

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

FENİLKETONÜRİ HASTALARINDA GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ

Dr. Can AKAL

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2019

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

FENİLKETONÜRİ HASTALARINDA GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ

Dr. Can AKAL

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali DURSUN

ANKARA
2019

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde değerli bilgilerini benimle paylaşan ve büyük bir ilgiyle uzmanlık tezimi yürütmeme yardımcı olan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ali Dursun'a,

Tez çalışmamın yürütülmesinde sağladığı desteklerden dolayı Prof. Dr. Hatice Serap Sivri'ye,

Tez çalışmamın yürütülmesinde sağladığı yardımlardan dolayı Dr. Öğr. Üye. Sevilay Karahan ve Merve Kaşıkçı'ya

Uzmanlık eğitimim boyunca beni her konuda destekleyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, iyi niyetini ve şefkatini her daim yanımda hissettiğim tüm hocalarıma,

Beni yetiştiren, bugüne gelmemde özveri ve sabırları ile her zaman yanımda olan sevgili annem ve babama,

Bilgi, birikim ve tecrübesiyle desteğini esirgemeyen dayım Prof. Dr. İlhan Tezcan'a,

Pediyatri yolculuğunda beraber yol aldığımız Ali Dinç ve Gökçe Bozat, Emil Aliyev, Şule Akyan ve Ayşe Nur Coşkun'a

Beraber çalıştığım, güzel anılar biriktirdiğim, iyi ve kötü günde yanımda olan tüm çalışma arkadaşlarıma, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Can AKAL

ÖZET

Fenilketonüri (FKU) otozomal çekinik geçişli olup esas olarak klinik olarak motor-mental gerilik ve mikrosefali ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Çalışmamızda *PAH* gen defektine bağlı hiperfenilalaninemi tanısı alan ve genotipleme yapılan 422 hastanın demografik bilgileri ile birlikte takip sürecindeki tanı kan FA düzeyleri, izlemde ortanca kan FA düzeyleri, uygulanan tedavi yöntemleri, gelişim basamakları retrospektif olarak değerlendirilerek genotip fenotip ilişkisinin ortaya konmuştur. Hastaların 1. derece akrabalık oranlarında belirgin düşüklük görüldü. Yenidoğan döneminde başvuran hastalarda hafif HFA, süt çocuğu döneminde başvuran hastalarda klasik FKU sıklığı daha fazla bulundu. Hastalarımızdaki FA takibinin Batı toplumuna göre çok daha iyi durumda olduğu saptandı. Maternal FKU açısından bakıldığında kız hastaların yarısından fazlasının riskli grupta olduğu tespit edildi. Yenidoğan döneminde başvuran hastaların iyi kontrolde, süt çocuğu döneminde başvuran hastaların ise daha yüksek oranda kötü kontrolde oldukları görüldü. Fenilalaninden kısıtlı diyet verdiğimiz hastalarımızın yarısında başarılı olunamadığı ve bununla birlikte BH4 direnci sonradan gelişen tüm hastaların riskli veya kötü kontrol gruplarında olduğu tespit edildi. Denver testi ile izlem ortanca FA düzeyleri arasında fark bulunmadı. WISC-R testi anormal sonuçlanan hastaların geçmişteki diyet uyumunun çok yüksek olasılıkla kötü olduğu sonucuna varılabildiği fakat normal bulunan bir hastanın geçmişteki diyet uyumunun iyi ya da kötü olduğu konusunda bir öngöründe bulunulamayacağı gösterildi. Delesyon veya anlamsız mutasyonların fenotipi kötüleştirdiği ve WISC-R sonuçlarında anormallik oranını arttırdığı, yanlış anlamlı mutasyonların ise daha hafif fenotipe yol açtığı gösterildi. Belirli allel ve genotipler ile hastaların fenotipleri, izlem ortanca kan FA düzeyleri ve tedavi tipleri arasından anlamlı ve özgül ilişkiler saptandı.

ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive metabolic disease characterized primarily by motor and mental retardation and microcephaly. In this study, demographic information, diagnostic blood PA levels, median blood PA levels during follow-up period, treatment methods and developmental stages were evaluated retrospectively on 422 patients who were diagnosed with hyperphenylalaninemia and whose genotypes were analyzed. There was a significant decrease in 1st degree kinship rates of the parents of patients. In the patients who presented in the neonatal period, the incidence of mild HPA was found to be higher than the ones who presented in infancy. Follow-up of our patients FA follow-up in our patients was found to be much better than in Western societies. In terms of maternal PKU, more than half of the female patients were in the risk group. It was observed that the patients who applied in the neonatal period were controlled well and the patients who applied in the infancy period had a higher rate of being in the poor control group. It was determined that half of our patients who were given a restricted diet from phenylalanine failed to control their blood PA levels and all patients, who had BH4 response in the beginning and developed resistance, were in risky or poor control groups. No significant difference was found between the Denver test and median PA levels of patients during follow-up periods. It can be concluded that history of diet adaptation of patients with abnormal WISC-R test results is very likely to be in poor condition, but it cannot be foreseen that a patient with a normal WISC-R finding had a good or bad diet regimen in the past. It was shown that deletion or nonsense mutations worsened the phenotype and increased the rate of abnormality in WISC-R results, while missense mutations caused milder phenotypes. Significant and specific relationships were found between specific alleles and genotypes when compared with phenotypes, median blood PA levels during follow-up periods and treatment types of patients.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 .FENİLALANİN METABOLİZMASI VE HİPERFENİLALANİNEMİ	4
2.2. FENİLALANİN HİDROKSİLaz (PAH) ENZİMİNİN GENETİĞİ	5
2.3. TETRAHİDROBİOPTERİN (BH4) METABOLİZMASI	8
2.4.TARİHÇE	10
2.5. FENİLKETONÜRİ SINIFLANDIRMASI	11
2.6. FENİLKETONÜRİ KLİNİK ÖZELLİKLERİ	12
2.7. FENİLKETONÜRİDE TANI VE TARAMA	14
2.8.FENİLKETONÜRİDE TEDAVİ ve TAKİP	16
2.9.MATERNAL FENİLKETONÜRİ	20
2.9.1.Klinik Bulgular	21
2.9.2. Maternal FKU Tedavisi	23
3. MATERYAL VE METOD	24
4. BULGULAR	26
4.1. CİNSİYET	28
4.2. BAŞVURU YAŞI	28
4.3. COĞRAFİK DAĞILIM	29
4.4. AKRABALIK İLİŞKİSİ	30
4.5. FENOTİP	31
4.5.1. Fenotip ile Başvuru Yaşlarının Karşılaştırılması	32

4.6. ORTANCA KAN FENİLALANİN DÜZEYLERİ (KONTROL TİPLERİ)	34
4.6.1. Ortanca Kan FA Düzeyleri ve Başvuru Yaşlarının Karşılaştırılması	36
4.7. TEDAVİ TİPLERİ	38
4.7.1. Tedavi Tipleri ile Ortanca Kan FA Düzeylerinin Karşılaştırılması	39
4.8. TAKİP DURUMLARI	42
4.9. GELİŞİM (DENVER) VE PSİKOMETRİK DEĞERLENDİRME (WISC-R)	44
4.9.1. Denver/WISC-R Test Sonuçları ile Kontrol Tiplerinin (Ortanca Kan FA Düzeyleri) Karşılaştırılması	45
4.9.2. Denver/WISC-R Test Sonuçları ile Fenotip İlişkisi	48
4.9.3. Denver/WISC-R Test Sonuçları ile Başvuru Yaşlarının Karşılaştırılması	49
4.10. GENOTİP	51
4.10.1 Fenotip ile Genotip Karşılaştırılması	54
4.10.2. Ortanca Kan FA Düzeyleri ile Genotip Karşılaştırması	70
4.10.3. Genotip ile Tedavi Tipleri Karşılaştırması	78
4.10.4. Genotip ve Denver/WISC-R Test Sonuçlarının Karşılaştırması	90
4.10.5. Fenilalanin Değeri Normal Olup Mutasyon Saptanan Hastalar	92
4.10.6. BH4 Tedavisine Direnç Geliştiren Genotipler	92
5. TARTIŞMA	94
6. KISITLILIKLAR	111
7. SONUÇLAR	112
8. KAYNAKÇA	117

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

HFA	: hiperfenilalaninemi
PAH	: fenilalanin hidroksilaz
BH4	: tetrahidrobiyopterin
FKU	: fenilketonüri
LNAA	: büyük nötral amino asitler
NH ₂	: amino
FA	: fenilalanin
LAT1	: büyük nötral amino asit 1
DHPR	: dihidropteridin redüktaz
PCD	: pterin-4-karbinolamin dehidrataz
GTPCH	: guanozin trifosfat siklohidrolaz 1
PTPS	: 6-piruvol-tetrahidrobiopterin sentaz
SR	: sepiapterin redüktaz
GTP	: guanozin trifosfattan
DYT5	: dopa-yanıtlı distoni
VEP	: visually evoked potentials
NMDA	: N-metil D-aspartat
HPLC	: yüksek performanslı sıvı kromatografisi gibi
RNA	: ribonükleik asit
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüsü
PAL	: fenilalanin amonyum liyaz
İUBG	: intrauterin büyüme geriliği
USG	: ultrasonografi
EKO	: ekokardiyografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Fenilalanin	3
Şekil 2.2. Fenilalanin Hidroksilaz (PAH) enzim sistemi	4
Şekil 2.3. Fenilalaninin fenilketon cisimciklerine dönüşümü	5
Şekil 2.4. PAH enzim modeli	6
Şekil 2.5. Tetrahidrobiopterin (BH4) metabolizması	8
Şekil 2.6. Yenidoğan taramasındaki FA sonucuna göre hasta yönetimi	15
Şekil 4.1. Poliklinik takibinde olan ve dış merkezden gönderilen hastaların sayısı ve incelenen özellikleri	26
Şekil 4.2. Çalışmamıza alınan hastaların mutasyon ve tanı FA düzeyleri ile ilgili genel bilgi	27

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa
Grafik 4.1. Hastaların başvuru yaşlarına göre dağılımı	29
Grafik 4.2. Hastaların başvurdukları bölgelere göre dağılımı	30
Grafik 4.3. Hastaların ebeveynlerinin akrabalık ilişkilerine göre dağılımı	31
Grafik 4.4. Hastaların fenotiplerine göre dağılımı	32
Grafik 4.5. Yenidoğan ve süt çocuğu döneminde başvuran hastaların fenotiplerinin karşılaştırılması	33
Grafik 4.6. Hastaların ortanca FA değerlerine göre ve cinsiyete göre dağılımı	36
Grafik 4.7. Hastaların başvuru yaşları ile ortanca kan FA düzeylerine göre dağılımı	37
Grafik 4.8. Hastaların aldıkları tedavi tiplerine göre dağılımı	39
Grafik 4.9. Hastaların aldıkları tedavi tiplerine göre ortanca kan FA düzeylerinin dağılımı	41
Grafik 4.10. Hastaların takip durumlarına göre ortanca kan FA düzeylerinin dağılımı	43
Grafik 4.11. Hastaların gelişim testi ve psikometrik değerlendirmelerine göre dağılımı	45
Grafik 4.12. Hastaların gelişimsel ve psikometrik değerlendirmeleri ile ortanca kan FA düzeylerinin dağılımı	46
Grafik 4.13. Hastaların gelişimsel (Denver) ve psikometrik değerlendirilmeleri (WISC-R) ile klasik FKU ve tedavi gerektirmeyen HFA fenotipleri açısından dağılımı	49
Grafik 4.14. Hastaların gelişimsel ve psikometrik değerlendirilmeleri ile yenidoğan ve süt çocuğu başvuru yaşlarına göre dağılımı	51
Grafik 4.15. Hastaların genotip dağılımı	54
Grafik 4.16. Hastaların mutasyon tiplerine göre fenotiplerinin dağılımı	56
Grafik 4.17. Silinme ve yanlış anlamlı mutasyon tiplerine göre tedavi gruplarının dağılımı	87

Grafik 4.18. Silinme ve yanlış anlamlı mutasyon tiplerine göre gelişimsel ve psikometrik değerlendirmelerinin dağılımı

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. BH4 metabolizmasında rol oynayan enzimler ve lokalizasyonları	10
Tablo 2.2. FKU ve HFA sınıflandırılması	11
Tablo 2.3. Maternal FKU hastası popülasyon ile sağlıklı popülasyonda görülen bulguların yüzde oranları	21
Tablo 4.1. Mutasyon analizi yapılan hastaların cinsiyete göre dağılımı.	28
Tablo 4.2. PAH gen analizi yapılan hastaların polikliniğe başvurdukları yaş aralığının dağılımı	28
Tablo 4.3. Hastaların doğdukları bölgelere göre dağılımı	29
Tablo 4.4. Hastaların ebeveynlerinin akrabalık ilişkisinin dağılımı	30
Tablo 4.5. Hastaların ilk başvurularındaki kan FA düzeylerine göre sınıflandırması	32
Tablo 4.6. Hastaların fenotip ile başvuru yaşları arasındaki ilişki	33
Tablo 4.7. Ortanca kan fenilalanin düzeylerine (kontrol tiplerine) göre hasta dağılımı	35
Tablo 4.8. Ortanca FA değerlerinin cinsiyete göre dağılımı	35
Tablo 4.9. Hastaların başvuru yaşları ile izlem sürecindeki ortanca kan FA düzeylerinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.10. Hastaların başvuru yaşları ve izlem sürecindeki ortanca kan FA düzeyleri ile takip sürelerinin karşılaştırılması	38
Tablo 4.11. Hastaların aldıkları tedavilere göre dağılımı	39
Tablo 4.12. Hastaların aldıkları tedavi sürecinde kan FA düzeylerinin karşılaştırılması	40
Tablo 4.13. Özel eğitim alan hastaların ortanca kan FA düzeyleri	42
Tablo 4.14. Poliklinik takibine giren hastaların hastane takiplerinin değerlendirilmesi	42
Tablo 4.15. Hastaların güncel takip durumları ve ortanca FA düzeyleri	43
Tablo 4.16. Hastaların gelişimsel ve psikometrik değerlendirmeleri	44

Tablo 4.17.	Hastaların gelişimsel ve psikometrik değerlendirilmeleri ile ortanca kan FA düzeylerinin karşılaştırılması.	46
Tablo 4.18.	Hastaların gelişimsel ve psikometrik değerlendirmeleri ile fenotiplerinin karşılaştırılması	49
Tablo 4.19.	Hastaların gelişimsel (Denver) ve psikometrik değerlendirmeleri (WISC-R) ile başvuru yaşlarının karşılaştırılması	50
Tablo 4.20.	Mutasyon analizi sonucu saptanan allel frekansları	52
Tablo 4.21.	PAH geni genotip tipleri	54
Tablo 4.22.	Hastaların fenotipleri ile mutasyon tiplerinin karşılaştırılması	55
Tablo 4.23.	Klasik FKU hastalarda allellerin dağılımı	57
Tablo 4.24.	Klasik FKU hastalarında genotip dağılımı	58
Tablo 4.25.	Orta FKU hastalarda allel dağılımı	59
Tablo 4.26.	Orta FKU hastalarda genotip dağılımı	60
Tablo 4.27.	Hafif FKU hastalarda allel dağılımı	61
Tablo 4.28.	Hafif FKU hastalarda genotip dağılımı	62
Tablo 4.29.	Hafif HFA-gri bölge olan hastalarda allel dağılımı	63
Tablo 4.30.	Hafif HFA-gri bölge hastalarda genotip dağılımı	64
Tablo 4.31.	Hafif HFA-tedavi gerektirmeyen hastalarda allel dağılımı	66
Tablo 4.32.	Hafif HFA-tedavi gerektirmeyen hastalarda genotip dağılımı	68
Tablo 4.33.	İyi kontrol grubundaki hastaların allellere göre dağılımı	71
Tablo 4.34.	İyi kontrol grubundaki hastalarda genotip dağılımı	72
Tablo 4.35.	Riskli bölgedeki hastalarda allel dağılımı	74
Tablo 4.36.	Riskli bölgedeki hastalarda genotip dağılımı	75
Tablo 4.37.	Kötü kontrol grubundaki hastalarda allel dağılımı	77
Tablo 4.38.	Kötü kontrol grubundaki hastalarda genotip dağılımı	78
Tablo 4.39.	Fenilalaninden kısıtlı diyet alan hastalarda allel dağılımı	79
Tablo 4.40.	Fenilalaninden kısıtlı diyet alan hastalarda genotip dağılımı	80
Tablo 4.41.	BH4 alan hastaların allellerinin dağılımı	82
Tablo 4.42.	BH4 alan hastaların genotiplerinin dağılımı	83
Tablo 4.43.	Serbest diyet alan hastaların allellerinin dağılımı	84

Tablo 4.44.	Serbest diyet alan hastaların genotiplerinin dağılımı	85
Tablo 4.45.	Hastaların almakta oldukları tedavi ile mutasyon tiplerininin karşılaştırılması	87
Tablo 4.46.	Fenilalaninden kısıtlı diyet ile BH4 alan hastaların mutasyonları arasında arasında anlamlı olarak farklı olan alleller.	88
Tablo 4.47.	Klasik FKU olan ile serbest proteinli diyet alan hastalar arasında ortak olmayan alleller ile anlamlı olarak farklılık bulunan ortak allel.	89
Tablo 4.48.	Fenilalaninden kısıtlı diyet ile BH4 alan hastaların genotiplerinin karşılaştırılması.	90
Tablo 4.49.	Serbest proteinli diyet alan hastalar ile klasik FKU olan hastaların genotiplerinin karşılaştırılması.	90
Tablo 4.50.	Hastaların gelişimsel ve psikometrik değerlendirmeleri ile mutasyon tiplerinin karşılaştırılması	91
Tablo 4.51.	BH4 tedavisine direnç geliştiren hastaların genotipleri	92
Tablo 4.52.	BH4 tedavisine direnç geliştiren hastaların allelleri	93
Tablo 5.1.	Ülkelere göre fenilketonüri hastalık insidansı	96

1. GİRİŞ

Fenilalanin (Phe) (FA) molekül ağırlığı 165.19 dalton ağırlığında, aromatik formunda, doğada L-, D- ve DL- olmak üzere üç farklı formda bulunan esansiyel bir amino asittir. L- formu, vücut proteinlerinde bulunan ve en yaygın olan türdür ve insan organizmasındaki proteinlerin %4-6'sını oluşturur. D- formunun ağır kesici özelliği vardır, DL- formu bu ikisinin karışımı şeklindedir (1).

