altı yıllık izlem sonunda bu oranın %45'e düştüğü gösterilmiştir (4). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde iyi kontrollü grubun yaş ortalamasının daha düşük olduğu görüldü. Hastaların yaşları büyüdükçe diyetle olan uyumlarının azalması literatürdeki yayınlar ile uyumlu bulundu.

Hastaların vücut ağırlıklarına oranla diyetle almakta oldukları fenilalanin ve protein miktarının hastaların yaşı arttıkça beklendiği gibi azaldığı görüldü. PKU alt grupları arasında karşılaştırma yapıldığında ise gruplar arasında fark saptanmadı. Bunun hastaların verilen diyet tedavisine tam olarak uymaması nedeniyle fenilalanin toleransının tam olarak belirlenememesine bağlı olduğu düşünüldü. Literatürden aldığımız ve 10 farklı ülkenin diyet tedavisinin değerlendirildiği bir çalışmada ülkemizde verilen protein miktarının diğer ülkelere göre daha düşük olduğu görülmüştür (75). Üstelik birçok ülkede önerilen, verilen total proteinin en az %80'ninin aminoasit karışımı tıbbi mamalardan gelmesidir. Oysaki bizim hastalarımızda verilen fenilalanin miktarına göre öncelikle alacağı doğal protein hesaplanmakta, sonrasında aldığı doğal protein total protein miktarından çıkarılarak aminoasit bazlı mamalardan alacağı protein hesaplanır ki bununda normalde



önerilenden düşük olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte diyet uyumu düşük olan ve verilen doğal proteinleri de tüketmeyen hastaların alması gereken proteininde çok azını aldığı düşünülmektedir.

PKU tedavisinin başlangıç yıllarında normal kan fenilalanin düzeylerinin sağlanması için çok sıkı bir diyet uygulanmakta, bu da büyümede duraksamaya ve malnutrisyona sebep olmaktadır. Büyüme değerlendirme amaçlı çalışmalarında, fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi alan PKU'lu hastalarda büyümenin normal popülasyona göre normalin altında olduğu saptanmıştır(10,122).

Çalışma grubundaki hastalarında %13,4'ünde boy kısalığı saptandı. Toplum geneline göre değerlendirme yapılabilmesi için, 0-5 yaş grubu TNSA-2008 verileriyle (144), 5-15 yaş grubu ise İstanbul Şişli Etfal Hastanesi'nde ve üç farklı coğrafi bölgenin değerlendirildiği bir çalışma ile karşılaştırıldı (145). Bu çalışmalarda 0-5 yaş arasında boy kısalığı oranı %10,3 ve 5-15 yaş arasında boy kısalığı oranı %10,2 olarak saptanmıştır. Yaş gruplarına göre toplum geneli ile çalışma grubundaki hastalar karşılaştırıldığında ise,5-15 yaş grubunda bulunan hastalarda boy kısalığının daha fazla oranda görüldüğü saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,027$ ). Daha öncede belirttiğimiz gibi hastalarımızın almakta oldukları hem total protein miktarı hem de aminoasit karışımları diğer toplumlara ve önerilenlere göre daha düşüktür. Çalışma grubundaki hastalarda boy kısalığının daha fazla saptanmış olmasının bununla ilişkili olabileceği düşünüldü. Daha önceki verileri incelediğimizde hastaların aldıkları protein miktarı ile boy ölçümü arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (127-129). Hastanemizde izlenen 398 PKU'lu hastanın z skorları ve protein alımları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, total protein alımı ve yaşa göre boy z skoru arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (146).

Boy kısalığı saptanan hastaların yaşlara göre dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte en yüksek oran %36,92 ile 8-11 yaş arasında ve %27,69 ile 5-7 yaşları arasında saptandı. Daha kısıtlı diyet tedavisinin uygulandığı erken çocukluk döneminde boy kısalığı daha önceki çalışmalardan farklı olarak daha az oranda saptandı. Daha önceki çalışmalarda hayatın ilk yıllarında özellikle doğum ile 3-5 yaşları arasında geçici büyüme geriliği gösterilmiştir. Bunun total proteinlerin yetersiz alımına bağlı olduğu, düşük kan

fenilalanin düzeyi ve tirozin eksikliği ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (123-125). Fransa'dan başka bir çalışmada benzer şekilde sıkı diyet tedavisinin uygulandığı 8 yaşına kadar PKU'lu hastaların boylarının normalden kısa olduğunu, fakat 8 yaşından sonra diyetin serbestleştirilmesi ile birlikte boy z skorlarında düzelme olduğu ve normal popülasyonu yakaladığı gösterilmiştir(137). Almanya'da ki başka bir çalışmada, yaşamının ikinci yılında kontrol hastalarına göre boy kısalığı olanların, geç çocukluk döneminde yaşlılarına göre büyümelerinin yetersiz kaldığı saptanmıştır (126).Daha önceki çalışmalardan edinilen veriler doğrultusunda çalışma grubundaki hastalardan erken dönemde boy kısalığı saptananlarda, ilerleyen yaşlarda alınan protein miktarının artırılması ile ulaşacakları boy açısından yakın izlemlerinin yapılması daha önceki çalışmalarda öne sürülen geçici boy kısalığı hipotezini değerlendirmek açısından yararlı olabilir.

Bununla birlikte çalışma grubundaki hastaların, hastalık metabolik kontrolü ve boy kısalığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, diyet tedavisine uyumu iyi olan ile diyet tedavisine uymayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Daha önce hastaların aldıkları protein miktarı ile boy arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmekle (127-129,146) birlikte, çalışma grubundaki hastalarda daha önceki bazı çalışmalarda gösterildiği gibi boy kısalığı ile diyet tedavisi arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Çalışmanın retrospektif olarak yapılması nedeniyle hastaya ait uzun dönemli bir diyet listesi olmaması nedeni ile aradaki bu ilişkinin net olarak değerlendirilemediği düşünüldü. Daha önceki çalışmalarda PKU'lu hastaların almakta olduğu total protein miktarından çok doğal besinlerden alınan protein miktarının esas olarak büyüme ile ilişkili olduğu saptanmıştır (95). Bunu incelemeye yönelik daha ayrıntılı diyet öyküsünün alındığı ileri çalışmalar yapılabilir. Hastalarımızda PKU alt gruplarına göre bakıldığında boy kısalığı oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, ancak PKU alt grubundaki hastaların almakta oldukları fenilalanin ve protein miktarları açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilemedi. Bu nedenle hastalık alt gruplarına göre farklılık saptanmadığı düşünüldü.

Hastaların vücut ağırlığının değerlendirilmesinde VKİ değeri kullanıldı. Cinsiyete ve yaşa göre VKİ hem CDC-2000, hem de DSÖ 2006-2007 büyüme eğrileri kullanılarak değerlendirildi.