Hiperfenilalaninemi genetik olarak (HFA) fenilalanini tirozine dönüştüren fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin ya da enzimin kofaktörü olan tetrahidrobiyopterin (BH4) fonksiyon bozukluğu sonucunda gelişir. Son yıllarda *DNAJC12* genindeki mutasyonların da hiperfenilalaninemiye yol açtığı gösterilmiştir (2). Diğer taraftan metotreksat ve sulfametoksazol gibi ilaçlar ya da ağır karaciğer yetmezliğinin görüldüğü tirozinemi tip 1, galaktozemi gibi metabolik hastalıklar ile sepsis durumlarında PAH enzim aktivitesindeki ikincil eksikliklere ya da fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak serum fenilalanin düzeyi artabilir (3). Fenilalanin hidroksilaz enziminin ya da BH4 fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen hiperfenilalaninemilerde, fenilalanin fenilketon cisimciklerine (fenilpirüvik asit, fenillaktik asit, fenilasetik asit) dönüşerek idrarla atılır, fenilketonüri hastalığı ismini bu durumdan almıştır (4).

Fenilketonüri (FKU) otozomal resesif geçişli olup esas olarak klinik olarak motor-mental gerilik ve mikrosefali ile karakterizedir. Bu hastalarda artmış kan fenilalanin düzeyi yolaktaki bir sonraki enzim olan tirozin hidroksilazı bloke ederek tirozinden sentezlenen melanin pigmentinin azalmasına neden olur, bu nedenle uzun süre kan FA düzeyi yüksek olan hastaların cilt, saç ve iris rengi ebeveynlere göre daha açık renklidir. BH4 kofaktörü PAH yanında tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilaz enzimlerinin de kofaktörüdür. Bu nedenle BH4 fonksiyon bozukluğunda hiperfenilalaninemi yanında tirozinden sentez edilen dopamin ve triptofandan sentez edilen serotonin eksikliğine bağlı hastalarda hiperirritabilite, hipersalivasyon, miyoklonik nöbetler ve hipertermi atakları görülür.

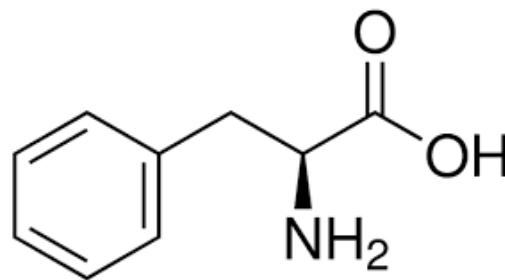
Günümüzde fenilketonüri hastalarında fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi en geçerli tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. PAH enziminin kofaktörü olan BH4'ün metabolizma bozukluklarında ve BH4 yükleme testine cevap veren PAH gen defektlerinde BH4 tedavisi fenilalaninden kısıtlı diyetle birlikte veya tek başına uygulanabilmektedir (5). Hastalara fenilalaninden kısıtlı diyet ile birlikte dışarıdan yüksek dozda nötral amino asitlerin (LNAA) (tirozin, izolösin, lösin, valin, triptofan, metiyonin, histidin) verilmesi daha çok tedaviye uyumlu olmayan hastalarda tercih edilen diğer tedavi seçeneklerindedir. Fenilalanin hidroksilaz yerine sentetik enzim ikamesi açısından 2018'den beri Faz 3 çalışma sonucunda erişkin FKU hastalarına uygulama başlanmıştır (6).

Fenilketonüri gibi otozomal çekinik hastalıklarda genotip fenotip ilişkisinin belirlenmesi hastanın tedavi, takip ve prognozunun belirlenmesinde en önemli faktörlerin başında gelmektedir. Bu hastalarda genotipinin belirlenerek tedavi seçeneği konusunda en doğru öngörüye sahip olmak hastalarda santral sinir sisteminin etkilenmesini önleme açısından son derece önemlidir. Buna rağmen fenilketonüri gibi uzun yıllardır bilinen tek gen hastalıklarında bile genotip fenotip ilişkisi tam olarak kurulamamıştır. Bununla birlikte PAH enzimi ve BH4 eksikliklerinin moleküler patofizyolojisinin aydınlatılması, toplumlara özgü genotip ve allel frekansları ile ilgili bilgilerin çoğalması genotip fenotip ilişkisini fenilketonüri hastaların izleminde esas rehber haline getirmeye başlamıştır.

Çalışmamızda PAH gen defektine bağlı hiperfenilalaninemi tanısı alan ve genotipleme tamamlanan 422 hastanın demografik bilgileri ile birlikte takip sürecindeki tanı kan FA düzeyleri, izlemde ortanca kan FA düzeyleri, uygulanan tedavi yöntemleri, gelişim basamakları retrospektif olarak değerlendirilerek genotip fenotip ilişkisinin ortaya konulması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

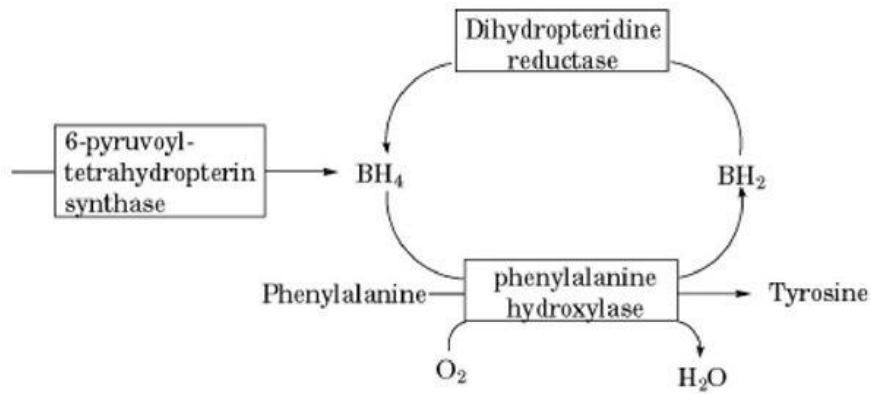
İnsan vücudunda protein yapısında 20 çeşit amino asit bulunur. Bu amino asitlerden on tanesi esansiyel amino asit olup organizmada sentezlenemedikleri için dışarıdan beslenme yoluyla alınması gerekir. Fenilalanin (Şekil 1), esansiyel amino asitlerden olup organizmadaki tüm aminoasit havuzunun %4-6 kadarını oluşturur. **Hiperfenilalaninemi** kan fenilalanin düzeyinin 2mg/dl'nin üzerine çıkması olarak tanımlanır. Hiperfenilalaninemi genetik nedenler yanında genetik olmayan nedenlere bağlı olarak da gelişir (7). Genetik nedenler içerisinde en sık görülen FAH enzimini kodlayan PAH genindeki mutasyonlardır, ikinci en sık görülen genetik neden ise PAH enziminin kofaktörü olan BH₄'de sentez ve fonksiyonunda rol alan yapan 5 ayrı gendeki bozukluktur. BH₄ metabolizmasındaki genetik nedenlerin hiperfenilalaninemilerin yaklaşık %1-2 kadarını nedenini oluşturduğu bilinmektedir. Son olarak 2017 yılında *DNAJC12* gen defektlerinin hiperfenilalaninemiye neden olduğu rapor edilmiştir. Protein homeostazından sorumlu ısı-şok proteinlerinden olan HSP40 ailesinin bir üyesi olan DNAJC12, aromatik amino asit hidroksilaz enzimleri (fenilalanin hidroksilaz, triptofan hidroksilaz, tirozin hidroksilaz) ile bağlanarak onların katlanma sürecinde rol oynar ve etkin proteinler olmalarını sağlar. DNAJC12 yokluğunda *in vitro* PAH enzim aktivitesinin de azaldığı gösterilmiştir (2). Hiperfenilalaninemi yapan genetik olmayan nedenler arasında ise maternal FKÜ, klasik galaktozemi, tirozinemi tipl, geçici neonatal hiperfenilalaninemi/tirozinemi, prematürite, PAH enzim bozukluğu yapan ilaçlar (metotreksat, trimetoprim vb), aspartam, ağır inflamatuvar yanıt, renal hastalık ve karaciğer hastalığı sayılabilir (3).



Şekil 2.1. Fenilalanin

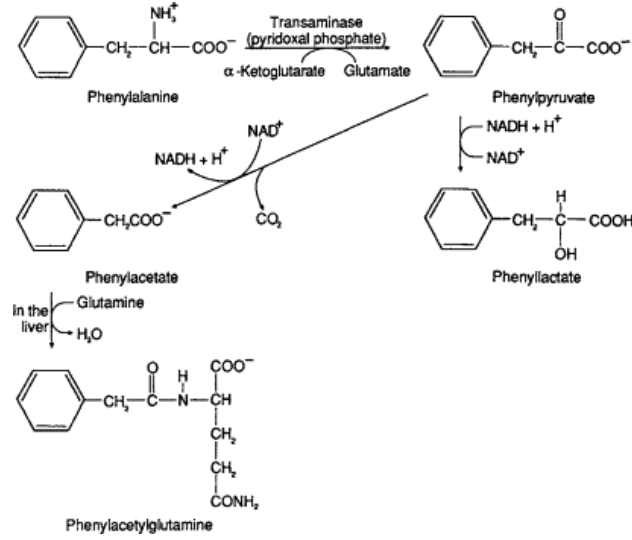
2.1 .FENİLALANİN METABOLİZMASI VE HİPERFENİLALANİNEMİ

Karaciğerde ve böbreklerde ifadelenen PAH enzimi, besinlerle alınan fenilalaninin tirozine dönüşümünde rol oynar ve kofaktör olarak BH₄'ü kullanır (8) (Şekil 2). PAH enzimi ya da BH₄ eksikliğine neden olana genetik bozukluklar sonucu hiperfenilalaninemi gelişir. Kofaktör eksikliklerinde hiperfenilalaninemi yanında dopamin ve serotonin eksikliği de gelişir.



Şekil 2.2. Fenilalanin Hidroksilaz (PAH) enzim sistemi

PAH enziminin fonksiyon bozukluğu sonucu tirozine dönüşemeyen yüksek miktarda fenilalanin, transaminasyon yoluyla fenilpirüvat ve sonrasında fenilketon olarak gruplandırılan fenillaktik asit, fenilasetik asit, feniletülin, fenilasetil glutamin gibi metabolitlere dönüşür (Şekil 3). Bu tablonun ağır formuna verilen fenilketonüri adı fenilalanin metabolitlerinin fenilketon olarak yüksek miktarda idrar ile atılmasından gelmektedir (4).



Şekil 2.3. Fenilalaninin fenilketon cisimciklerine dönüşümü

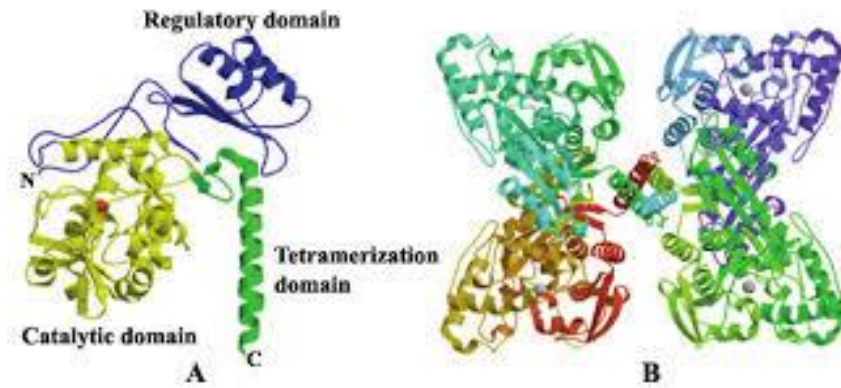
PAH enzim fonksiyonunda bozukluk sonucu fenilalanin organizmada birikmeye başlar. Serum düzeyinin artmasıyla ile bilişsel bozukluğun şiddetinin de artması arasındaki ilişki değerlendirildiğinde FA'nin bir nörotoksin olduğu ve patogenezinde kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebilmesinin önemli bir yere sahip olduğu değerlendirilmiştir. Yüksek miktarda FA, amino asit geçişinden sorumlu taşıyıcı proteinlerden biri olan büyük nötral amino asit 1 (LAT1) taşıyıcısı ile kan-beyin bariyerini geçer ve bu taşıyıcı protein fenilalaninden başka 8 büyük LNAA'nın bariyerden kompetitif olarak taşınmasını sağlar. Kanda yüksek miktarda bulunan FA, kompetitif olarak diğer LNAA geçişine de engel olarak miyelin metabolizması, nörotransmitter sentezi, sinaptik iletim ve çeşitli enzimlerin çalışması gibi mekanizmalarda nörotoksik etkiye neden olmaktadır (9).

2.2. FENİLALANİN HİDROKSİLİZ (PAH) ENZİMİNİN GENETİĞİ

Fenilalanin hidroksilaz enzimi tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilaz gibi amino asit hidroksilaz enzimi ailesindedir. Bu enzim ailesinde BH₄ ortak kofaktördür ve amino asit metabolitlerinin hidroksillenmesinde rol oynar (10).

PAH enzimi tetramerik yapıda olup, dimerik formun fonksiyonu yoktur, metabolit ile birleşme sonucu aktif tetramerik yapı oluşur. PAH enzibindeki her monomer:

1. FA bağlanma noktasını bulunduran düzenleyici N-terminal alt birim
2. Katalitik alt birim (mutasyonların büyük çoğunluğu bulunur)
3. Dimerlerin tetramere dönüştürülmesinde rol alan C-terminal (tetramerizasyon) alt birim (Şekil 4) olarak adlandırılan üç alt birimden oluşmaktadır (11);



Şekil 2.4. PAH enzim modeli

PAH enzimi memelilerde esas olarak karaciğerde sentez edilir ve diyetle alınan FA miktarının yaklaşık %75'inin tirozine dönüştürülmesini sağlayan hız kısıtlayıcı basamaktır. Sıçanlarda karaciğerin yanı sıra böbrekte de eksprese olması nedeniyle yapılan çalışmalarda PAH enzim proteinine ait RNA izleri, insanlarda böbrek, pankreas ve beyinde de bulunmuştur (12). Klinik olarak bu durum, böbrek yetmezliklerinde görülen hiperfenilalaninemi tablosunu açıklamaya yardımcı olmaktadır.