CDC-2000 büyüme eğrilerine göre değerlendirme yapıldığında iki yaş altındaki hastalar için uygun VKİ eğrileri olmadığından çalışma grubundaki hastaların %11,5'u bu gruba dahil edilmedi. Hastaların %2,1'i düşük kilolu, %14,7'si fazla kilolu ve %12,1'i obez olarak saptandı. Hem fazla kilo, hemde obezitenin 5-11 yaşları arasında en sık görüldüğü, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte obezitenin erkeklerde daha fazla olduğu gözlemlendi (37 hastaya 15 hasta). 2 yaş altındaki hastalarda ise boya göre vücut ağırlığına bakıldı ve fazla kilo yada obezite saptanmadı.

DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre ise hastaların %0,8'i zayıf, %23,5'u fazla kilolu, %10,1'i ise obez olarak saptandı. Fazla kilolu olan hastaların 5 yaşından itibaren tüm yaş gruplarında sık görüldüğü, obezitenin ise CDC'ye benzer şekilde 5-11 yaşları arasında daha fazla görüldüğü gözlemlendi. Obezitenin yine benzer şekilde erkeklerde kızlara göre daha fazla olduğu saptandı (33 hastaya 16 hasta). Toplum geneline göre karşılaştırma yapılabilmesi için, Sağlık Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü ve Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nce yürütülen 'Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması- 2010' ön çalışma raporundaki veriler ile karşılaştırıldı. Bu rapora göre 0-5 yaşları arasında obezite oranı %8,5 ve fazla kilolu ise %17,9, 6-18 yaşları arasında ise obezite oranı %8,2 ve fazla kilolu oranı ise %14,3 olarak açıklanmıştır (147). Çalışma grubundaki hastalar ile karşılaştırdığında obezite açısından yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla  $p= 0.750$ ,  $p= 0.108$ ). Fazla kilolu olma prevalansı ise her iki yaş grubunda da daha yüksek oranda saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p= 0.037$  ve  $p<0.001$ ). Daha önceki çalışmalarda benzer şekilde PKU'lu hastaların normal kontrollere göre daha kilolu olduğu gösterilmekle (11-14,127,130,131) birlikte, daha yeni olarak Kuzey Amerika'dan bir çalışmada yaşları 2-11 arasında değişen 67 PKU'lu hastanın VKİ değerleri 1 yıl boyunca izlenmiş ve fazla kilolu olmaya eğilimli oldukları saptanmış fakat bulunan sonuçlar normal popülasyona göre istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (14). Bununla birlikte Amerika'lı olmayan popülasyonlardaki çalışmalarda PKU'lu hastaların fazla kilolu olmaya eğilimli olmadıkları saptanmıştır (16,17). 2012 yılında Burrage ve ark. çalışmalarına 2-19 yaş arasında PKU tanısı ile izlenen 87 hastayı dahil etmiştir. Bu çalışmadabizim

çalışmamızdakine benzer şekilde hastalığın metabolik kontrolü, PKU alt grubu ve diyet tedavisi ile vücut ağırlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Tüm hastalar değerlendirildiğinde obezite oranının toplum ile benzer olduğu, fakat cinsiyetlere göre karşılaştırma yapıldığında kızlarda fazla kilolu ve obez olma durumunun 1,5-1,8 kat daha fazla olduğu görülmüş, aynı çalışmada 11 yaşa kadar obezitenin kız ve erkeklerde eşit olduğu fakat 11 yaşından sonra kızlarda prevalansın arttığı saptanmıştır. Hastalığın metabolik kontrolü ve obezite arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte metabolik kontrolü iyi olmayan kız hastalarda VKİ z skoru daha yüksek saptanmıştır. Hastaların formüla mama kullanımı ve VKİ arasındaki ilişkinin ters orantılı olduğu gösterilmiş, bu da formüla mamaların doygunluk hissi yaratmasına ve daha az miktarda karbonhidrattan zengin, yüksek kalorili besinlerin tüketilmesine bağlanmıştır. Hastalık alt grubu ile obezite arasında ise ilişki saptanamamıştır (5). Çalışma grubundaki hastalarda da hastalık metabolik kontrolü ve vücut ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Bunun çalışmanın retrospektif olarak yapılmış olması ve hastalara ait uzun dönem diyet listelerinin elimizde olmaması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Çalışma grubundaki hastalarda hastalık şiddeti ve vücut ağırlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında fark saptanmamakla birlikte bunun hastalık alt grubundaki hastaların benzer miktarda fenilalanin ve protein tüketmesine ve hastalardan edinilmiş diyet günlüğü olmaması nedeni ile net olarak toleranslarının bilinmemesine bağlı olduğu düşünüldü. Obezitenin daha geç dönemde ortaya çıktığı (5,15) bildirilmekle birlikte çalışma grubundaki hastalarımızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da obezitenin erkeklerde daha fazla görüldüğü saptandı. Toplum genelinde de benzer şekilde obezitenin erkeklerde kızlara oranla daha fazla görüldüğü saptanmıştır (%10.1'e %6.8).

2011 yılında İspanya'da Belanger-Quintana ve ark. PKU'lu hastalarda büyümenin yeterli olduğunu, klasik PKU'lu kızlarda 13 yaşından, erkeklerde ise 18 yaşından büyük hastalarda kontrol grubuna göre vücut ağırlıklarının belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (15). Bu çalışmada hastalar diyetlerinde sebze, meyve ve patatesi serbest olarak tüketmiş,RDA'ya göre önerilenden daha yüksek miktarda protein almıştır. Daha önceki çalışmalarda PKU'lu hastalarda diyetle tüketilen total protein miktarından çok alınan doğal protein miktarının daha önemli

olduğu belirtilmiştir (16,95,129). Avustralya'dan bir çalışmada yağsız vücut kitlesi ile doğal protein alımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmakla birlikte total protein alımı ile bu ilişki gösterilememiştir (16). Sebze ve meyvelerin protein miktarı çok yüksek olmamakla birlikte içerdikleri vitamin ve oligoelementlerin büyüme üzerine pozitif etkisi bulunduğu düşünölmüş ve daha fazla çalışma yapılması önerilmiştir (15,86).

CDC ve DSÖ eğrilerine göre elde ettiğimiz sonuçları karşılaştırdığımızda, CDC eğrilerine göre düşük kilolu saptanan 5 hasta (%1,16) DSÖ eğrilerine göre normal kilolu, CDC eğrilerine göre normal kilolu olarak saptanan 34 hasta DSÖ değerlerine göre fazla kilolu saptandı. İstatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında CDC ve DSÖ eğrileri arasında yakın ilişki gösterilmekle birlikte aralarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı. DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerinin fazla kilolu vakaları daha iyi tanımladığına işaret edilmektedir ki çalışma grubunda da benzer sonuçlar saptandı. DSÖ büyüme eğrilerinin kullanılması ile fazla kilolu olan vakalar daha erken dönemde yakalanıp bu hastalara müdahale edilebilir ve riskler daha erken dönemde kontrol altına alınabilir.

2012 yılında İspanya'da Rocha ve ark. alışmalarında fazla kilo ve obezitenin PKU'lu hastalarda kontrol grubuna göre sadece 10-16 yaş arasında daha fazla olduğunufakat vücut yağ oranları arasında fark olmadığı saptamıştır. Bu hastalarda, fazla kilo ve obezitenin metabolik kontrolün kötü olduğu grupta daha çok göröldüğu saptanmıştır (151).

Abdominal yağlanmanın metabolik sendrom ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir. Komorbiditeler açısından kimin yüksek riskli olduğunu belirlemek açısından da faydalıdır (81). Bu nedenle son zamanlarda VKİ yerine vücut kompozisyonunun değerlendirildiği çalışmalar önem kazanmaktadır. Huemer ve ark.tarafından 2007 yılındaki bir alışmadavücut yağ oranının belirlenmesi amacıyla total vücut geçirgenliği (Total Body Electrical Conductivity, TOBEC) yöntemi kullanılmıştır. Bu çalışmada hastaların vücut ağırlıkları başına aldıkları doğal protein miktarı (gr/kg) ile yağsız ağırlık arasında pozitif bir ilişki olduğunu saptanmıştır. Fakat PKU'lu hastalar ile kontrol grubu arasında vücut yağ dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (16). Bununla birlikte Allen ve ark. tarafından1995 yılındaki başka bir çalışmada yağsız vücut kitlesinin belirgin olarak daha düşük olduğu (17), yine Albersen ve ark. tarafından 2010'da

Hollanda'daki başka bir çalışmada da 11-16 yaşındaki PKU'lu kız hastalarda vücut yağ oranının kontrollere göre daha fazla olduğu saptanmıştır (18). Bu çalışmalardaki sonuçların farklılıkları kullanılan metodların farklılığına bağlanmıştır (135). Allen çalışmasında deri kıvrım kalınlığını, Albersen air displacement pletismografi (ADP) metodunu, Huemer ise total vücut geçirgenliği (TOBEC) metodunu kullanmıştır. ADP metodu vücut yağ dağılım oranını saptamak için yaygın olarak kullanılan ve kabul edilmiş bir metoddur (152-154), fakat yer kaplaması, deneyimli teknisyen gerekliliği, pahalı olması nedeniyle her zaman yapılamayabilir. Alternatif olarak yağsız vücut kitlesinin hesaplanmasında kullanılan denklemler deri kıvrım kalınlığının ölçümü ile kolayca uygulanabilir (155,156). Bu ucuz bir metoddur ve yıllardan beri kullanılmaktadır. Daha önceki çalışmalarda yağsız kitlenin, alınan total protein miktarı ile değil, doğal protein miktarı ile belirgin ilişkili olduğunu gösteren yayınlar da bulunmaktadır. PKU'lu hastaların yağsız vücut kitlesi az olması nedeni ile dinlenme metabolizma hızındaki yavaşlamanın kilo alımına sebep olduğu düşünülmektedir(16,17).Çalışma grubundaki hastalarda yağsız vücut kitlesi ve alınan protein arasındaki ilişkinin değerlendirildiği ileri çalışmalar yapılabilir.

Çalışma grubundaki hastaların ailelerine telefon ile ulaşılarak anne baba boyları ve vücut ağırlıkları öğrenildi. Ailelerin %27,2'sine ulaşılabildi. Hastaların boyları ile hedef boy arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun ulaşılan ailelerin sosyokültürel düzeylerinin düşük olması, boylarını ve vücut ağırlıklarını tam olarak bilmemeleri ve yetersiz sayıda aileye ulaşılabilmesi ile ilişkili olduğu düşünüldü. Ebeveynlerin herhangi birinin fazla kilolu olmasının çocukta fazla kilolu olmaya yatkınlık oluşturacağını bildiren yayınlar bulunmaktadır (130). Bunu değerlendirmek amaçlı ulaşılan ebeveynlerden vücut ağırlıkları sorgulandığında %77,3'ünün obez yada fazla kilolu olduğu saptandı. Bu ebeveynlerin çocuklarının ise %62'si normal kilolu, %35,9'u obez yada fazla kiloluydu ve bizim çalışmamızda daha önceki çalışmalardan farklı olarak aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla benzer şekilde sınırlı sayıda aileye ulaşılabilmesi ve doğru verilerin elde edilememesi ile ilişkili olduğu düşünüldü.

2004 yılında İtalya'dan bir çalışmada hiperfenilalaninemi tanısı ile izlenen 97 hastanın 8 yaşındaki fazla kilolu olma durumu ve bunun VKİ 'rebound' yaşı ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. VKİ 'rebound' yaşı ortalama 5 yaş olarak saptanmış, hastaların %24,7'sinin 8 yaşında fazla kilolu olduğu, ve bunların VKİ

'rebound' yaşının da ortalama 2,1 yaş olduğu saptanmıştır. VKİ 'rebound' u ne kadar erken olursa adölesan ve erişkin dönemde ki VKİ değerinin o kadar yüksek olacağı saptanmıştır. Anne yada babadan birinin obez olmasının riski arttırdığı gösterilmiştir. Tartışmalı olmakla birlikte erken dönemde yüksek protein alımının erken VKİ rebound yaşı ve sonraki obezite gelişimi için risk faktörü olduğu düşünülmektedir (130). Bölümümüzde izlenmekte olan hastalarda fazla kilolu olma oranının toplum geneline göre yüksek olduğu saptandı. Bu hastalar fazla kilo açısından yüksek riskli oldukları için bizim hastalarımızda da benzer şekilde uzunlamasına bir çalışma yapıp VKİ 'rebound' yaşı belirlenip bu hastalara daha erken müdahale edilebilmesi sağlanabilir. Uygulanan diyet ile vücut ağırlığı ve kompozisyonu arasındaki ilişkinin daha net değerlendirildiği prospektif çalışmalar yapılabilir.

Bu hastaların yakın izleme karşın fazla kilolu olmaya yatkın oldukları gösterildiğinden, diyetle aldıkları enerji ve karbonhidrat yönünden yakın izlenmeli, fiziksel aktiviteye yönlendirilmeli ve yakın vücut ağırlığı izlemi yapılmalıdır.

Fenilalaninsiz özel ürünlerin kalorisinin daha yüksek olması, çocuklar için hazırlanan tıbbi mamaların yağ oranının yüksek olması ve bunların ilerleyen yaşlardada kullanılmaya devam edilmesi, sosyal izolasyon nedeni ile sportif aktivitelerden uzak durulması nedeniyle bu hastaları obeziteye yatkın olduğudüşünülmektedir.