PAH enzimini kodlayan gen 12. kromozomun q22-q24.1 bölgesinde lokalize olup 13 ekzondan oluşur. Gen yaklaşık 100 kb büyüklüğündedir. PAH enzimi 452 aminoasitten oluşur. Günümüzde PAH geni ile ilişkili olarak 900'den fazla mutasyonu tanımlanmıştır. Mutasyonlar, fenotipte herhangi bir değişikliğe neden olmayan nötral mutasyonlar olabileceği gibi, enzim yapısını veya fonksiyonunu bozan patojenik mutasyonlar da olabilir (13).

PAH genotipine göre enzim aktivitesi veya BH4 yanıtına yönelik tahminde bulunulabilmesine rağmen genotip-fenotip korelasyonu henüz tam olarak ortaya konulamamıştır.

FKU tanılı her bireyde hem tanısal olarak hem de genetik danışma amaçlı, uzun dönem tedavi takibi ve/veya klinik izlem amacıyla genetik analizlerin yapılması önerilmektedir (14). Günümüzde tanımlanmış mutasyonların yaklaşık %62'si katalitik fonksiyonlarda ve protein katlanmasında bozukluklara yol açan "yanlış anlamlı" (missense) mutasyonlardır, ardından "silinme" (delesyon) ve "kırılma" (splicing site) mutasyonları görülmektedir. Fenilketonüri hastalarında genotip-fenotip ilişkisi hastaların yaklaşık %80'inde isabetli sonuç verebilmektedir (9). Günümüzde devamlı olarak güncellenen BIOPKU veritabanında 7400'den fazla hastanın genotipi bulunmaktadır, veri tabanında birçok mutasyon (homozigot olanlar dahi) birden fazla fenotip ile ilişkilendirilmiştir, ancak mutasyon sonuçları ile klinik sınıflandırma arasında her zaman ilişki kurulamamıştır. Buna rağmen erken evredeki mutasyon analizi, klinik prognozu ön görmede ve tedavi açısından tartışmalı kalınan durumlarda yol gösterici olabilmektedir (15).

Mutasyonlar coğrafi bölgeler arasında değişiklik göstermektedir. Avrupa'da c.1222C>T (p.Arg408Trp) %30 oranında en yaygın mutasyonken, c.728G>A (p.Arg243Gln) mutasyonu Asyalılarda %13 oranında diğer allellerden daha sık olarak görülebilmektedir.

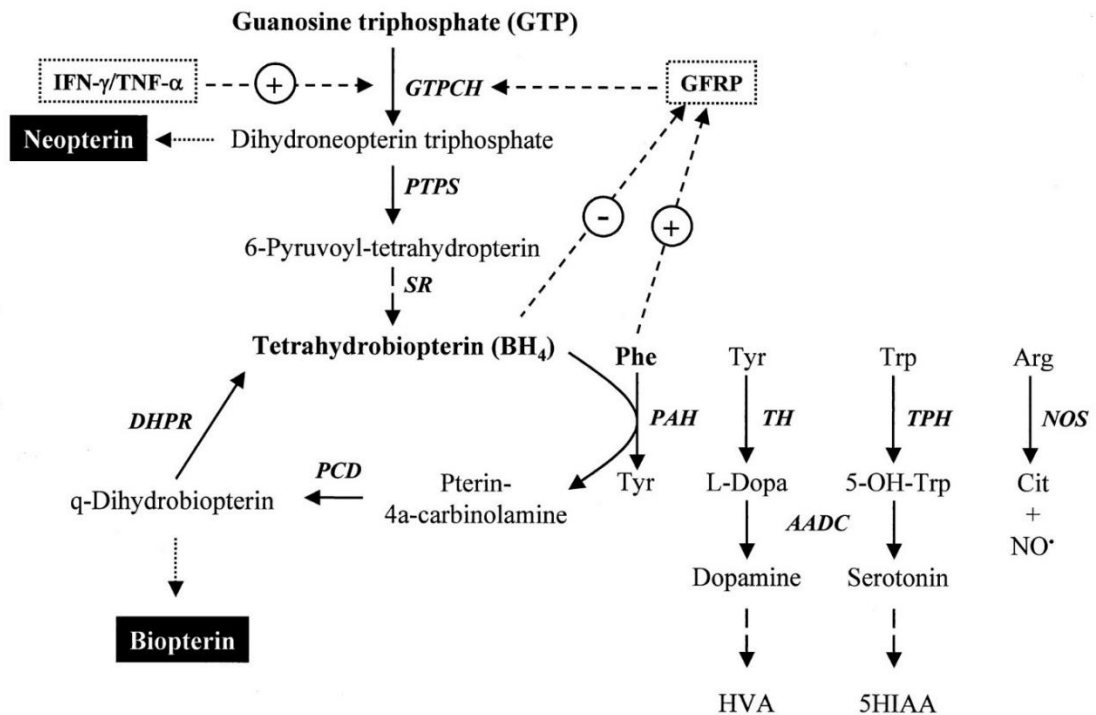
PAH genindeki fenotipi etkileyen mutasyonlar temel olarak yanlış anlamlı (missense), anlamsız (nonsense); silinmeye (delesyon) neden olan, kırılma (splicing) ve çerçeve kayması (frameshift) tipindeki mutasyonlarıdır (16). *Anlamsız mutasyonlar (Nonsense)*, transkripsiyon esnasında erken gelen bir "stop kodon" sonucu fonksiyonel olmayan protein üretimine neden olurken *yanlış anlamlı (missense)* mutasyonlar ise genetik dizideki tek nükleotid değişimi sonrası yanlış bir amino asit kodlanmasına neden olur. *Silinme* olması (*Delesyon*) durumunda ise, kopyalanma esnasında DNA yapısının bir parçası kaybolur. Buna yol açan nedenlerden olan *kırılma (splicing)* mutasyonlarda RNA'ların işlenmesi esnasında intronlarından ayrılıp ekzonlarıyla birleşme aşamasında kayıplar meydana gelirken *çerçeve kayması*

(*frameshift*) mutasyonlarda 3'ün katları olmayan sayıda nükleotidin (gen ekspresyonu 3'lü nükleotidlerden oluşan 'kodon'lar üstünden olduğu için) kaybolması sonucu orijinal diziden farklı bir translasyon gelişir.

2.3. TETRAHİDROBİYOPTERİN (BH4) METABOLİZMASI

Hiperfenilalaninemilerin yaklaşık %2'sinde tetrahidrobiyopterin (BH4) metabolizması bozukluğu görülür. Tetrahidrobiyopterin fenilalaninhidroksilaz enziminin kofaktörüdür, bunun yanında enziminin bazı mutant formlarının kararlılığını artırıp yıkımını azaltarak enzimin kararlılığı üzerine de etkilidir.

Tetrahidrobiyopterin kofaktörü sentazini ve yenilenmesinde 5 ayrı enzim rol alır. Dihidropteridin redüktaz (DHPR) ve pterin-4-karbinolamin dehidrataz (PCD) enzimlerinin bozukluğuna bağlı olarak BH4 rejenerasyonunda defekt görülürken, guanozin trifosfat siklohidrolaz 1 (GTPCH), 6-piruvoyl-tetrahidrobiyopterin sentaz (PTPS) ve sepiapterin redüktaz (SR) enzimlerinin fonksiyon bozukluğunda BH4 sentezinde bozulur (Şekil 5) (17).



Şekil 2.5. Tetrahidrobiyopterin (BH4) metabolizması (18)

Guanozin trifosfattan (GTP) çeşitli enzimatik reaksiyonlar sonucu sentezlenen BH4 fenilalanin hidrosilaz yanında tirozin hidrosilaz ve triptofan hidrosilaz enzimlerinin de kofaktörüdür. Tirozin hidrosilaz ve triptofan hidrosilaz enzimlerinin metabolizma bozukluğunda dopamin, norepinefrin, epinefrin, serotonin ve melatonin sentezleri etkilenir. Bu nedenle BH4 eksikliğine bağlı olarak üç hidrosilaz enziminin fonksiyon bozukluğunda PAH eksikliğine bağlı hiperfenilalaninemi yanında dopamin, epinefrin, norepinefrin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin azalmasına bağlı ilerleyici nörolojik bozukluklar gelişir. Otozomal resesif kalıtımın yanında otozomal dominant olarak da kalıtılabilen GTPCH defektindeki *DYT5* (dopa-yanıtlı distoni) mutasyonu ile SR defektinde sadece santral sinir sistemi etkilenir, klinik tabloya FA yüksekliği eşlik etmez (19).

PTPS eksikliğinin bazı periferik formlarında ise santral sinir sistemindeki nörotransmitter metabolizması etkilenmemektedir. PCD defektinde ise yine erken yaşta FA yüksekliği olmakla birlikte, santral sinir sistemindeki serotonin ve katekolamin metabolizması bozukluğu varsa bile minimal düzeydedir. BH4 metabolizması bozukluğuna bağlı nörotransmitter bozukluklarının belirtileri hayatın ilk aylarında ortaya çıkmaya başlar. Ekstrapiramidal bulgular içerisinde distonik ekstremitte hareketleri, aksiyal hipotoni, hipokinezi görülür. Otonomik fonksiyon bozuklukları, beslenme ve yutma gücü, epilepsi ve gelişme geriliği tabloya eşlik edebilir. Semptomlar genellikle ilerleyicidir ve diurnal ritm göstermektedir. Prognoz, tanı ve tedavi yaşına bağlı olmakla birlikte, mutasyon ve enzim defektine göre değişiklik göstermektedir (10).

Tablo 2.1. BH4 metabolizmasında rol oynayan enzimler ve lokalizasyonları (10)

GTPCH	T-lenfositler, makrofajlar, monositler, fibroblastlar, kemik iliği kökenli mast hücreleri ve mezengial hücreler, beyin, karaciğer, dalak, adrenal bezler	<i>GCH1</i> 14q21.1–22.2
PTPS	Adrenal bezler, myelomonositik hücre serisi, fibroblastlar, karaciğer, nöronlar	<i>PTS</i> 11q22.3–23.3
SR	Eritrositler	<i>SPR</i> 2p13
PCD	Karaciğer, böbrek, beyin, deri, kıl follikülleri, mide, bağırsaklar	<i>PCBD</i> 10q22
DHPR	Beyin, adrenal medulla, fibroblastlar, amniositler, lenfositler, eritrositler, trombositler, kalp, akciğer	<i>QDPR</i> 4p15.3

2.4.TARİHÇE

Fenilketonüri, ilk kez 1934 yılında, Norveç'te, Dr. Asbjörn Fölling tarafından tanımlanmıştır. Dr. Fölling doğum sonrası şikâyeti olmayıp zaman içinde zihinsel engelleri gelişen iki kardeşi ve takibinde benzer 8 hastayı, idrarlarında koku ve fenilpirüvik asit atılımı saptaması üzerine “oligophrenia phenylprouvica” olarak adlandırmıştır. Hastalarında otozomal resesif kalıtım paternini ve zihinsel gelişimlerin etkilenmesini göstererek, FKU'yu doğumsal metabolik hastalık olarak ilk kez tanımlamıştır (20).

George Jervis tarafından 1947'de FA'nın tirozine dönüşümünde bir bozukluk olduğu saptanarak, 1953'te fare karaciğerinde PAH enziminin eksikliği gösterilmiştir (21). 1953'te ise Horst Bickel tarafından FA kısıtlı diyet ile hastalığın santral sinir sistemi üstündeki toksik etkisinin önlenebileceği gösterilmiştir (22).

Robert Guthrie tarafından 1961'de yenidoğan taraması olarak erken tanı amaçlı Guthrie testi geliştirilmiştir (23). Ardından 1966'da Avusturya ve 1968'de İngiltere'de rutin kullanıma girerek yenidoğan döneminde taranan ilk hastalık olmuştur. Bu test, kandaki yüksek fenilalanin ve onun metabolitleri olan fenilpirüvat ve fenillaktatın, beta-2-tienilalanin ile üremesi engellenen *Bacillus subtilis*'in üzerindeki inhibisyonu kaldırılması esasına dayanır.

Alan Lidsky ve arkadaşları tarafından 1980'lerde PAH enzimini kodlayan *PAH* geninin kromozomal lokalizasyonu ve genetik haritası çıkarılmıştır (24).

Massachusetts eyaleti, 1963'te yenidoğan döneminde FKU taramasını zorunlu hale getiren ilk bölge olmuştur (25). Türkiye'de ise yenidoğan dönemi taraması 1983'te pilot çalışma olarak Prof. Dr. İmran Özalp'in öncülüğünde başlamıştır (26). Hacettepe Üniversitesi tarafından 1986 yılında FKU açısından yenidoğan tarama programına başlanmış, 1992'de 1 Haziran Ulusal FKU Günü ilan edilmiştir. Yenidoğan taraması 1992'de İzmir ve İstanbul'u, 1993'te ise tüm Türkiye'yi kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Yenidoğan taraması 2006 yılından itibaren T. C. Sağlık Bakanlığı tarafından üstlenilerek devam etmektedir (27).

2.5. FENİLKETONÜRİ SINIFLANDIRMASI

Sağlıklı bireylerde serum FA düzeyi 2 mg/dl'nin (120 µmol/l) altında, genellikle 1-2 mg/dl arasındadır. Serum FA düzeyi 2mg/dl üzeri hiperfenilalaninemi olarak tanımlanır.

Fenilketonürinin sınıflandırılması, hastaların serbest proteinli diyet altındayken ilk başvurdukları zamanda bakılan serum fenilalanin düzeylerine veya günlük tolere edilen fenilalanin miktarına göre yapılmaktadır. Günlük FA toleransına göre sınıflandırma 2 yaşın üstünde yapılabildiği için çalışmamızda başvuru fenilalanin düzeylerine göre sınıflandırma yapılmıştır (9).

Tanı anındaki fenilalanin düzeyine göre sınıflandırma çeşitli yayınlara göre farklılıklar göstermektedir (Tablo 2). Biz çalışmamızda başvuru fenilalanin düzeyi 10mg/dl altında olan hastaların daha rafine değerlendirilebilmesi amacıyla Camp ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamayı tercih ettik.

Tablo 2.2. FKU ve HFA sınıflandırılması

Guldberg ve arkadaşları (9)	Camp ve arkadaşları (28)
Klasik FKU: FA >20 mg/dl Orta FKU: FA 15-20 mg/dL Hafif FKU: FA 10-15 mg/dL Hafif HFA: FA <10 mg/dl	Klasik FKU: FA >20 mg/dl Orta FKU: FA 15-20 mg/dL Hafif FKU: FA 10-15 mg/dL Hafif HFA (gri bölge): FA 6-10 mg/dl Hafif HFA (tedavisiz): FA 2-6 mg/dl

- **Klasik FKU'da** serum fenilalanin düzeyi >20 mg/dL (1200 μ mol/L) olup enzim aktivitesi <%1 seviyesindedir.
- **Orta derece (moderate) FKU'da** serum FA düzeyi 15-20mg/dL (900-1200 μ mol/L) arasında olup enzim aktivitesi >%1 seviyesindedir.
- **Hafif derece (mild) FKU'da** ise serum FA düzeyi 10-15mg/dL (600-900 μ mol/L) arasında olup enzim aktivitesi >%5 seviyesindedir
- **Hafif derece (mild) HFA gri bölgede (grey zone)** ise serum FA düzeyi 6-10mg/dL (360-600 μ mol/L) aralığında olup enzim aktivitesi >%30 düzeyindedir.
- **Tedavi gerektirmeyen (not requiring treatment) HFA'da**, serum FA düzeyi 2-6mg/dL (120-360 μ mol/L) aralığındadır ve genellikle FA kısıtlaması yapılmadan takip edilmektedir.

2.6. FENİLKETONÜRİ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Fenilketonüri (FKU) otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Türkiye'de ise fenilketonüri taşıyıcılığının %4 oranında olduğu bildirilmiştir. Her 100 evlilikten 22'sini akraba evliliklerinin oluşturduğu ülkemizde, 3000 ila 4000 canlı doğumda bir gibi yüksek oranda görülen FKU, insidansıyla dünyada en sık görüldüğü bölgeler arasında yer almaktadır. Ülkemizde her yıl 350-400 fenilketonüri hastası bebek doğmaktadır (29).

Fenilketonüri hastalarında doğumda herhangi bir klinik bulgu yoktur. Hasta bebekler sahibi ebeveynler genellikle üç-dört aylık olduğunda gelişim basamaklarında gerilik fark edilmesi üzerine hastaneye başvururlar. Tedavisiz kalmış ya da geç tedaviye başlanmış klasik FKU hastalarında mikrosefali, ağır zihinsel yetersizlik, konvülsiyon, ataksi, otizm spektrum bozukluğu semptomları, kendine zarar verme, saldırganlık, dürtüsellik ve psikoz klinik bulgular içerisinde görülebilir (5).

Fenilketonüri hastalarında yüksek fenilalanin, tirozinden sonraki enzim basamağında yer alan tirozin hidroksilazı bloke etmesi nedeniyle melanin yapımı engellenir, bu nedenle hastaların cilt ve saç rengi ebeveynlerine göre daha açıktır. Hastaların %20-40'ında seboreik veya ekzematoid cilt lezyonları, skleroderma benzeri lezyonlar görülebilir. Tedavi edilmeyen hastaların ter ve idrarlarında küf kokusu dikkat çekicidir (30). Yüksek fenilalanin düzeyinin azalmış kemik mineral dansitesi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (31). Yapılan çalışmalarda FKU tanısı olan genç erişkinlerin %40'ında hedef kemik kitlesinin azaldığı saptanmıştır (32). Kanda

fenilalanin düzeyi artmasıyla birlikte zamanla gelişen zihinsel yetersizlik, çevreye ilgisizlik, derin tendon reflekslerinde artış, sıklıkla hipotoni şeklinde olan tonus değişiklikleri, hiperaktivite, amaçsız hareketler, ritmik sallanma ve epileptik ataklar hastalık bulgusu olarak görülebilir. Hastaların %50'sinden fazlasında görülen EEG anormallikleri ve mikrosefali hastalığının en önemli bulgularındandır (17). Etkin olmayan diyet tedavisi ile etkilenmiş kognitif fonksiyonlar hariç diğer davranış bozukluklarının etkin diyet tedavisi ile geri döndürülebilir olduğu gösterilmiştir.

Serum FA düzeyinde yüksekliğin klinik olarak fark edilemeyen görme bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada 14 yaş altında FKU tanılı hastalarda %11 oranında VEP (visually evoked potentials) sonuçlarında anormallik saptanmıştır (33).

Serum fenilalanin düzeyindeki yükseklik, artmış miyelin yıkımı ve azalmış miyelin sentezi ile nörotransmitter sentezini etkileyerek santal sinir sisteminin olgunlaşmasında bozukluğa neden olmaktadır (18). Fenilalanin kan-beyin bariyeri ve hücre membranlarından nötral aminoasitlerle birlikte ortak taşıyıcı proteinler aracılığı ile geçiş yaptığından, serum fenilalanin düzeyi yüksekliğinde fenilalanin taşıyıcı proteinlerde yarışmalı inhibisyona neden olmakta ve diğer amino asitlerin iki yönlü geçişini engellemektedir. Kan-beyin bariyeri taşınımı esnasında nötral amino asitlerin geçişindeki inhibisyon sonucu dopamin ve serotonin miktarı dolaylı mekanizmalarla azalmaktadır (34). FKU hastalarında görülebilen distoni ve kore gibi ekstrapiramidal sistem bulguları bazal ganglionlardaki dopamin eksikliği ile, depresyon ve anksiyete semptomlarındaki artış ise serotonin eksikliği ile ilişkili olarak değerlendirilebilir. BH4 kofaktör eksikliğinde kan FA düzeylerinin normal sınırlarda idame ettirilmesine rağmen nörolojik etkilenme görülebilmektedir (17). Hiperfenilalanineminin zihinsel yetersizlik ile ilişkisi doğrudan bir mekanizmayla henüz ortaya konulamamış olsa da, anormal nöron gelişimi, artmış oksidatif hasar, çoklu doymamış yağ asit sentezinin beyindeki inhibisyonu, hafıza ve öğrenme için gerekli N-metil D-aspartik asit (NMDA) reseptör inhibisyonunu ilişkili olabileceği düşünülmektedir (35-37). Buna rağmen, tüm bu değişikliklerin FKU'daki klinik bulgulara tam olarak nasıl yansıdığı net olarak gösterilememiştir.

Fenilalaninden kısıtlı diyetle tam uyulması ve serum FA düzeyinde beklenen düşüklük sağlandığı halde bazı olgularda santral sinir sistemi gelişiminde etkilenme ve özellikle frontal lob fonksiyonlarında bozukluk olduğu gösterilmiştir (38). Beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde tarama programları ile erken dönemde tanı alıp ve sonrasında düzenli tedavi alarak serum fenilalanin düzeyi optimal aralıkta tutulan hastalarda dahi beyaz madde hasarı saptanmıştır ve bu durumun takip sürecindeki serum FA düzeylerinin optimal aralık içerisindeki dağılımı ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (39).

Geç tanı alan çocuklarda tedaviye başlanmasıyla birlikte zihinsel işlev bozukluğu ve öğrenme güçlüğü kalıcı olmasına rağmen eşlik eden nörolojik bozukluklarda bir miktar düzelme görülebilmekte ve klinik tablonun ağırlaşmasının önlenmektedir. Geç tanı alan erişkin dönemdeki bazı hastalarda serum FA düzeyinin düşürülmesine bağlı olarak saldırganlık, konvülsiyon, psikoz ve kendine zarar verme gibi nörolojik bozukluklarda bir miktar düzelme olabilmektedir.

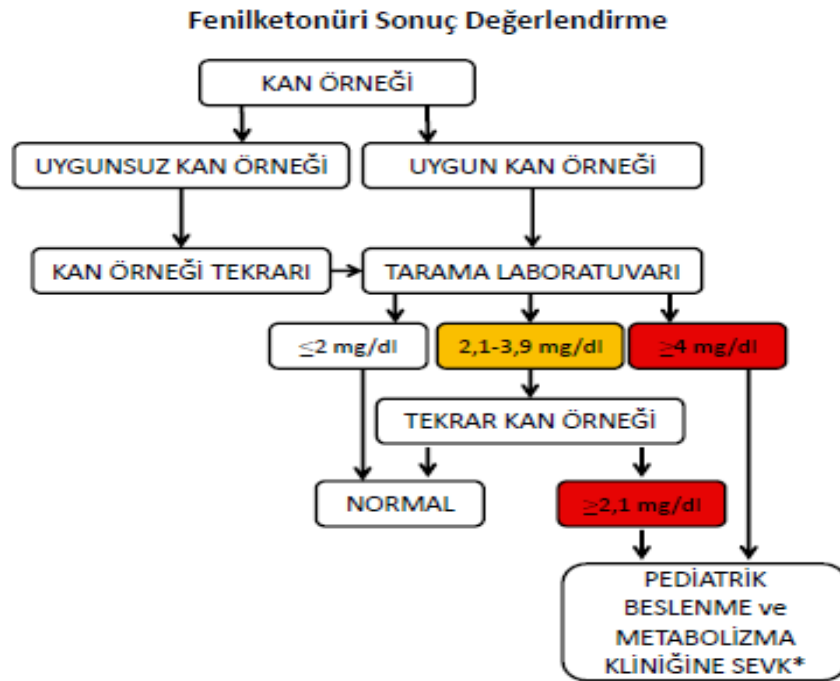
Erken tanı alan ve devamlı tedavi altındaki hastalarda zihinsel yetersizlik, konvülsiyon ve ağır davranış bozuklukları gibi bulguların görülmesi beklenmemektedir, ancak bazı yayınlarda hastaların psikometrik değerlendirme sonucunda IQ düzeyleri normal aralıkta olsa dahi sağlıklı kardeşlerinden ortalama 7-10 puan düşük olarak bulunmuştur (40). FKU hastalarında tedavi altında olmalarına rağmen dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun sağlıklı popülasyona göre daha sık görülebileceği, hastaların sağlıklı yaşlıtlarına göre başarılarının daha düşük, depresif ve kaygı belirtilerinin daha yaygın olabileceği ve özellikle serum FA düzeylerindeki dalgalanmalara ikincil duygusal ve düşünsel bozukluklar gösterebilecekleri düşünülmektedir.

2.7. FENİLKETONÜRİDE TANI VE TARAMA

Dünyada ve ülkemizde yenidoğan döneminde topuk kanından FKU taraması yapılmaktadır. Doğum anında bulgu vermemesi ve erken başlanılan fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi ile nörolojik etkilenmenin önlenmesi nedeniyle yenidoğan döneminde yapılan tarama testi hayati öneme sahiptir.

Sağlık Bakanlığı tarafından 2006'dan itibaren ülke genelinde uygulanmasına başlatılmış olup, 2013 itibariyle yenidoğanlarda tarama oranının %98,7'i olduğu bildirilmiştir (27).

Dünya genelinde uygulanan tarama testlerindeki amaç hastayı asemptomatik dönemde en kısa zamanda tespit edebilmektir. Yenidoğan döneminde yapılan metabolik tarama testlerinde hastalığı saptamak için en uygun zaman dilimi, doğumdan sonraki 48-72. saattir. Doğumdan sonra alınan ilk topuk kanı örneğinden sonra tarama testinin ilk iki hafta içinde tekrarlanması gereklidir. Pozitif test sonuçları mutlaka kantitatif yöntemlerle (tandem MS, yüksek performanslı sıvı kromatografisi gibi (HPLC) doğrulanmalıdır (26).



Şekil 2.6. Yenidoğan taramasındaki FA sonucuna göre hasta yönetimi

PAH geninde mutasyon bulunmayan tetrahidrobiopterin metabolizma bozukluklarında ise tanı BH₄'ün oksidatif yıkım ürünlerinden biopterin veya neopterin moleküllerinin serum, idrar veya beyin omurilik sıvısındaki artmış miktarı ile konulabilmektedir (41). BH₄ yüklenmesi sonrasında serum FA düzeyindeki düşüş

tanıyı destekleyen en önemli yöntem olarak bilinmektedir. FKU tanısı konulan hastalar, BH4 metabolizması bozukluğu açısından BH4 yükleme testi ile ya da genotip tayini yapılarak en kısa sürede araştırılarak hastalığın temel patofizyolojisi ortaya konulmalıdır. Bu ayırıcı tanı ilk tanı konulduğunda tedavi şeklinin belirlenmesi açısından zorunludur.

2.8.FENİLKETONÜRİDE TEDAVİ ve TAKİP

Hiperfenilalaninemi tedavisinde amaç serum fenilalanin düzeyini düşürerek olası toksik nörolojik etkilenmeyi önlemektir. Tedaviye mümkün olan en erken sürede (tercihen doğumdan sonraki ilk haftada) başlanmalıdır. Serum fenilalanin düzeyi >6mg/dl olan her olgu mutlaka etkin tedavi programına dahil edilmelidir. Tedavi olanakları içerisinde düşük fenilalanin içeren proteinden kısıtlı diyet, büyük nötral amino asitlerin (LNAAs) proteinden kısıtlı diyetle eklenmesi, BH4 yanıtına göre kofaktör kullanımı, erişkin dönemdeki hastalarda kullanıma geçmeye yeni başlanan plasmada FA'nin parçalanarak kan seviyesinin düşürülmesi esasına dayanan fenilalanin amonyum liyaz enzim tedavisi ve henüz araştırma aşamasında olan gen tedavisi sayılabilir.

Günümüzde düşük fenilalanin içeren diyet tedavisi en geçerli tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Diyet tedavisinde temel yaklaşım hastanın doğal gıdalardan aldığı fenilalanin miktarı azaltılırken diğer aminoasit eksikliklerinin gelişmemesi için FA içermeyen özel diyet ürünlerinin hastanın diyet örüntüsüne eklenmesi esasına dayanır. FA kısıtlı diyetin içeriği düşük FA içeren kısıtlama olmayan doğal besinlerden (karbonhidrat, yağ ve bazı sebze-meyveler), orta düzey FA içeren ve protein içeriğine göre değiştirilebilecek ürünlerden (patates, ıspanak, brokoli, özel unlu mamüller) ve FA içermeyen amino asit ürünlerinden oluşmaktadır. Yüksek FA içeren ürünlerin (et, balık, peynir, süt, yoğurt, krema, pirinç, mısır) alımı kısıtlanmıştır. İçeriğinde *aspartam* olan bazı gıda ve meşrubatlar, yapısında %50 oranında FA içerdiği için kısıtlanmıştır. Yenidoğan ve süt çocuklarında FA'den kısıtlı mamalar ile birlikte, kan FA düzeyi yakından takip edilerek görece az miktarda anne sütü birlikte verilebilir (42).

Tedavi komplikasyonu olarak diyet tedavisi sırasında hasta esansiyel aminoasit olan fenilalanini yeterli miktarda alamadığı takdirde büyüme geriliği, protein-enerji malnütrisyonu, cilt lezyonları, megaloblastik anemi, kemik erimesi, ishal, saç dökülmesi görülebilir, ağır vakalarda ölüm görülebilmektedir (43). Sıkı diyet uygulayan hastalarda selenyum, çinko, demir, retinol, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri, omega-3 eksikliği bazı hastalarda görülmesine rağmen, klinik anlamı tartışmalıdır. Diyet tedavisi sırasında gelişebilecek olan kalsiyum eksikliğinin osteopeniye yol açtığı ve kırık riskini arttırdığı bildirilmiştir. Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi altında gerekli vitamin desteğini almayan hastalarda B12 vitamininin eksikliği görülebilmektedir.

Fenilketonürlü hastalarda hedeflenen serum fenilalanin düzeyi yenidoğan döneminden 12 yaşa kadar 2-6 mg/dL, 12 yaş ve üzerinde ise 2-15 mg/dL olarak önerilmektedir. Diyetle takip sırasında serum fenilalanin düzeyini yükselten enfeksiyon, travma, cerrahi girişim sonucunda artan katabolizma sürecinden, esansiyel aminoasit ve/veya gerekli enerjinin yetersiz alınmasından, büyüme hızının yavaşlaması sonucu azalmış fenilalanin gereksiniminden ve diyet tedavisine uyumsuzluktan kaçınılmalıdır. Hayat boyu düşük FA diyetine uyum sağlanması oldukça zor olmasına rağmen, günümüzde en geçerli tedavi yöntemi etkin diyet devamlılığı olarak kabul edilmektedir (8).

Serum FA düzeyi 2-6 mg/dl arasında olan hastalarda FA'nin toksik nörolojik etkilenmeye yol açmadığı kabul edilmektedir ve proteinden kısıtlı diyet önerilmemektedir. Bu hastalarda yenidoğan döneminden sonra ek gıdalara geçişle birlikte protein alımının artması FA düzeylerinde artış açısından riskli olduğundan takipten çıkarılmamalıdır. Öte yandan son dönemde yapılan çalışmalarda, bilişsel etkilenme ve dikkat eksikliğinin engellenmesi açısından FA üst sınırının 4mg/dl'ye düşürülmesini öneren çalışmalar yapılmaktadır (44).

Diyet tedavisi kesildiğinde hastalarda algılama fonksiyonlarında bozulma, konsantrasyon süresinde kısalma, unutkanlık, depresyon, anksiyete, agorafobi, benlik saygısında azalma ve ani nörolojik tablolar gelişebilir. Çocukların serum fenilalanin düzeyi ile IQ düzeyi arasında belirgin bir korelasyon görülmektedir (45). Büyük

çocuklar ve erişkinlerde serum fenilalanin yüksekliği durumunda zekâ puanları kısmen benzer düzeyde kalsa bile, odaklanma ve işlem hızında azalma olduğu saptanmıştır. Erişkin hastalarda kan fenilalanin yüksekliğine duygu durum bozukluğu da eşlik edebilmektedir (46). Diyet tedavisini bırakan erişkin hastalarda gelişen nörobilişsel bozukluklar sonucunda kendi başlarına tedaviye tekrar uyum sağlamaları olası gözükmemektedir. Bu nedenle tedavi merkezlerinin hastalar takiplerine gelmediklerinde onlarla tekrar iletişime geçmeleri önerilmektedir.