Hastaların yeterli beslenmesinin en önemli göstergelerinden biri yeterli büyümesidir. Fakat büyümeyi değerlendirirken en uygun büyüme eğrilerinin seçilmesi önemlidir. WHO 2006-2007 büyüme eğrileri bir referanstan çok bir standart olarak değerlendirilmelidir; çünkü sağlıklı, anne sütü almış, en uygun çevre ve sağlık ortamlarında büyüyen çocukları yansıtır (157,158). DSÖ-2007 standartlarının bizim çalışmamızda da saptadığımız gibi fazla kilolu vakaları daha iyi tanımladığı belirtilmektedir.

Çalışmamızdaki kısıtlı yönler; çalışmanın tek merkezli yapılmış olması, retrospektif data edinilmesinin zorluğu ve hastalara ait diyet günlüğünün olmamasıdır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya dahil edilen PKU'lu hastaların %45,2'sinin ilk bir ay, %46,4'ünün 1-3 ay arasında tanı aldığı saptandı.

Hastaların yaşı arttıkça vücut ağırlıklarına oranla almakta oldukları fenilalanin ve protein miktarının beklendiği gibi azaldığı gözlemlendi.

PKU alt grupları arasında diyet ile tüketilen fenilalanin ve protein miktarı açısından fark saptanmadı.

BGVA değerlendirildiğinde hastaların %0,8'inde orta dereceli, %9,7'sinde hafif dereceli malnutrisyon, %17,1'inde fazla kilolu ve %14,0'ünde obezite saptandı.

CDC-2000 büyüme eğrilerine göre hastaların %2,1'inde düşük kilo, %14,6'sinde fazla kilo ve %12,1'inde obezite saptandı.

Obezite ve fazla kilonun 5-11 yaşları arasında daha fazla olduğu belirlendi.

DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre hastaların %23,5'u fazla kilolu, %10,1'i obez ve %0,8'i zayıf olarak saptandı.

Fazla kilonun 5 yaşından sonra, obezitenin ise 5-11 yaşları arasında daha fazla görüldüğü saptandı. İlerleyen yaşla birlikte fazla kilo ve obezite görülme sıklığının anlamlı düzeyde arttığı saptandı (p=0,035).

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte obezitenin erkeklerde daha fazla görüldüğü saptandı (p=0,138).

CDC-2000 ve DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerinden elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında DSÖ'nün fazla kilolu vakaları daha yüksek oranda saptadığı gözlemlendi (%14,7 vs %23,5). Aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p<0,005). Saptanan bu veriler DSÖ büyüme eğrilerinin fazla kilolu vakaları daha iyi tanımladığı görüşünü destekledi.

CDC-2000 ve DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre hastaların %13,4'ünde boy kısalığı saptandı. Yaşlar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,81).

Hastaların ortalama kan fenilalanin düzeylerine göre %47,8'nin 'iyi kontrollü', %52,2'sinin 'kötü kontrollü' olduğu saptandı. Hastalık metabolik kontrolü ile boy ve vücut ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,57).



Hastalık alt grubu ve vücut ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ( $p=0,729$ ).

Boy SD ve hedef boy SD arasında beklenen pozitif ilişki çalışma grubundaki hastalarda saptanmadı.

Anne yada babanın fazla kilolu ya da obez olması ile çocukta fazla kilolu ya da obez olma arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,467$ ).

Toplum geneli ile karşılaştırıldığında çalışma grubundaki hastalarda fazla kilolu olma oranlarının daha yüksek olduğu saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (0-5 yaş ve 5-15 yaş sırasıyla  $p=0,037$  ve  $p<0,001$ ). Bu, PKU'lu hastaların fazla kilolu olma açısından riskli olduğu görüşünü destekledi.

Toplum geneli ile karşılaştırıldığında çalışma grubundaki hastalarda boy kısalığının 5-15 yaş arasında daha fazla görüldüğü saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( $p=0,027$ ).

## 8. KAYNAKLAR

1. Scriver CR, Kaufmann S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver C, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic & molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, Inc.; 2001. P.1667-1724
2. Hendriksz CJ, Walter JH. Update on phenylketonuria. *Current Paediatrics* 2004;14:400-406
3. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J. Inherit. Metab. Dis.*(2007);30:430-438
4. Ozalp I, Coşkun T, Tokatlı A, Kalkanoğlu HS, Dursun A, Tokol S, et al. Newborn PKU screening in Turkey: at the present and organization for future. *Turk J Pediatr* 2001;43:97-101
5. Burrage LC, McConnell J, Haesler R, O’Riordan MA, Sutton VR, Kerr DS, McCandless SE. High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012;107:43-48
6. Schulz B, Bremer H.J. Nutrient intake and food consumption of infants and young adults with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1995;84:743-748
7. Rose H.J, White F, MacDonald A, Rutherford P.J, Favre E. Fat intakes of children with PKU on low phenylalanine diets. *J. Hum. Nutr. Diet* 2005;18:395-400
8. MacDonald A, Harris G, Rylance G, Asplin D, Booth I.W. Abnormal feeding behaviors in phenylketonuria. *J. Hum. Nutr. Diet* 1997;10:163-170
9. MacDonald A, Rylance G.W, Asplin D.A, Hall K, Harris, Booth I.W. Feeding problems in young PKU children. *Acta Paediatr* 1994;84:73-74
10. Holm V.A, Knox W.E. Physical growth in phenylketonuria. I. a retrospective study, *Pediatrics*. 1979;63:694-699
11. White J.E, Kronmal R.A, Acosta P.B. Excess weight among children with phenylketonuria. *J. Am. Coll. Nutr.* 1982;1:293-303

12. Holm V.A, Kronmal R.A, Williamson M, Roche A.F. Physical growth in phenylketonuria: II. Growth of treated children in the PKU collaborative study from birth to 4 years of age, *Pediatrics* 1979;63:700-707
13. McBurnie M.A, Kronmal R.A, Schuett V.E, Koch R, Azeng C.G. Physical growth of children treated for phenylketonuria. *Ann. Hum. Biol* 1991;18:357-368
14. Acosta P.B, Yannicelli S, Singh R, Mofidi S, Steiner R, DeVincentis E, Jurecki E, Bernstein L, Gleason S, Chetty M, Rouse B. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J. Am. Diet. Assoc.* 2003;103:1167-1173
15. Belanger-Quintana A, Martinez-Pardo M. Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: a retrospective study. *Mol. Genet. Metab.* 2011;104:480-484
16. Huemer M, Huemer C, Moslinger D, Huter D, Stockler-ipsiroglu S. Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of literature. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007;30:694-699
17. Allen J.R, McCauley J.C, Waters D.L, O'Connor J, Roberts D.C, Gaskin K.J. Resting energy expenditure in children with phenylketonuria. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995;62:797-801
18. Albersen M, Bonthuis M, de Roos N.M, Van den Hurk D.A, Carbasius Weber E, Hendriks M.M, De Sain-van der Velden M.G, De Koning T.J, Visser G. Whole body composition analysis by the BodPod air-displacement plethysmography method in children with phenylketonuria shows a higher body fat percentage. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010
19. Ogden C.L, Carroll M.D, Curtin L.R, Lamb M.M, Flegal K.M. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008, *JAMA* 2010;303:242-249
20. Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo A.M, Motzfeldt K, Robert M, Rocha J.C, Van Rijn M, Ahring K, Belanger-Quintana A, MacDonald A. Optimising growth in phenylketonuria: Current state of the clinical evidence base. *Clin. Nutr.* 2012;31:16-21

21. Coşkun T. (2003). Fenilalanin. T. Coşkun (Ed.). Amino Asit Metabolizması ve Bozuklukları (s. 181-286). Ankara: Alp Ofset Matbaacılık Makina San. ve Ltd. Şti.
22. Walter J.H, P.J.L., Burgard P. (2006). Hyperphenylalaninaemia. J.-M. S. John Fernandes, Georges Van Den Berghe, John H. Walter (Ed.). Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment (4th bs., s. 222-232). Heidelberg: Springer
23. Kaufman S. (1971) The phenylalanine hydroxylating system from mammalian liver. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*, 35, 245-319.
24. Kaufman S. (1963) The Structure of the Phenylalanine-Hydroxylation Cofactor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 50, 1085-1093.
25. Blau N. A Differential Diagnosis and International Database of Tetrahydrobiopterin Deficiencies (Ed. N. Blau)'da, Tectum Verlag, Marburg 1996; 5-57.
26. Trefz FK, Aulela-Scholz C, Blau N. Successful treatment of phenylketonuria with tetrahydrobiopterin. *Eur J Pediatr*. 2001; 160: 315.
27. Erlandsen H, Patch MG, Gamez A, Straub M, Stevens RC. Structural studies on phenylalanine hydroxylase and implications toward understanding and treating phenylketonuria. *Pediatrics*. 2003; 112: 1557-1565
28. Hufton S.E, Jennings I.G, Cotton R.G. (1995) Structure and function of the aromatic amino acid hydroxylases. *Biochem J*, 311 (Pt 2), 353-366.
29. Thony B, Auerbach G, Blau N. (2000) Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. *Biochem J*, 347 Pt 1, 1-16
30. Smith I, Lee P. The hyperphenylalaninemias. "Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment (2nd ed)" (Eds. J. Fernandes, J.M. Saudubray, G. Van Den Berghe)'de, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000; 171-184.
31. Scriver C.R, Gregory D.M, Sovetts D, Tissenbaum G. (1985) Normal plasma free amino acid values in adults: the influence of some common physiological variables. *Metabolism*, 34 (9), 868-873
32. Gregory D.M, Sovetts D, Clow C.L, Scriver C.R. (1986) Plasma free amino acid values in normal children and adolescents. *Metabolism*, 35 (10), 967-969

33. Shaw V, Lawson M. Phenylketonuria. *Clinical paediatric dietetics* 2007; 17:309-332 Blackwell Publishing
34. Christ SE. Asbjorn Folling and the discovery of phenylketonuria. *J Hist Neurosci*. 2003; 12: 44-54.
35. Finger S, Christ S.E. (2004) Pearl S. Buck and phenylketonuria (PKU). *J Hist Neurosci*, 13 (1), 44-57.
36. Christ S.E. (2003) Asbjorn Folling and the discovery of phenylketonuria. *J Hist Neurosci*, 12 (1), 44-54.
37. Folling I. (1994) The discovery of phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl*, 407, 4-10.
38. Penrose LS. Inheritance of phenylpyruvic amentia phenylketonuria. *Lancet*. 1935; 2: 192-194
39. Jervis GA. Studies on phenylpyruvic oligophrenia: the position of the metabolic error. *J Biol Chem*. 1947; 169: 651-656.
40. Jervis GA. Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenyl-oxidizing system. *Proc Soc Exper Biol Med*. 1953; 82: 514-515.
41. Bickel H. The first treatment of phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 1996;155 (suppl 1): 2-3
42. Mitoma C. (1956) Studies on partially purified phenylalanine hydroxylase. *Arch Biochem Biophys*, 60 (2), 476-484.
43. Kaufman S, Berlow S, Summer G.K, Milstien S, Schulman J, Orloff S. ve diğeri. (1978) Hyperphenylalaninemia due to a deficiency of bipterin. A variant form of phenylketonuria. *N Engl J Med*, 299 (13), 673-679.
44. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963; 32: 338-343.
45. Scriver C.R. (2007) The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat*, 28 (9), 831-845.

46. Kleigman R.M, Stanton B.F, Schor N.F, St. Geme J.W, Behrman R.E. Nelson Textbook of Pediatrics 2011:19th edition; 418-421.
47. Paine R.S. (1957) The variability in manifestations of untreated patients with phenylketonuria (phenylpyruvic aciduria). *Pediatrics*, 20 (2), 290-302.
48. Fitzpatrick T.B, Miyamoto M. (1957) Competitive inhibition of mammalian tyrosinase by phenylalanine and its relationship to hair pigmentation in phenylketonuria. *Nature*, 179 (4552), 199-200.
49. McKean C.M, Boggs D.E, Peterson N.A. (1968) The influence of high phenylalanine and tyrosine on the concentrations of essential amino acids in brain. *J Neurochem*, 15 (3), 235-241.
50. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D, Boesch C. ve diğeri. (1999) Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest*, 103 (8), 1169-1178.
51. Taylor E.H, Hommes F.A. (1983) Effect of experimental hyperphenylalaninemia on myelin metabolism at later stages of brain development. *Int J Neurosci*, 20 (3-4), 217-227.
52. Bauman M.L, Kemper T.L. (1982) Morphologic and histoanatomic observations of the brain in untreated human phenylketonuria. *Acta Neuropathol*, 58 (1), 55-63.
53. Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, Feldmann R, Koch H.G, Ullrich K.ve diğeri. (2002) Individual blood-brain barrier phenylalanine transport in siblings with classical phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 25 (6), 431-436.
54. Dhondt J.L. Tetrahydrobiopterin deficiencies. Lessons from the compilation of 200 patients. *Dev Brain Disfunct*. 1993; 6: 139-155
55. Matalon R, Michals K, Blau N, Rouse B. (1989) Hyperphenylalaninemia due to inherited deficiencies of tetrahydrobiopterin. *Adv Pediatr*, 36, 67-89.
56. Woo SLC, Lindsy A, Law M, Kao FT. Regional mapping of the human phenylalanine hydroxylase gene and PKU locus to 12q21-qter. *Am J Hum Genet*. 1984; 36: 210.
57. <http://www.sci.ege.edu.tr>