Diyete uyum bebeklik döneminde, besinler anne-baba tarafından seçildiği ve mama şeklinde daha kolay hazırlanıp verildiği için çok daha kolaydır. FKU fenotiplerine göre hastalarda boşaltma tedavisi sonrasında anne sütüne devam edilebilir. Hastaların büyümesi ve özellikle ergenlik sürecinin de başlaması ile birlikte her öğünün ayrı hazırlanma gerekliliği, yemek seçme davranışının kazanılması, özel üretilen enteral ürünlerin kullanılmak istenmemesi ve çevresindeki yaşlılarının tükettiği gıdaları tüketmemesi gibi sorunlara bağlı olarak hastalarda diyete uyum zorlaşabilmektedir.

Diyet tedavisinin etkili bir şekilde erişkin dönemde devam ettirilmesi ise daha zor olabilir. Erişkin dönemde hastaların bir kısmının tedaviyi bırakması, takipte oldukları merkez ile iletişimlerini kesmeleri ilerleyen dönemlerdeki takipler açısından en önemli sorunlar olarak belirlenmiştir. Özellikle erişkin dönemde kadın hastaların takipsiz kalmaları, maternal FKU açısından çok önemli bir risk faktörüdür.

Hastalara FA kısıtlı diyet tedavisi ile birlikte büyük nötral amino asitlerin (LNAA; tirozin, tiptofan, arjinin, lösin, izolösin, valin, metionin, histidin, lizin, treonin) dışarıdan verilmesi diyet tedavisinin güvenilirliğini ve etkinliğini arttıran bir tedavi yöntemi olarak ileri sürülmüştür (47). LNAA'ler ince bağırsak hücrelerinde ve kan-beyin bariyerinde fenilalanin ile ortak bir taşıyıcı protein olan LAT1 proteinini kullanır. LNAA tedavisi ile FA nin transport proteini bloke etmesi önlenerek fenilalanin düzeyinin düşürülmesi yanında olası nörotoksik etkilerinin önlenmesi hedeflenmektedir. Uzun dönemde 0.5-1 gram/kg/gün dozunda LNAA tedavisinin serum FA düzeyinde %39 oranına kadar düşüş yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca LNAA

tedavisi ile ağızdan FA yüklenmesi sonrasında kan-beyin bariyerini geçen FA miktarının azalığı saptanmıştır.

Sentetik BH4 preparatları ile tedavi (6-R-erythro-5, 6, 7 tetrahydrobiopterin) BH4 yükleme testine cevap veren hastalarda fenilalaninden kısıtlı diyet ile birlikte veya tek başına uygulanabilmektedir. Sentetik BH4 preparatı olan sapropterin dihidroklorür 2007 yılında Amerika Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onaylanmıştır. Bu tedaviyle rezidüel PAH enzim aktivitesini artırarak tüketilebilir fenilalanin miktarının yükseltilmesi hedeflenmektedir. Yapılan çalışmalarda, BH4 metabolizma bozukluğu olmayan hafif FKU vakalarının yaklaşık %60'ında, HFA ile hafif FKU vakalarında %49 ile %83 arasında değişiklik gösteren oranlarla BH4 tedavisine yanıt gözlenmektedir (48). PAH enzimi genotipi, sapropterin yanıtını öngörmek için yardımcı olarak değerlendirilse de yanıtıcı olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Enzim aktivitesinin olmadığı bilinen klasik FKU dışındaki rezidüel enzim aktivitesi olan daha hafif FKU hastalarına BH4 ile yükleme testi yapılarak sapropterine yanıtın değerlendirilmesi önerilmektedir. Önerilen sapropterin dihidroklorür tedavi dozu güncel literatürde sıklıkla 20 mg/kg/gün olarak kullanılması önerilmektedir. Tedavi ile ilişkili olarak baş ağrısı, boğaz ağrısı, nazofarenjit, kusma ve ishal gibi semptomlar hafif yan etki durumunda görülebilirken gastrit semptomları ciddi yan etki durumunda görülebilmektedir. Nörotransmitter metabolizmasının etkilendiği BH4 metabolizmasının genetik bozukluklarında fenilalaninden kısıtlı diyet yanında dışardan L-dopa ve 5-hidroksitriptofan desteği sağlanmalıdır.

Günümüzde FKU hastalığı tedavisine yönelik olarak enzim tedavi yöntemleri üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Prokaryot bir organizma *Anabaena variabilis*'ten rekombinasyonla elde edilen ve immün cevabın azaltılması için polietilen glikol ile konjuge edilen fenilalanin amonyum liyaz (PAL) enzimi, subkutan uygulamayla, diyete uyumsuz ve kan FA değeri 10mg/dl üzerinde olan bir grup erişkin FKU hastasında, Faz 3 çalışma sonucunda kullanım açısından onaylanmıştır (6). Rekombinant olarak üretilen PAL enzimi, BH4 gibi bir kofaktöre ihtiyaç duymadan kandaki fenilalanini yıkarak nörotoksik etkisinin çok düşük olduğu bir metabolit olan transsinamik olmaktadır. Oral yolla kullanılan bir tedavi seçeneği olarak, PAL enziminin

kimotripsin tarafından bağırsakta parçalanmasıyla etkinleşen bir formunun geliştirilmesini hedefleyen çalışmalar devam etmektedir. Yine güncel literatür incelendiğinde dünyada PAH genine yönelik gen ve kök hücre tedavilerine yönelik çalışmalar da yürütülmektedir.

FKU hastalığının tedavisi için PAH enziminin yerine konmasını sağlayan karaciğer transplantasyonu teorik olarak bir seçenek olsa da ağır bir girişimsel yöntem olduğundan tercih edilen bir tedavi seçeneği değildir (49).

FKU hastalarının tedavi izleminde serum FA düzeyleri bebeklik döneminde yakından izlenmelidir. Kontrol aralıkları serum fenilalanin düzeyinin optimal aralıkta tutulması halinde, yaşla birlikte genişletilebilir. Takip aralığı olarak ilk bir yıl içinde haftalık, 1-12 yaş arasında iki haftada bir ve 12 yaş sonrasında dört haftada bir kez kan FA kontrolü önerilmektedir (34). Serum FA düzeyinin 12 yaşa kadar 2-6mg/dl, 12 yaşından sonra 2-10mg/dl aralığında tutulması önerilmektedir. Serum fenilalanin düzeyinin 6mg/dl ve altında tutulduğu hastalarda zeka puanında etkilenme beklenmemekle birlikte son dönemde yapılan çalışmalarda 4mg/dl üzeri kan FA değerlerinin nörobilişsel etkilenme ve dikkat eksikliği yönünden etkilenme yapabileceği gösterilmektedir (44). Hastalarda serum fenilalanin düzeyindeki her 1.7mg/dl'lik artışla zeka puanında 1.3-3.9 arasında azalma olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (43).

2.9.MATERNAL FENİLKETONÜRİ

Maternal FKU, fenilketonüri hastası annelerin kanlarındaki yüksek fenilalanin düzeylerine bağlı olarak fetüsün etkilenmesi durumudur. İlk kez 1956 yılında Charles Dent tarafından, zihinsel yetersizliği olan FKU hastası bir kadının üç çocuğunda FKU olmamasına rağmen ağır zihinsel yetersizlik bildirilmesi üzerine, anne kanındaki yüksek FA düzeyinin yarattığı hasara bağlı anne karnında etkilenmiş olabilecekleri öne sürülmüştür. Etkilenen vakalarda zihinsel yetersizliğin yanısıra mikrosefali, intrauterin büyüme geriliği (İUBG) ve konjenital kalp hastalıklarının da görülmeye başlanmasıyla maternal FKU'nun büyüme ve kardiyak gelişimi de etkileyebilen bir teratojenik sendrom olduğu değerlendirilmiştir (50).

Fenilalaniniden kısıtlı diyet ile gebelik döneminde tedavisi düzenlenmiş ilk vaka 1968 yılında bildirilmiştir. Etkin diyet tedavisi altında olup zihinsel yetersizliği önlenen kadın hastaların erişkin dönemde ise maternal FKU açısından olası riskin azaltılmasına yardımcı olmaktadır. Yüksek serum FA düzeyinin fetüse konsepsiyon ile birlikte teratojenik olduğu öngörülerek, etkin diyet tedavisine gebelikten önce önce başlanmasının teratojen etkiden koruyacağı ancak fenilalaniniden kısıtlı diyet tedavisine konsepsiyon sonrası başlanmasıyla da yenidoğanda dramatik sonuçlar elde edilebileceği gösterilmiştir. Konsepsiyon sonrası başlanan fenilalaniniden kısıtlı diyet tedavisinde serum FA düzeyinin düşürülmesinde ciddi zorluklar yaşandığı bilinmektedir (51).

2.9.1.Klinik Bulgular

Maternal FKU sendromu olarak adlandırılan bu tabloda zekâ geriliği, dismorfik yüz bulguları, mikrosefali, gelişme geriliği, öğrenme güçlüğü ve doğumsal kalp hastalıklarının görülme sıklığı sağlıklı popülasyona göre belirgin oranda artmıştır (Tablo 3).

Tablo 2.3. Maternal FKU hastası popülasyon ile sağlıklı popülasyonda görülen bulguların yüzde oranları (52)

Maternal FKU sendromu	Hasta popülasyon	Sağlıklı popülasyon
Zekâ geriliği	%92	%5
Spontan abortus	%24	%20
Mikrosefali	%73	%4.8
İntrauterin büyüme geriliği	%40	%9.6
Doğumsal kalp hastalıkları	%12	%0.8

FKU hastalarında serum FA yüksekliği ile ilişkili olarak görülmeyen konjenital kalp hastalığı, dismorfik yüz bulguları ve intrauterin büyüme geriliğinin maternal FKU hastalarında görülmesi, serum FA değeri yüksekliğinin beyin dışında embriyonik dönemde başka dokuları da etkilediğini düşündürmüştür. Hipotez doğrultusunda kalp, aortik ark ve yüz bölgelerinin gelişiminde embriyolojik olarak öncül rol oynayan

nöral krest hücrelerinde FA yüksekliğinin migrasyon bozukluğuna yol açabileceği görüşü öne sürülmüştür. Serum FA yüksekliğinin diğer gebelik komplikasyonlarını arttırdığına yönelik ise belirgin bir kanıt bulunamamıştır (53).

Maternal FKU'da %90'dan oranda, en sık olarak mikrosefali ve zihinsel yetersizlik bulguları görülmektedir. Hasta olan bireylerde olduğu gibi, sağlıklı olan fetuslarda da yüksek fenilalanine bağlı olarak beyin miyelin metabolizmasında etkilenme ve korpus kallozum hipoplazisi görülebilmektedir. Yapılan çalışmalara göre annenin serum FA düzeyi 5.5-6 mg/dl'yi geçmediği sürece fetusda etkilenme olmayacağı kabul edilmektedir. Bu sınırdan sonraki her birimlik artış, doğacak bebeğin zekâ puanı üzerinde doğrusal olarak olumsuz etkide bulunur (54). Gebeliğin 3-16. haftaları santral sinir sistemi gelişiminde kritik olarak önemli olduğundan, annenin serum FA düzeyi takibine gebeliğin başında ve tercihen konsepsiyon öncesinden başlanması önerilmektedir (55).

Maternal yüksek serum FA düzeyinden etkilenen yenidoğanların, sağlıklı popülasyondaki yenidoğanlara göre baş çevresine ek olarak doğum boyu ve vücut ağırlığının %40 oranında daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu durumun nedeni olarak kan-beyin bariyerindeki mekanizmaya benzer şekilde, anneden fetusa geçen yüksek FA'nin diğer LNAA'ların geçişini engelleyerek büyüme süreci için gerekli protein sentezini azalttığı öne sürülmüştür. Diğer yandan sıkı FA kısıtlaması sonucu doğal protein alımının yetersizliğine bağlı olarak büyüme geriliği gelişebilmektedir, bu durumun anne serum FA düzeyi 2mg/dl altında seyrettiği durumlarda daha yüksek olasılıkla gerçekleştiği bilinmektedir.

Maternal FKU hastalarında %12-17 oranında konjenital kalp hastalıklarının görüldüğü bildirilmiştir. Sıklık sırasına göre en sık aort koarktasyonu (%20) görülürken, sonrasında Fallot tetralojisi (%17), patent ductus arteriosus (%14), hipoplastik sol kalp sendromu (%11) ve ventriküler septal defekt (VSD) (%11) görülmektedir (56).

Maternal FKU hastalarında yaklaşık %50 oranında geniş epikantus, uzun filtrum, geniş burun kökü, antevort yerleşimli burun delikleri, düşük kulak, hipoplazik/anormal kulak heliksinin eşlik ettiği dismorfik yüz bulguları görülebilir (53).

2.9.2. Maternal FKU Tedavisi

Maternal FKU sendromu, gebelik öncesinde ve tüm gebelik süresince annenin yakın takip ve etkin tedavisiyle önlenabilir bir durumdur. Bu nedenle FKU hastası kadınlara üreme çağının başlamasıyla birlikte tüm hiperfenilalaninemisi olan annelere gebelik planlanmadan önce maternal FKU sonuçları hakkında bilgi verilmesi gerekmektedir. Konsepsiyon öncesinden itibaren ve gebelik süresince serum FA düzeyi 1.7-4.2mg/dl arasında sıkı bir kontrol ile tutulmasına ek olarak ve gelişebilecek olası anomaliler açısından ayrıntılı fetal ultrasonografi (USG) ve ekokardiyografi (EKO) takibi önerilmektedir. Gebeliğin 12. haftasını geçmiş ve serum FA düzeyinin 10mg/dl üstünde olduğu durumlarda ise ağır etkilenme olasılığı çok yüksek olduğundan terminasyon önerilir (57).

Konsepsiyon öncesi başlanan yakın takip sonucunda doğan çocukların zekâ puanının ilk trimesterde takibine başlanan çocukların zekâ puanından daha yüksek olduğu saptanmıştır. İlk trimesterde etkin diyet tedavisine başlayan gebelerin diyetini devam ettirmekte başarısının, konsepsiyon öncesi diyete başlayanlara göre daha kötü olduğu saptanmıştır. Serum fenilalanin düzeyi kontrol altında olan FKU hastası gebelerin bebeklerinde konjenital kalp hastalığı oranının (%1-2) sağlıklı popülasyon ile benzer olduğu gösterilmiştir (52).

FKU hastası annelerden doğan bebeklerin doğum sonrası serum FA düzeyine bakılmalı ve maternal FKU sendromu açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca ilerleyen dönemlerde psikometrik değerlendirme yapılmalıdır.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Metabolizma ve Beslenme Ünitesi Polikliniği'nde fenilketonüri ya da hiperfenilalaninemi tanılılarıyla takipli olan ve PAH geninde mutasyon taraması yapılan toplam 422 hasta dahil edilmiştir. Mutasyon taraması yapılan hastalarda genotip-fenotip ilişkisi, tedavi planları ve serum fenilalanin düzeylerindeki değişimler ile birlikte, hastaların kognitif fonksiyonları ve mutasyonları arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlandı.

Tüm çalışmalar Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınarak (Karar No: GO 18/448-11) gerçekleştirildi.

Çalışmamızda hiperfenilalaninemi ve fenilketonüri tanısı ile takip edilen Hacettepe Üniversitesi Metabolizma Laboratuvarı'nda mutasyon analizi yapılmış hastaların, başvuru yaşı, cinsiyeti, başvurdukları bölge, klinik fenotipi, ebeveynler arasındaki akrabalık öyküsü, başvuru ve takip süresindeki serum FA düzeyleri, gelişim değerlendirmesi, aldığı tedavi ve takip sırasındaki metabolik kontrol durumları ve mutasyon sonuçları ile birlikte genotip-fenotip ilişkisi açısından değerlendirildi.

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Metabolizma ve Beslenme Ünitesi Polikliniği'nde takipli, çalışmaya dahil edilen hastaların bilgilerine retrospektif olarak hastane elektronik ve arşiv kayıt sistemindeki dosyalarından ulaşıldı.