58. PAH: Phenylalanine hydroxylase locus knowledgebase <http://www.pahdb.mcgill.ca/Crosby>
59. Mitchell J.J, Scriver C.R. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Gene Reviews* 2007;1- 24.
60. Kayaalp E, Treacy E, Waters P.J, Byck S, Nowacki P, Scriver C.R. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a metanalysis of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1309- 17.
61. Rivera I, Leandro P, Lichter-Konecki U, Tavares de Almedia I, Lechner M.C. Population genetics of hyperphenylalaninemia resulting from phenylalanine hydroxylase deficiency in Portugal. *J.Med. Genet.*1998;35: 301- 304.
62. Michals-Matalon K. Developments in phenylketonuria. *Topics Clin Nutr* 2001;16: 41- 50.
63. Pey A.L and Martinez A. The activity of wild-type and mutant phenylalanine hydroxylase and its regulation by phenylalanine and tetrahydrobiopterin at physiological and pathological concentrations: an isothermal titration calorimetry study. *Mol Genet Metab* 2005; 86: 43- 53.
64. Disilvestre D, Koch R, Groffen J. Different clinical manifestations of hyperphenylalaninemia in three siblings with identical phenylalanine hydroxylase genes. *Am J Hum Genet.* 1991; 48: 1014-1016
65. Treacy E, Pitt J.J, Sellar J, Thompson G.N, Ramus S, Cotton R.G.H. In vivo disposal of phenylalanine in phenylketonuria:a study of two sblings. *J Inherit Metab Dis.* 1996; 19: 595-602.
66. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics.* 2001; 108: 972-982.
67. Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, Francois B, Michiels L. ve diğerleri. (1998) A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet,* 63 (1), 71-79.

68. Lichter-Konecki U, Rupp A, Konecki D.S, Trefz F.K, Schmidt H, Burgard P. (1994) Relation between phenylalanine hydroxylase genotypes and phenotypic parameters of diagnosis and treatment of hyperphenylalaninaemic disorders. German Collaborative Study of PKU. *J Inherit Metab Dis*, 17 (3), 362-365.
69. Gizewska M, Cabalska B, Cyrytowski L, Nowacki P, Zekanowski C, Walczak M. ve diğ erleri. (2003) Different presentations of late-detected phenylketonuria in two brothers with the same R408W/R111X genotype in the PAH gene. *J Intellect Disabil Res*, 47 (Pt 2), 146-152.
70. 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.
71. Gokmen Ozel H, Kucukkasap T, Koksall G, Kalkanog lu Sivri H.S, Dursun A, Tokatli A, et al. Does maternal knowledge impact blood phenylalanine concentrations in Turkish children with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*; 2008. Published online June 27
72. Öz alp İ . Yenidoğ anda fenilketonü ri ve hiperfenilalaninemilerin taranması . Katkı Pediatri Dergisi. 2000; 21: 176-177.
73. Lichter-Konecki U , Schlotter M , Yaylak C , Ö zgü ç M , Coş kun T , Öz alp Đ , Wendel U, Batzler U,Trefz FK, Konecki D. DNA haplotype analysis at the phenylalanine hydroxylase locus in the Turkish population. *Hum Genet*. 1989; 81: 373-376.
74. Hanley W.B. (2004) Adult phenylketonuria. *Am J Med*, 117 (8), 590-595.
75. AhringK, Belanger- QuintanaA, DokoupilK, Gokmen OzelH, LammardoA.M, MacDonaldA, MotzfeldtK, NowackaM, RobertM, Van RijnM. Dietary management practices in phenylketonuria across European centers. *Clin Nutr*, 2009;28:231-236
76. Weetch E, MacDonald A. The determination of phenylalanine content of foods suitable for phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet* 2006;19;229-236
77. BurgardP, RuppA, KoneckiD.S, TrefzF.K, SchmidtH, Lichter-KoneckiU. Phenylalanine hydroxylase genotypes, predicted residual enzyme activity and



- phenotypic parameters of diagnosis and treatment of phenylketonuria, *Eur. J. Pediatr.* 155 (1996) S11-S15
78. Acosta P.B, Wenz E, Williamson M. Nutrient intake of treated infants with phenylketonuria, *Am. J. Clin. Nutr.* 30 (1977) 198–208.
  79. Bickel H, Gerrard J, Hickmans E.M. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria, *Lancet* 265 (1953) 812–813.
  80. Wendel U, Ullrich K, Schmidt H, Batzler U. Six-year follow up of phenylalanine intakes and plasma phenylalanine concentrations, *Eur. J. Pediatr.* 149 (Suppl. 1) (1990) S13–S16.
  81. MacDonald A, Rocha J.C, Van Rjin M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* 2011;104:10-S18.
  82. Köksal G, Gökmen H. Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi, 2000 Hatipoğlu Yayınları
  83. Hanley W.B, Linsao L, Davidson W, Moes C.A. Malnutrition with early treatment of phenylketonuria, *Pediatr. Res.* 4 (1970) 318–327.
  84. Agostoni C, Verduci E, Masetto N, Radaelli G, Riva E, Giovannini M. Plasma long-chain polyunsaturated fatty acids and neurodevelopment through the first 12 months of life in phenylketonuria. *Dev. Med. Child Neurol.* 2003;45(4):257–61.
  85. Yi S.H.L, Singh R.H. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria, *Cochrane Database Syst. Rev.* (2008), doi:10.1002/14651858.CD004731.pub3 (Art. No.: CD004731).
  86. MacDonald A, Rylance G, Hall S.K, Asplin D, Booth I.W. Factors affecting the variation in plasma phenylalanine in patients with phenylketonuria on diet, *Arch. Dis. Child.* 74 (1996) 412–417.
  87. Burgard P, Schmidt E, Rupp A, Schneider W, Bremer H.J. (1996) Intellectual development of the patients of the German Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *Eur J Pediatr*, 155 Suppl 1, S33-38.

88. Azen C, Koch R, Friedman E, Wenz E, Fishler K. (1996) Summary of findings from the United States Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *Eur J Pediatr*, 155 Suppl 1, S29-32.
89. Zeman J, Pijackova A, Behulova J, Urge O, Saligova, Hyanek J. (1996) Intellectual and school performance in adolescents with phenylketonuria according to their dietary compliance. The Czech-Slovak Collaborative Study. *Eur J Pediatr*, 155 Suppl 1, S56-58.
90. Merrick J, Aspler S, Schwarz G. (2003) Phenylalanine-restricted diet should be life long. A case report on long-term follow-up of an adolescent with untreated phenylketonuria. *Int J Adolesc Med Health*, 15 (2), 165-168.
91. Walter J.H, White F.J. Blood phenylalanine control in adolescents with phenylketonuria. *Int. J. Adolesc. Med.Health*, 2004;16(1):41-5.
92. BlauN, Belanger-QuintanaA, DemirkolM, FeillietF, GiovanniniM, MacDonaldA, TrefzF.K, van SpronsenF.J, contributing European PKU centres. Management of phenylketonuria in Europa: Survey results from 19 centres, *Mol. Genet. Metab.* 99 (2010) 109-115
93. Schweitzer-KrantzS, BurgardP. Survey of national guidelinesfor the treatment of phenylketonuria, *Eur.J. Pediatr.* 159 (Suppl. 2) (2000) S70-S73
94. Van SpronsenF.J, AhringK.K, GizewskaM. PKU-what is daily practice in various centres in Europe? Data from a questionnaire by the scientific advisory committee of the European Society of Phenylketonuria and Allied Disorders, *J. Inherit. Metab. Dis.* 32 (2009) 58-64
95. DemirkolM, GizewskaM, GiovanniniM, WalterJ. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol. Genet. Metab.* 2011;104:S31-S39
96. WalterJ.H, WhiteF.J, HallS.K, MacDonaldA, RylanceG, BonehA, FrancisD.E, ShortlandG.J, SchmidthM, VailA. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria, *Lancet* 360 (2002) 55-57
97. BlauN, Van SpronsenF.J, LevyH. Phenylketonuria, *Lancet* 376 (2010) 1417-1427

98. Koch R, Azen C, Freidman E.G, Fishler K, Baumann-Frischling C, Lin T. Care of adult with phenylketonuria, *Eur. J. Pediatr.* 155 (1996) S90-S92
99. Asplin D, Brenton D, Davidson D.C, Deakin D, Duffy M, Green A, et al. Management of PKU. Gateshead: National Society for Phenylketonuria (United Kingdom) Ltd, 1999
100. Gassio R, Artuch R, Vilaseca M.A, Fuste E, Boix C, Sans A, Campistol J. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population, *Dev. Med. Child Neurol.* 47 (2005) 443–448.
101. Moyle J.J, Fox A.M, Arthur M, Bynevelt M, Burnett J.R. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU, *Neuropsychol. Rev.* 17 (2007) 91–101
102. Huijbregts S.C, De Sonnevile L.M, Van Spronsen F.J, Licht R, Sergeant J.A. The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:697–712.
103. DeRoche K, Welsh M. Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: intelligence and executive function. *Dev Neuropsychol* 2008;33:474–504
104. Aung T.T, Klieber A, McGinn J, McGinn T. (1997) Vitamin B12 deficiency in an adult phenylketonuric patient. *J Inherit Metab Dis*, 20 (4), 603-604.
105. Barretto J.R, Silva L.R, Leite M.E, Boa-Sorte N, Pimentel H, Purificacao A.C. ve diğ erleri. (2008) Poor zinc and selenium status in phenylketonuric children and adolescents in Brazil. *Nutr Res*, 28 (3), 208-211.
106. Schulpis K.H, Karakonstantakis T, Bartzeliotou A, Karikas G.A, Papassotiriou I. (2004) The association of serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins with selected trace elements and minerals in phenylketonuric patients on diet. *Clin Nutr*, 23 (3), 401-407.
107. Turgay C, Özalp İ, Tokatlı A, Tokol S. (1993) Serum selenium levels in phenylketonuric children on low phenylalanine diet. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 18, 161-165

108. Weigel C, Kiener C, Meier N, Schmid P, Rauh M, Rascher W. ve diğeri . (2008) Carnitine status in early-treated children, adolescents and young adults with phenylketonuria on low phenylalanine diets. *Ann Nutr Metab*, 53 (2), 91-95.
109. Moseley K, Koch R, Moser A.B. (2002) Lipid status and long-chain polyunsaturated fatty acid concentrations in adults and adolescents with phenylketonuria on phenylalanine-restricted diet. *J Inherit Metab Dis*, 25 (1), 56-64
110. Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, Anikster Y, Abraham S, Segev R. ve diğeri . (2007) Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 30 (2), 202-208.
111. Cleary M.A, Walter J.H, Wraith J.E, Jenkins J.P, Alani S.M, Tyler K, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *Lancet* 1994;344:87–90.).
112. Cleary M.A, Walter J.H, Wraith J.E, White F, Tyler K, Jenkins J.P. Magnetic resonance imaging in phenylketonuria: reversal of cerebral white matter change. *J. Pediatr.* 1995;127(2): 251–5.
113. Lenke R.R, Levy H.L. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N. Engl. J. Med.* 1980;303:1202–8.
114. Rouse B, Azen C. 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.* 2004;144(2):235–9.
115. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D, Boesch C. ve diğeri . (1999) Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest*, 103 (8), 1169-1178.
116. KureS, HouD.C, OhuraT, IwamotoH, SuzukiS, SugiyamaN, SakamotoO, FujiiK, MatsubaraY, NarisawaK. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency, *J. Pediatr.* 135 (1999) 375–378.

117. Bélanger-QuintanaA, GarcíaM.J, CastroM, DesviatL.R, PérezB, MejíaB, UgarteM, Martínez-PardoM. Spanish BH4-responsive phenylalanine hydroxylase-deficient patients: evolution of seven patients on long-term treatment with tetrahydrobiopterin, *Mol. Genet. Metab.* 86 (2005) 61–66.
118. JäggiL, ZurflühM.R, SchulerA, PonzzoneA, PortaF, FioriL, GiovanniniM, SanterR, HoffmannG.F, IbelH, WendelU, BallhausenD, BaumgartnerM.R, BlauN. Outcome and long-term follow-up of 36 patients with tetrahydrobiopterin deficiency, *Mol. Genet. Metab.* 93 (2008) 295–305.
119. TrefzF.K, ScheibleD, Frauendienst-EggerG. Long-term follow-up of patients with phenylketonuria receiving tetrahydrobiopterin treatment, *J. Inherit. Metab. Dis.* 9 (2010).
120. Sarkissian C.N, Shao Z, Blain F, Peevers R, Su H, Heft R. ve diğerleri. (1999) A different approach to treatment of phenylketonuria: phenylalanine degradation with recombinant phenylalanine ammonia lyase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96 (5), 2339-2344
121. Sibbald B. (2001) Death but one unintended consequence of gene-therapy trial. *CMAJ*, 164 (11), 1612.
122. MereuT. Adequacy of low-phenylalanine diet, *Am. J. Dis. Child.* 113 (1967) 522–523.
123. Van der SchotL.W, DoesburgW.H, SengersR.C. The phenylalanine response curve in relation to growth and mental development in the first years of life, *Acta Paediatr.* 407 (1994) S68–S69.
124. VerkerkP.H, Van SpronsenF.J, SmitG.P, SengersR.C. Impaired prenatal and postnatal growth in Dutch patients with phenylketonuria, The National PKU Steering Committee, *Arch. Dis. Child.* 71 (1994) 114–118.
125. Van SpronsenF.J, VerkerkP.H, Van HoutenM. Does impaired growth of PKU patients correlate with the strictness of dietary treatment? National Dutch PKU Steering Committee, *Acta Paediatr.* 86 (1997) 816–818.