Hastaların kan fenilalanin düzeylerinin etilendiamintetraasetik asit (EDTA) olan tüplere alınarak Hacettepe Üniversitesi Metabolizma ve Beslenme Ünitesi Laboratuvarı'nda yüksek performanslı sıvı kromatografisi (High Pressure Liquid Chromatography, HPLC) ile saptandı. Hastaların mutasyon tarama çalışması Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Metabolizma Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı. Mutasyon taramaları ve genotiplendirme için PAH (fenilalanin hidroksilaz) geninin tüm kodlayıcı ve ekzon-intron bağlantısında yer alan genomik dizileri PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) amplifikasyonu sonrası DNA dizi

analizi (Sanger metodu ile dizileme) ile incelenmiştir. DNA dizi analizi sonucunda saptanan nükleotit değişikliklerinin yol açtığı patojenik mutasyonlar tanımlanmıştır.

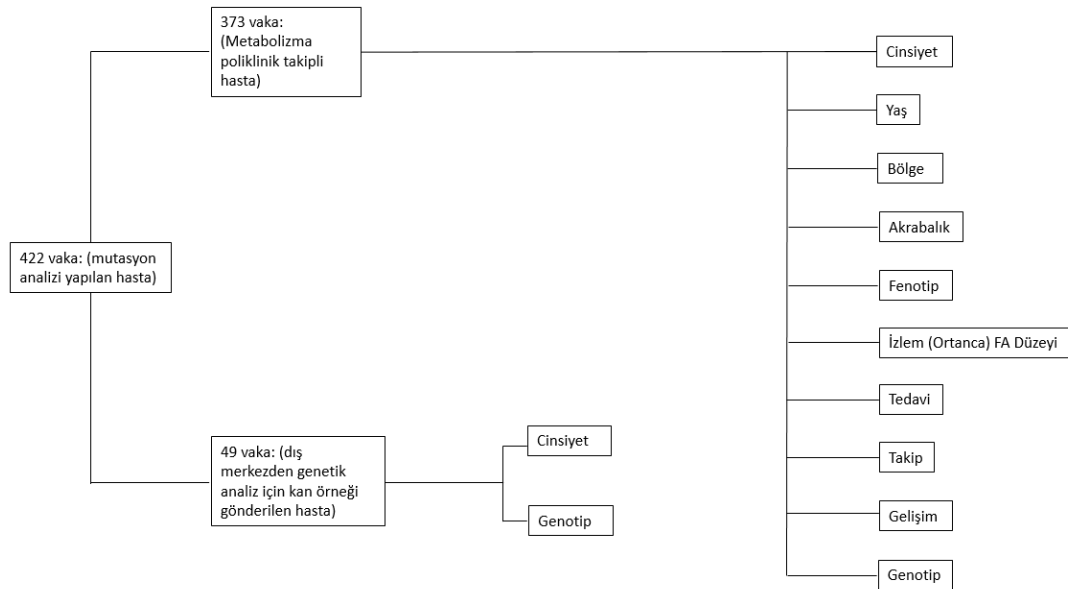
Çalışmamızda HFA tanılı hastaların poliklinik takiplerinde gelişim değerlendirmesi açısından 0-6 yaş grubundaki hasta popülasyonuna Denver Gelişimsel Tarama Testi; 6 yaşından büyük popülasyonda ise WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children – Revised/Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği Geliştirilmiş Formu) ile psikometrik değerlendirme yapılmış olduğu görüldü.

Çalışmamızda verilerin istatistiksel değerlendirmesi Hacettepe Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda IBM SPSS yazılımı kullanılarak yapıldı, izlem kan fenilalanin hesaplanması için hastaların ortanca fenilalanin değerleri kabul edildi ve verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı ve 0.05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

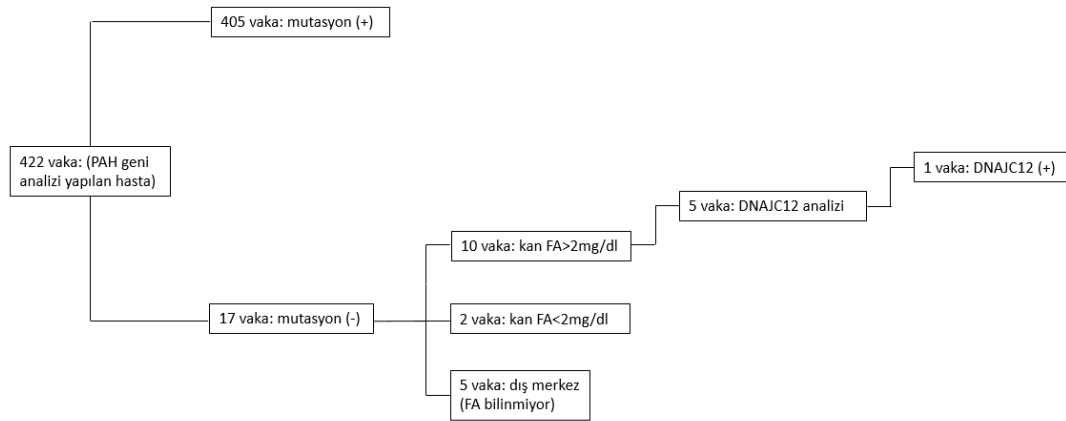
Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Çocuk Metabolizma Araştırma laboratuvarında **hiperfenilalaninemi şüphesi** ile fenilalanin hidrosilaz (*PAH*) geninde **mutasyon analizi yapılan** 422 hasta değerlendirildi. Çalışmada Metabolizma polikliniğimizde hiperfenilalaninemi tanısı alıp takipli ve mutasyonu belirlenen 373 hastanın geriye dönük dosya taraması yapılarak, demografik özellikleri, fenotip tipleri, gelişim parametreleri, tanı kan fenilalanin ve izlemdeki ortalama kan fenilalanin düzeyleri, tedavi seçenekleri, genotip sonuçları ve takip değerlendirmeleri yapıldı (Şekil 4.1). Ayrıca kan FA düzeyi 2mg/dl'nin üzerinde olup, takipli fakat PAH geninde mutasyonu saptanamayan hastalar genotip hariç diğer parametreler açısından değerlendirme kapsamına alındı.

Dışardan kan örneği gönderilen 49 vaka için sadece cinsiyet ve genotip açısından değerlendirmesi yapılmıştır.



Şekil 4.1. Poliklinik takibinde olan ve dış merkezden gönderilen hastaların sayısı ve incelenen özellikleri

Çalışmamızda hiperfenilalaninemi kriteri olarak 2mg/dl'in üstündeki değerler kabul edildi. Genetik analiz yapılan 422 hastanın 373'ü Metabolizma Bilim Dalı'nda değerlendirilen vakalar olup, geri kalan 49 vakanın sadece kan örnekleri genetik analiz için dış merkezlerden araştırma laboratuvarına gönderilmişti. Genetik analiz yapılan 422 vakanın 17'sinde PAH geninde mutasyon bulunamadı. PAH geninde mutasyon bulunamayan 17 vakanın 5 tanesi dışardan gönderilen ve kan fenilalanin (FA) düzeyi bilinmeyen vakalardı. PAH geninde mutasyon saptanmayan 2 vaka Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'na gönderilen vakalar olup bu 2 vakanın kan fenilalanin düzeyleri 2mg/dl altındaydı (1.34 ve 0.96mg/dl). İlginç olarak PAH geninde mutasyon bulunamayan 17 vakanın 10'unda kan fenilalanin düzeyleri 2.93 ile 31.2mg/dl arasından değişmekteydi. Mutasyon analizi negatif olan ve kan FA düzeyi 10 vakanın 5'inde DNAJC12 gen analizi yapıldı ve sadece bir hastada homozigot mutasyon bulundu (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Çalışmamıza alınan hastaların mutasyon ve tanı FA düzeyleri ile ilgili genel bilgi

Çalışmamızdaki bulguların istatistiksel değerlendirmesinde her parametre için vaka sayıları hastalar ile ilgili bilgilere ulaşmada değişkenlikler olması nedeniyle farklı olmuştur.

4.1. CİNSİYET

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Metabolizma Laboratuvarı'nda hiperfenilalaninemi ön tanısı ile mutasyon analizi yapılan 422 hastaların 236'sı (%55.9) kız, 186'sı (%44.1) ise erkekti (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Mutasyon analizi yapılan hastaların cinsiyete göre dağılımı.

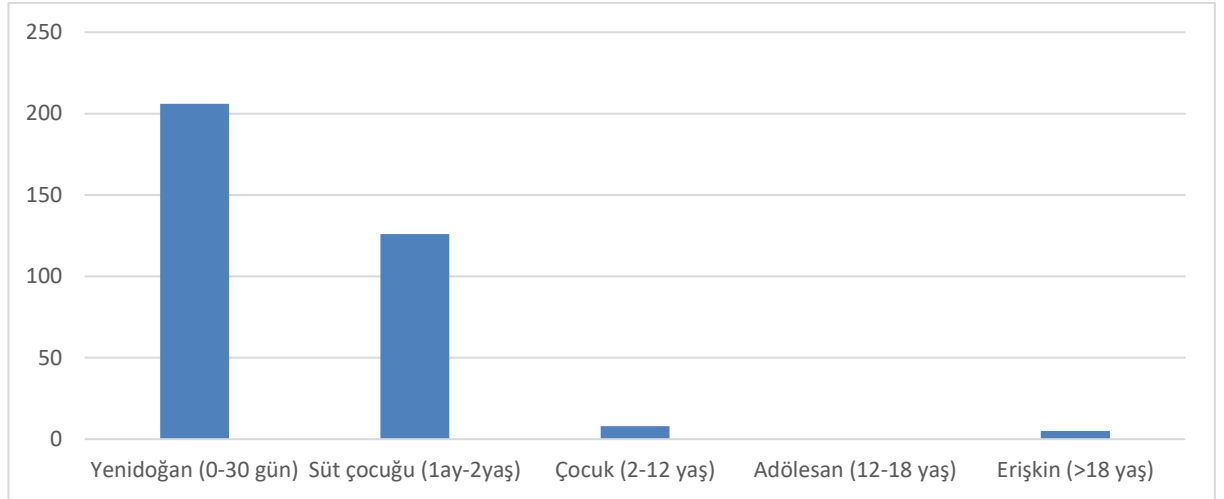
Cinsiyet	Hasta Sayısı (Yüzde %)
Kız	236 (%55.9)
Erkek	186 (%44.1)
Toplam	422 (%100)

4.2. BAŞVURU YAŞI

Çalışmamızda mutasyon analizi yapılan 422 hastanın 345'inde başvuru yaşı belirlenebildi. 345 hastanın 206'sının (%59.7) yenidoğan, 126'sının (%36.5) süt çocuğu, 8'inin (%2.3) çocukluk yaş dönemi ve 5'inin (%1.4) erişkin dönemde polikliniğe başvurdukları gözlemlendi (Tablo 4.2.). Hastalarımızın başvuru yaşlarının ortanca değeri 25 gün, güncel yaşlarının ortanca değeri ise 8 yıl 10 ay olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.2. PAH gen analizi yapılan hastaların polikliniğe başvurdukları yaş aralığının dağılımı

Başvuru Yaşı	Hasta Sayısı (Yüzde %)
Yenidoğan (0-30 gün)	206 (%59.7)
Süt çocuğu (1ay-2yaş)	126 (%36.5)
Çocuk (2-12 yaş)	8 (%2.3)
Adölesan (12-18 yaş)	0
Erişkin (>18 yaş)	5 (%1.4)
Toplam	345 (%100)



Grafik 4.1. Hastaların başvuru yaşlarına göre dağılımı

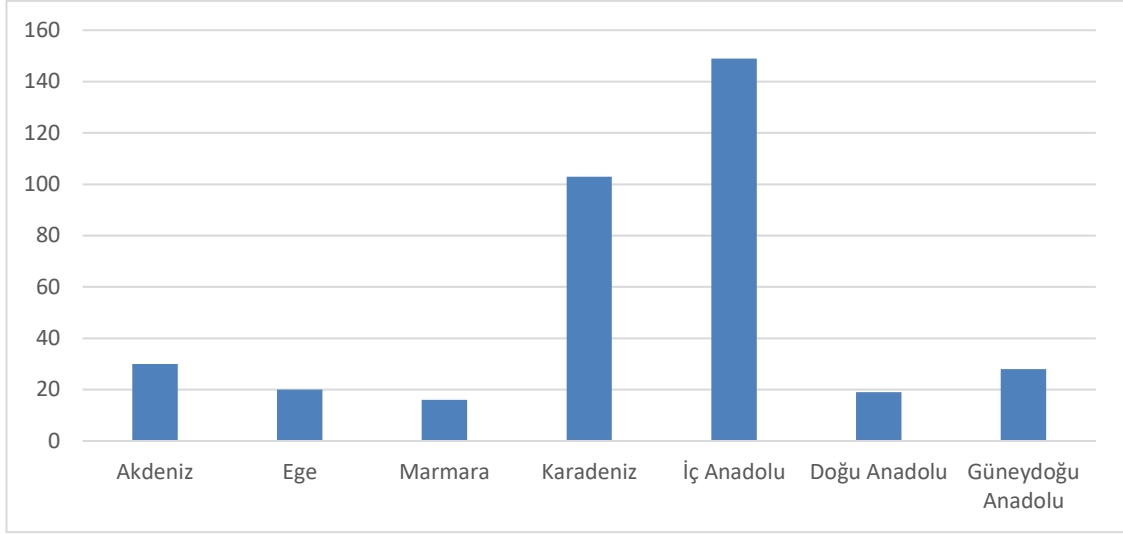
Buna göre vakalarımızın yaklaşık 1/3'ü yenidoğan döneminden sonra tanı alan vakalar olup ciddi olarak fenilketonüri komplikasyonları açısından risk grubu oluşturuyorlardı.

4.3. COĞRAFİK DAĞILIM

Hastalar kayıtlı oldukları illere göre değerlendirildiğinde kayıtlarına ulaşılabilen 365 hastadan 149'unun (%40.8) İç Anadolu Bölgesi'nden geldiği, bunu 103 hastayla (%28.2) Karadeniz, 30 hastayla (%8.2) Akdeniz, 28 hastayla (7.7) Güneydoğu, 20 hastayla (%5.5) Ege ve 19 hastayla (%5.2) Doğu Anadolu Bölgelerinin takip ettiği saptandı. Polikliniğimize gelen en az hasta sayısı ise 16 ile (%4.4) Marmara Bölgesindendi (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Hastaların doğdukları bölgelere göre dağılımı

Bölge	Hasta Sayısı (Yüzde %)
Akdeniz	30 (%8.2)
Ege	20 (%5.5)
Marmara	16 (%4.4)
Karadeniz	103 (%28.2)
İç Anadolu	149 (%40.8)
Doğu Anadolu	19 (%5.2)
Güneydoğu Anadolu	28 (%7.7)
Toplam	365 (%100)



Grafik 4.2. Hastaların başvurdukları bölgelere göre dağılımı

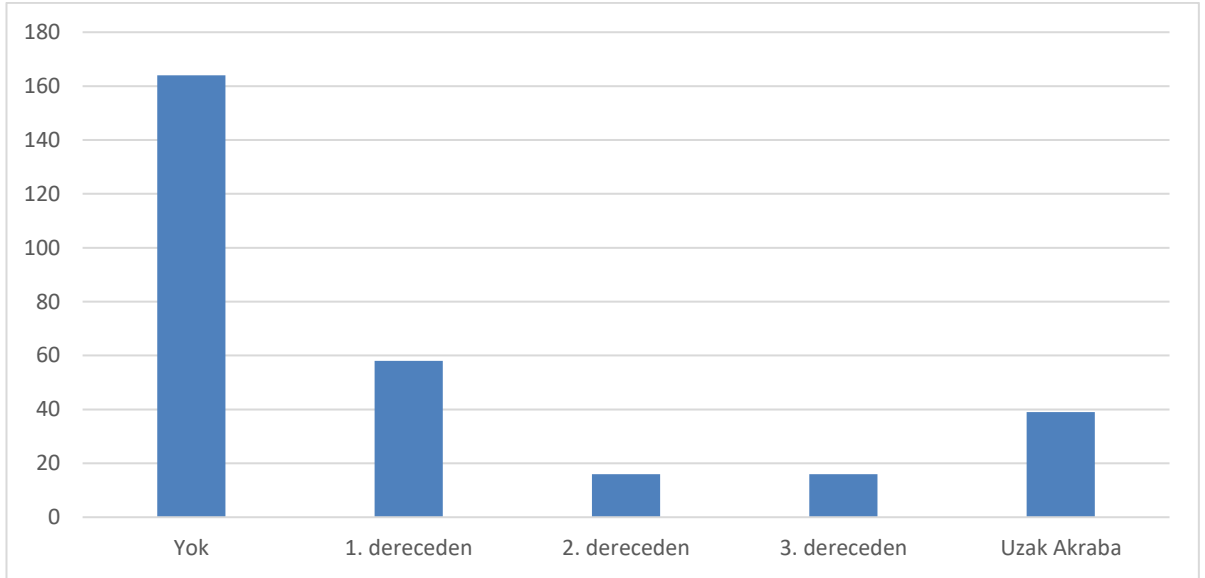
Mevcut durumda Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan yenidoğan tarama programı çerçevesinde alınan kan örnekleri Eskişehir ilinin doğusunda kalan iller için Ankara Halk Sağlığı Enstitüsü'nde, batısında kalan iller için İstanbul Halk Sağlığı Enstitüsü'nde değerlendirilmektedir. Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerine hasta yönlendirmeleri İstanbul merkezi tarafından yapılmaktadır.