126. Schaefer F, Burgard P, Batzler U, Rupp A, Schmidt H, Gilli G, Bickel H, Bremer H.J. Growth and skeletal maturation in children with phenylketonuria, *Acta Paediatr.* 83 (1994) 534–541.
127. Acosta P.B, Yannicelli S. Protein intake affects phenylalanine requirements and growth of infants with phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl* 1994;407:66e7.
128. Arnold G.L, Vladutiu C.J, Kirby R.S, Blakely E.M, Deluca J.M. Protein insufficiency and linear growth restriction in phenylketonuria. *J Pediatr* 2002;141:243e6.
129. Hoeksma M, Van Rijn M, Verkerk P.H, Bosch A.M, Mulder M.F, de Klerk J.B, et al. The intake of total protein, natural protein and protein substitute and growth of height and head circumference in Dutch infants with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 2005;28:845e54.
130. Scaglioni S, Verduci E, Fiori L, Lammardo A.M, Rossi S, Radaelli G, Riva E, Giovannini M. Body mass index rebound and overweight at 8 years of age in hyperphenylalaninaemic children, *Acta Paediatr.* 93 (2004) 1596–1600.
131. Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Fiori L, Riva E. Phenylketonuria: dietary and therapeutic challenges, *Med. J. Inh. Metab. Dis.* 30 (2006) 145–152.
132. Dobbelaere D, Michaud L, Debrabander A, Vanderbecken S, Gottrand F, Turck D, Farriaux J.P. Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria, *J. Inher. Metab. Dis.* 26 (2003) 1–11.
133. Flegal K.M, Ogden C.L, Yanovski J.A et al (2010) High adiposity and high body mass index-for-age in US children and adolescents overall and by race-ethnic group. *Am J Clin Nutr* 91(4): 1020–1026
134. Kelly T.L, Wilson K.E, Heymsfield S.B (2009). Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One* 4(9):e7038
135. Douglas T.D, Kennedy M.J, Quirk M.E, Yi S.H, Singh R.H. Accuracy of Six Anthropometric Skinfold Formulas Versus Air Displacement Plethysmography

for Estimating Percent Body Fat in Female Adolescents with Phenylketonuria.  
JIMD Reports 2012

136. Smith I, Wolff O.H. Natural history of phenylketonuria and influence of early treatment, *Lancet* (1974) 540.
137. Dhondt J.L, Largillière C, Moreno L, Farriaux J.P. Physical growth in patients with phenylketonuria, *J. Inherit. Metab. Dis.* 18 (1995) 135–137
138. Acosta P.B, Yannicelli S, Marriage B, Mantia C, Gaffield B, Porterfield M, Hunt M, McMaster N, Bernstein L, Parton P, Kuehn M, Lewis V. Nutrient intake and growth of infants with phenylketonuria undergoing therapy, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 27 (1998) 287–291.
139. MacDonald A, Asplin D. Phenylketonuria: practical dietary management. *J Fam Health Care* 2006;16:83e5.
140. Brumm V.L, Azen C, Moats R.A, Stern A.M, Broomand C, Nelson M.D, Koch R. Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU adult collaborative study: a preliminary review, *J. Inherit. Metab. Dis.* 27 (2004) 549–566.
141. Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, Scott R, Wolff J, Stern A.M, Guttler F, Nelson M, De la C.F, Coldwell J, Erbe R, Geraghty M.T, Shear C, Thomas J, Azen C, Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study, *J. Inherit. Metab. Dis.* 25 (2002) 333–346
142. Waisbren S.E, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, Levy H. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis, *Mol. Genet. Metab.* 92 (2007) 63–70
143. Öz Z . Yenidoğan tarama programı ile saptanmış hiperfenilalaninemili 260 hastanın demografik, klinik, antropometrik, nöropsikolojik yönden değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi: Ankara 1996
144. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2008 (TNSA-2008) ana raporu

145. Genç KayıranP, TaymazT, KayıranS.M, MemioğluN, TaymazB, GürakanB. Türkiye'nin üç farklı bölgesinde ilköğretim okulu öğrencilerinde kilo fazlalığı, obezite ve boy kısalığı sıklığı. Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2011;45(1):13-18
146. Gokmen-Ozel H, Buyuktuncer Z, Koksal G, Kilic M, Dursun A, Kalkanoglu-Sivri S, Tokatli A, Coskun T. Growth and protein intake in phenylketonuria: Results of 398 Turkish Children. J. Inher. Metab Dis 2010;33:545-O
147. [www.beslenme.gov.tr](http://www.beslenme.gov.tr)
148. DaenzerM, PetzkeK.J, BequetteB.J, MetgesC.C. Whole-body nitrogen and splanchnic amino acid metabolism differ in rats fed mixed diets containing casein or its corresponding amino acid mixture, J. Nutr. 131 (2001) 1965–1972.
149. JonesB.J, LeesR, AndrewsJ, FrostP, SilkD.B. Comparison of an elemental and polymeric enteral diet in patients with normal gastrointestinal function, Gut 24 (1983) 78–84.
150. GropperS.S, GropperD.M, AcostaP.B. Plasma amino acid response to ingestion of L-amino acids and whole protein, J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 16 (1993) 143–150.
151. RochaJ.C, Van SpronsenF.J, AlmeidaM.F, SoaresG, QuelhasD, RamosE, GuimarãesJ.T, BorgesN. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. Mol. Genet. Metab. 2012;107:659-663
152. McCrory M.A, Gomez T.D, Bernauer E.M, Mole P.A (1995). Evaluation of a new air displacement plethysmograph for measuring human body composition. Med Sci Sports Exerc 27(12):1686–1691
153. Nunez C, Kovera A.J, Pietrobelli A. et al (1999). Body composition in children and adults by air displacement plethysmography. Eur J Clin Nutr 53(5):382–387
154. Ginde S.R, Geliebter A, Rubiano F. et al (2005). Air displacement plethysmography: validation in overweight and obese subjects. Obes Res 13(7):1232–1237



155. Brook C.G (1971) Determination of body composition of children from skinfold measurements. *Arch Dis Child* 46(246):182–18
156. Lohman T.G (1981) Skinfolds and body density and their relation to body fatness: a review. *Hum Biol* 53(2):181–225
157. De OnisM, OnyangoA, BorghiE, SiyamA, NishidaC, SiekmannJ. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents, *Bull. World Health Organ.* 85 (2007) 660–667.
158. AnnaL. Enrolment and baseline characteristics in the WHO multicentre growth reference study, *Acta Paediatr. Suppl.* 450 (2006) 7–15