4.4. AKRABALIK İLİŞKİSİ

Vakalarımızın ebeveynlerindeki akrabalık ilişkisi Tablo 5'te gösterilmiştir. Kayıtlardan akrabalık bilgisine ulaşılabilen 293 vakanın 129'unda (%44) ebeveynler arasında akrabalık bulunduğu saptandı (Tablo 4.4). 164 hastanın (%56) ise ebeveynleri arasında akrabalık ilişkisinin olmadığı saptandı.

Tablo 4.4. Hastaların ebeveynlerinin akrabalık ilişkisinin dağılımı

Akrabalık	Hasta Sayısı (Yüzde %)
Yok	164 (%56)
1. dereceden	58 (%19.8)
2. dereceden	16 (%5.5)
3. dereceden	16 (%5.5)
Uzak Akraba	39 (%13.3)
Toplam	293 (%100)



Grafik 4.3. Hastaların ebeveynlerinin akrabalık ilişkilerine göre dağılımı

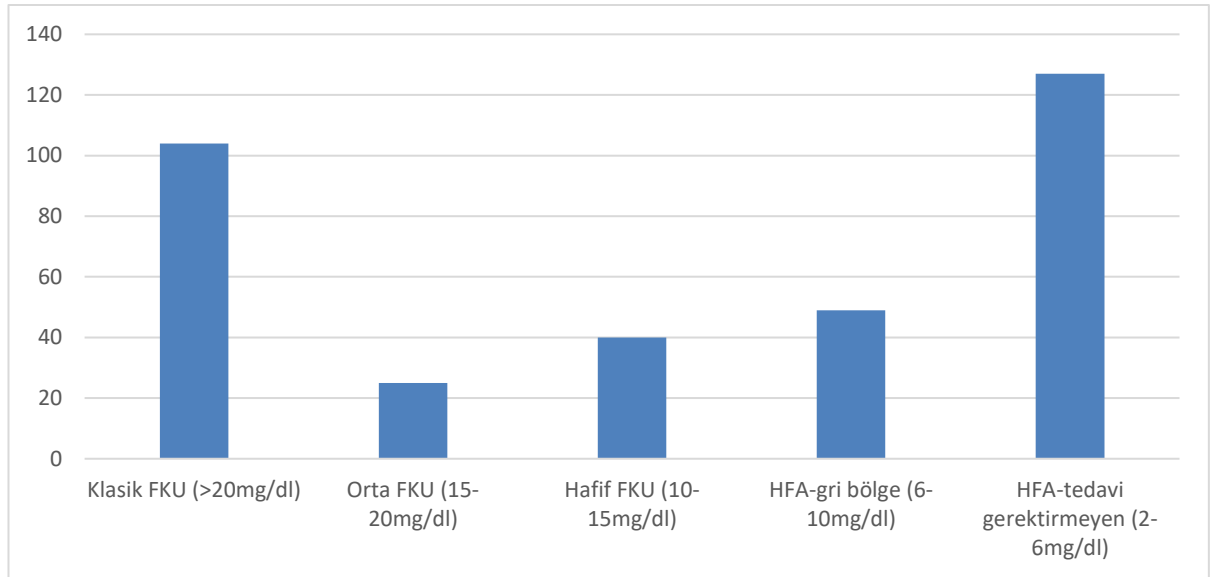
Otozomal çekinik kalıtım gösteren vakalarda 1. derece kuzen evlilikleri risk faktörü olarak alınır. 1991 yılında Dr. Ali Bülent Cengiz tarafından yapılan tez çalışmasında fenilketonüri hastalarında 1. derece kuzen evlilik oranı %52.43 olarak verilmiştir. Çalışmamızda görüldüğü gibi ülkemizde 27 yıllık süreç içinde bu oran %19.8'e inmiştir. Bu veriler otozomal çekinik kalıtım gösteren metabolik hastalıklar açısından akrabalık oranlarının sosyoekonomik gelişmeye bağlı olarak büyük değişkenliğe uğradığını göstermektedir.

4.5. FENOTİP

Hastaların fenotiplerinin belirlenmesinde tanı esnasında bulunan kan fenilalanin düzeyleri kriter olarak alınmıştır (Camp ve ark. 2014). Başvuru kan FA düzeylerine ulaşılabilen 345 hastanın en büyük grubunu 127 vaka (%36.8) ile **tedavi gerektirmeyen** HFA fenotipi oluştururken, en az fenotip 25 hasta (%7.2) ile orta derecede FKU olarak gözlendi. Klasik FKU olan hastalar 104 hastayla (%30.1) tedavi gerektirmeyen HFA ile benzer oranda bulundu (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Hastaların ilk başvurularındaki kan FA düzeylerine göre sınıflandırması

Kan FA düzeyi (mg/dl)	Hasta Sayısı (Yüzde %)
Klasik FKU (>20)	104 (%30.1)
Orta FKU (15-20)	25 (%7.2)
Hafif FKU(10-15)	40 (%11.6)
HFA-gri bölge (6-10)	49 (%14.2)
HFA-tedavi gerektirmeyen (2-6)	127 (%36.8)
Toplam	345 (%100)

**Grafik 4.4.** Hastaların fenotiplerine göre dağılımı

4.5.1. Fenotip ile Başvuru Yaşlarının Karşılaştırılması

Hastalarımızın 329'u yenidoğan (203 vaka) ve süt çocukluğu (126 vaka) döneminde başvurmuştu. Yenidoğan döneminde başvuran hastaların tümü tarama programından gönderilen vakaları oluşturuyordu. Süt çocukluğu döneminde başvuran 126 hastanın 61'i yenidoğan tarama programından yönlendirilen hastalardı. Yenidoğan döneminde başvuran 203 hastanın büyük çoğunluğu 91 vaka ile (%44.8) tedavi gerektirmeyen HFA kliniğine sahip olduğu (Kan FA <4mg/dl), bunu 48 vaka ile (%23.7) klasik formun izlediği belirlendi. Süt çocukluğu döneminde başvuran 126 hastanın en büyük gurubunu 50 vaka ile (%39.7) klasik FKU kliniğinde

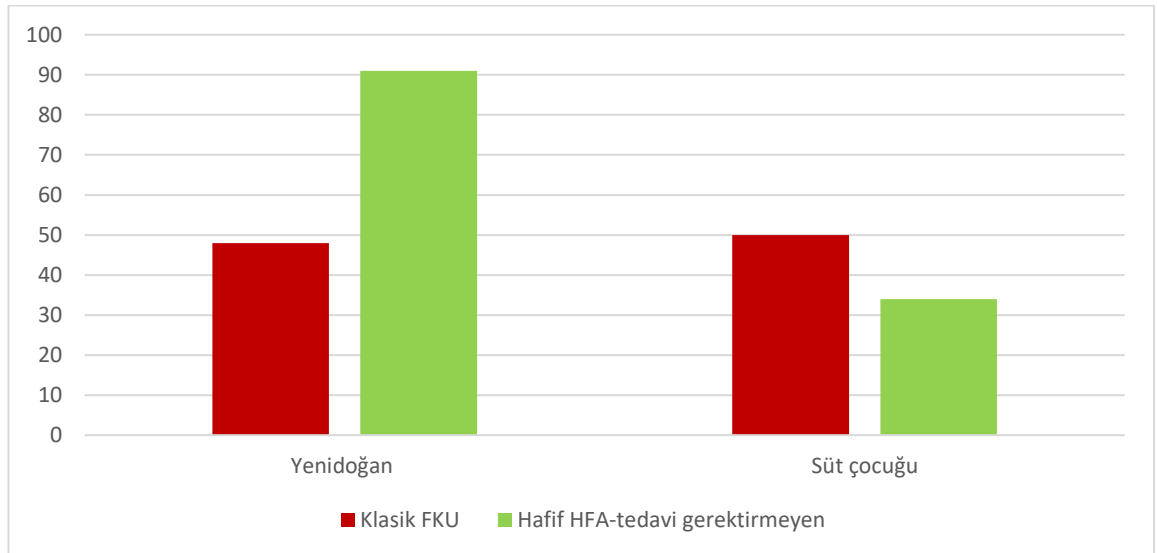
oluşturmaktaydı, bunu 34 vaka ile (%27) tedavi gerektirmeyen hafif vaka grubu izliyordu (Tablo 4.6.).

Başvuru yaşının artmasıyla birlikte başvuru sırasında bulunan kan FA düzeyinin de yükseldiği, bazı hastaların gelişim geriliği veya epilepsi şikayetleri ile başvurduğu görüldü. Erişkin popülasyondaki başvuru nedenleri bebeklerinde mikrosefali etiolojisi araştırılması (maternal fenilketonüri) veya fenilketonüri tanısı alan akrabaları olması nedeniyle fenilketonüri taraması yapılan hastalardı.

Tablo 4.6. Hastaların fenotip ile başvuru yaşları arasındaki ilişki

	Klasik FKU	Orta FKU	Hafif FKU	Hafif HFA-gri bölge	Hafif HFA-tedavi gerektirmeyen	Toplam
Yenidoğan (0-30 gün)	48 (%23.7)*	15 (%7.4)	22 (%10.8)	27 (%13.3)	91 (%44.8)*	203 (%100)
Süt çocuğu (1 ay-2 yaş)	50 (%39.7)*	8 (%6.3)	16 (%12.7)	18 (%14.3)	34 (%27)*	126 (%100)
Çocuk (2-12 yaş)	3 (%37.5)	1 (%12.5)	0	3 (%37.5)	1 (%12.5)	8 (%100)
Erişkin (>18 yaş)	0	1 (%25)	2 (%50)	1 (%25)	0	4 (%100)
Toplam	101 (%29.6)	25 (%7.3)	40 (%11.7)	49 (%14.4)	126 (%37)	341 (%100)

(* Yenidoğan ve süt çocuğu grupları aralarında karşılaştırıldığında, klasik FKU ve tedavi gerektirmeyen HFA fenotipindeki başvurularda anlamlı fark bulunmuştur $p<0.05$).



Grafik 4.5. Yenidoğan ve süt çocuğu döneminde başvuran hastaların fenotiplerinin karşılaştırılması

Başvuru yaşlarına göre yenidoğan ve süt çocuğu grupları karşılaştırıldığında ikisi arasında fenotip açısından anlamlı fark bulunmuştur. Yenidoğanlarda tedavi gerektirmeyen HFA vakaları klasik FKU'ya göre anlamlı derecede daha yüksekken, süt çocuklarında klasik FKU vakalarının tedavi gerektirmeyen HFA vakalarına göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Mevcut durumda ulusal tarama programında, alınan kan örneğinin laboratuvara ulaşma süresi 7 gün, laboratuvarında analiz süresi 2 gün, örnek alımından sonra pozitif vakalara ulaşım aralığı 15 gün ve ortalama tanı yaşı 23.9 gündür.

Toplam 175 hafif HFA tespit edilen vakaların 118'inin (%67.4) yenidoğan döneminde tespit edilmesi, tarama testlerinin ülke çapında yaygınlaşmasıyla birlikte düşük FA yüksekliği olan vakaların tarama sayesinde takibe girebilmesiyle açıklanabilir. Bunun yanında akraba evliliği sıklığının azalması ile birlikte kan FA düzeyleri daha düşük olan birleşik heterozigot genotipe sahip vakaların sayılarının artması da yenidoğan döneminde tespit edilen hafif HFA vakaların sayısının artmasında etken olabilir. .

Öte yandan süt çocuğu dönemindeki başvuran hastalarda klasik FKÜ vakaların daha fazla görülmesi tarama ile tespit edilen vakaların (126 vakanın 61'i) bir ayı geçen süreçte geç olarak metabolizma kliniklerine başvurması veya arama testinde yakalanmayan (126 vakanın 65'i) vakalar olması ile açıklanabilir. Ayrıca süt çocukluğu döneminde, bebeğin diyet örüntüsünün yenidoğana göre proteinden daha zengin olacak şekilde değişebilme olasılığı diğer bir faktör olarak düşünülebilir

4.6. ORTANCA KAN FENİLALANİN DÜZEYLERİ (KONTROL TİPLERİ)

Mutasyon çalışması yapılan 422 hastanın 367'sinin izlem sürecindeki kan FA düzeyleri değerlendirmeye alındı. Hastaların izleminde kan FA düzeylerinin en yüksek ve en düşük değerleri dışlanarak **ortanca değer** (median) hesaplandı. Hastalar ortanca kan FA düzeylerine göre **kötü kontrol (ortanca kan FA >6mg/dl)**, **iyi kontrol (ortanca kan FA düzeyi < 4mg/dl)** ve **riskli bölge (ortanca kan FA düzeyi 4-6mg/dl)** olarak sınıflandırıldı (**Tablo 4.7.**). Fenilketonüri tedavisinde izlemde ideal kan FA düzeyi 6mg/dl kabul edilirken, son yayınlarda bu düzeyin 4mg/dl'ye çekilmesi gerektiği

belirtilmiş ve 4-6 mg/dl arasında değişen kan FA düzeylerinin bilişsel fonksiyonları olumsuz etkileme açısından riskli grupta olduğu ileri sürülmüştür. Çalışmamızda daha rafine bir değerlendirme yapabilmek için ortanca değeri 4-6 mg/dl arası bölge riskli bölge kabul edilerek ayrı bir tartışma gurubu olarak ele alındı.

Kan fenilalanin düzeyine ulaşamayan 55 hastanın 49'u dış merkezlerden genetik analiz için gönderilen vakaları oluştururken geri kalan 6 vakanın hastanemizdeki izlem kayıtlarına ulaşamadı.

Tablo 4.7. Ortanca kan fenilalanin düzeylerine (kontrol tiplerine) göre hasta dağılımı

FA (mg/dl)	Hasta Sayısı (Yüzde %)
<4 (iyi kontrol)	125 (%34)
4-6 (riskli bölge)	132 (%36)
>6 (kötü kontrol)	110 (%30)
Toplam	367 (%100)

Vakalarımızın yaklaşık 1/3'ünün (110 vaka) (%30) izleminde, ortalama kan FA değeri 6mg/dl üstünde bulunarak kötü metabolik kontrolde oldukları belirlendi (Tablo 4.7.).

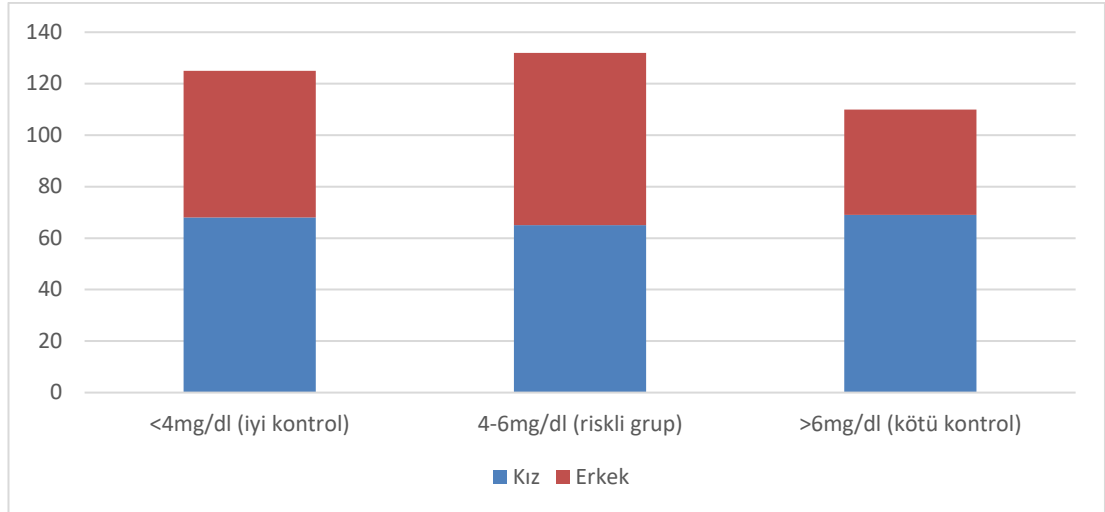
Maternal fenilketonüri açısından risk değerlendirmesi yapabilmek için ortanca kan FA düzeyleri ile hasta cinsiyetleri değerlendirildi.

Tablo 4.8. Ortanca FA değerlerinin cinsiyete göre dağılımı

	<4mg/dl	4-6mg/dl	>6mg/dl	Toplam
Kız	68 (%54.4)	65 (%49.2)*	69 (%62.7)*	202 (%55)
Erkek	57 (%45.6)	67 (%50.8)	41(%37.3)	165 (%45)
Toplam	125 (%100)	132 (%100)	110 (%100)	367 (%100)

*Maternal fenilketonüri açısından gebelik boyunca kan FA düzeylerinin 4mg/dl'nin üstünde olması risk olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda 202 kız hastanın 134'ünün (%66.3) ortanca FA düzeyleri 4mg/dl üstünde seyrettiği için maternal FKU açısından **potansiyel riskli** grup olarak değerlendirildi.

Kötü kontrolde olan (ortanca değer >6mg/dl) 110 hastanın 69'unun (%62.7) kız olduğu saptandı. Riskli bölgede (ortanca FA düzeyi 4-6mg/dl) olan hastalarda kız ve erkeklerin oranı benzer (%49.2 ve %50.8) bulundu (Tablo 4.8).



Grafik 4.6. Hastaların ortanca FA değerlerine göre ve cinsiyete göre dağılımı

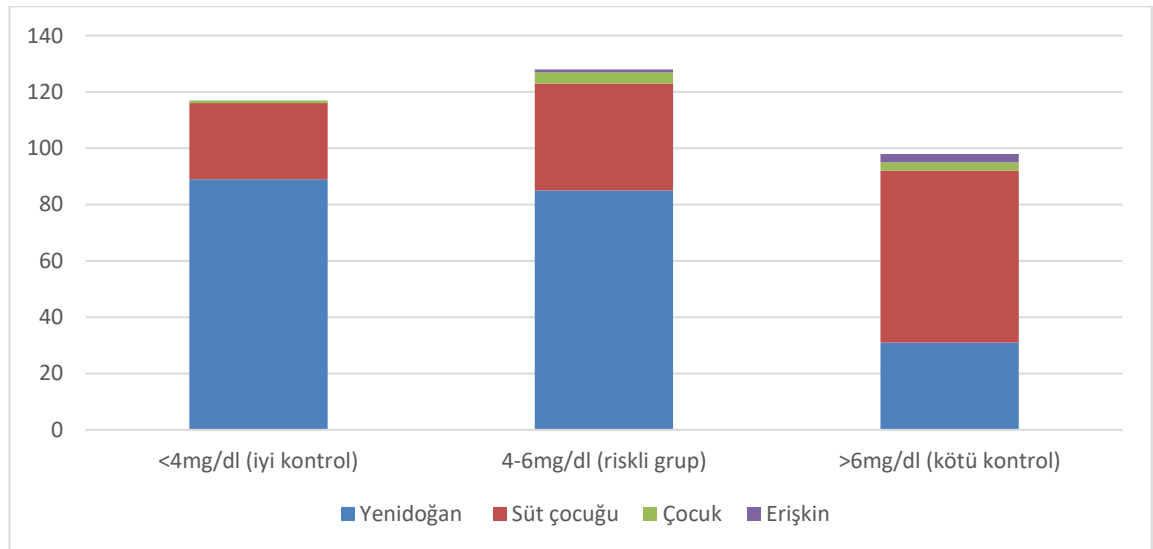
4.6.1. Ortanca Kan FA Düzeyleri ve Başvuru Yaşlarının Karşılaştırılması

Hastaların izlem sürecindeki ortanca kan FA düzeyleri ile başvuru yaşları karşılaştırıldığında, kötü kontrolde olan (ortanca FA > 6mg/dl) 98 hastanın 61'inin (%62.2) süt çocuğu döneminde başvurduğu görülmüştür (Tablo 4.9.). İyi kontrollü (ortanca FA <4mg/dl) 117 hastanın 89'unun (%76.1) ise yenidoğan döneminde başvurduğu saptanmıştır. Süt çocuğu döneminde başvuran hastaların %49'unun tarama testinden geçip 1-2 aylık dönemde başvurdukları ve grup içinde başvuru yaşının ortalama 3 ay olduğu dikkate alınır, sadece anne sütü olarak FA'den kısıtlı diyet ürünü ile beslenmeyen hastalara sonradan diyet kısıtlamasının getirilmesinin hastaların uyumlarını zorlaştırdığı düşünülebilir. Bu veriler ile erken takibe giren hastaların tedaviye daha uyumlu olduğu görülmektedir.

Tablo 4.9. Hastaların başvuru yaşları ile izlem sürecindeki ortalama kan FA düzeylerinin karşılaştırılması

Yaş	Ortalama FA Düzeyleri (mg/dl)			Toplam
	<4mg/dl	4-6mg/dl	>6mg/dl	
Yenidoğan (0-30 gün)	89 (%76.1)*	85 (%66.4)	31 (%31.6)*	205 (%59.8)
Süt çocuğu (1 ay-2 yaş)	27 (23.1)*	38 (29.7)	61 (62.2)*	126 (%36.7)
Çocuk (2-12 yaş)	1 (%0.9)	4 (%3.1)	3 (%3.1)	8 (%2.3)
Erişkin (>18 yaş)	0	1 (%0.8)	3 (%3.1)	4 (%1.2)
Toplam	117 (%100)	128 (%100)	98 (%100)	343 (%100)

(*Yenidoğan ve süt çocuğu grupları kendi aralarında incelendiğinde izlem kan FA düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur $p<0.05$).



Grafik 4.7. Hastaların başvuru yaşları ile ortalama kan FA düzeylerine göre dağılımı

Hastaların başvuru yaşları ve izlem sürecindeki ortalama kan FA düzeyleri ile takip süreleri karşılaştırıldığında, süt çocuğu döneminde başvuran hastaların bütün kontrol gruplarında, yenidoğan döneminde başvuran hastalara göre daha uzun süre takip edildiği görüldü. Buna göre her iki grupta da hastaların tedaviye uyumlarının 6-7 yıllık takipten sonra riskli gruba girmeye başladığı söylenebilir (Tablo 4.10.). Bu sonuca etken olarak tedaviye uyumsuzluk durumunda akut dönemde ailelerin hastalarında değişiklik gözlemlememesi sonucu ve hastaların okula başlamalarıyla birlikte diyetlerindeki kontrollerin azalması gösterilebilir.

Tablo 4.10. Hastaların başvuru yaşları ve izlem sürecindeki ortanca kan FA düzeyleri ile takip sürelerinin karşılaştırılması

Ortanca Kan FA (mg/dl)	Başvuru Yaşı	Takip Süresi (Yıl)
<4mg/dl (iyi kontrol)	Yenidoğan	4.58
	Süt çocuğu	7.36
4-6mg/dl (riskli grup)	Yenidoğan	6.97
	Süt çocuğu	13.65
>6mg/dl (kötü kontrol)	Yenidoğan	10.92
	Süt çocuğu	14.09

4.7. TEDAVİ TIPLERİ

Çalışmamızda 422 hastadan 314'ünün aldıkları tedavi tipleri değerlendirildi. Dış merkezlerden mutasyon analizi amacıyla gönderilen 49 hasta ile birlikte hastanemizde izlenen 59 hastanın dosyaları bulunamadığı için değerlendirme kapsamına alınmadı.

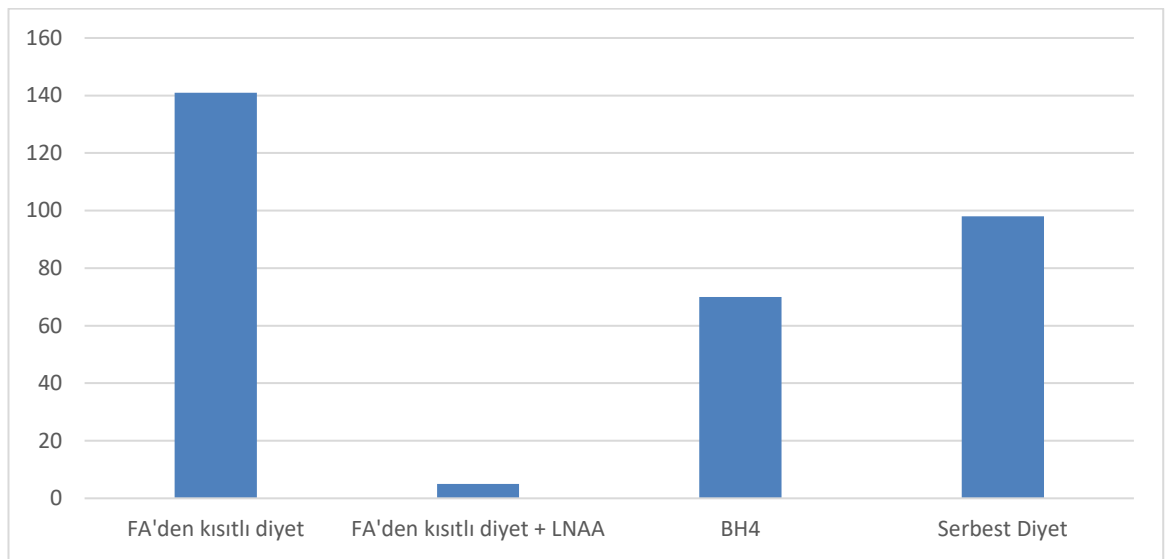
314 hastadan 141'i (%44.9) sadece FA' den kısıtlı diyet tedavisi almaktaydı. 5 vaka (%1.6) FA'den kısıtlı diyet tedavisi ile birlikte nötral aminoasit (LNAA) tedavisi alıyordu, 70 vaka (%22.3) sadece BH4 tedavisi almaktayken, 98 vaka (%31.2) baştan beri serbest diyet altında izlenmekteydi (Tablo 4.11.).

Sadece FA'den kısıtlı diyet tedavisi alan 146 hasta içinde 4 vakanın BH4 yanıtı olmasına karşın kendi istekleri ile diyet tedavisini seçtikleri, 13 vakanın başlangıçta BH4 tedavisine yanıtı olmalarına karşın direnç geliştirmeleri nedeniyle ortalama 1.5-2 yaş arasında FA'den kısıtlı diyete geçtikleri belirlendi.

Tablo 4.11. Hastaların aldıkları tedavilere göre dağılımı

Tedavi	Hasta Sayısı (Yüzde %)
Diyet	141 (%44.9)*
Diyet + LNAA	5 (%1.6)
BH4	70 (%22.3)
Serbest	98 (%31.2)
Toplam	314 (%100)

*141 vakanın 124'u baştan beri diyet tedavisi altındayken, 4 vaka BH4 yanıtı olduğu halde baştan beri diyet tedavisini tercih etti, 13 vaka başlangıçta BH4 yanıtı olarak BH4 tedavisi ile izlenirken daha sonra BH4 tedavisine direnç geliştirmesi nedeniyle diyet tedavisine dönen hastalardan oluşmaktadır.

**Grafik 4.8.** Hastaların aldıkları tedavi tiplerine göre dağılımı

4.7.1. Tedavi Tipleri ile Ortanca Kan FA Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tedavi tipleri belli olan 314 hastanın 311'inde ortanca kan FA düzeyleri hesaplandı (Tablo 4.12.).

FA'den kısıtlı diyet tedavisi altında olan (sadece FA'den kısıtlı diyet ve/veya LNNA tedavisi) 144 hastanın yarısının (71 vaka) (%49.3) kötü kontrol grubunda olduğu görüldü (ortanca >6mg/dl). FA'den kısıtlı diyet alanların 33'ü (%22.9) iyi kontrol gurubunda (ortanca FA <4mg/dl) iken 40 hastanın (%27.8) riskli grupta (ortanca FA 4-6mg/dl) olduğu belirlendi. Buna göre kötü kontrol ve riskli grup birlikte

değerlendirildiğinde (toplam %77.1) FA'den kısıtlı diyet tedavisinin hastalarımızda başarı ile uygulanamadığı görüldü.

BH4 tedavisi alan 70 hastanın 7'sinde (%10) kötü kontrol grubunda, 19 vakanın (%27.1) iyi kontrol grubunda ve 44 vakanın (%62.9) riskli grupta olduğu belirlendi.

Buna göre BH4 tedavisinin diyet tedavisine göre kötü kontrol grubu açısından çok daha iyi durumda olduğu (%10 karşılık %49.3), buna karşılık BH4 tedavisi alanlarda riskli grubun %62.9 ile diyet tedavisine göre (%27.8) çok daha fazla oranda olduğu tespit edildi. Bu durumda BH4 tedavisi alan hastalarda kötü kontrol ve riskli grup birlikte değerlendirildiğinde (%72.9) hastaların büyük bir kısmının başarısız olduğu ve bu hastaların çoğunun serbest diyet aldığı düşünülecek olursa maternal fenilketonüri açısından FA den kısıtlı diyet alanlara göre çok daha büyük bir potansiyel risk taşıdığı görülmektedir.

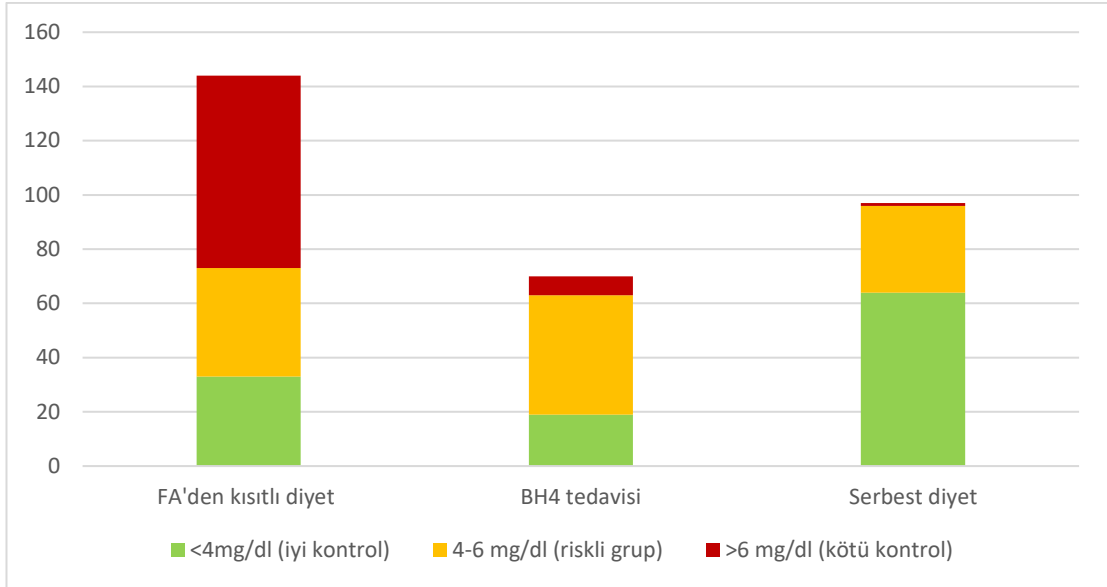
Serbest diyet alan 97 vakanın sadece biri dışında diğerleri iyi kontrol ya da riskli gruptaydı. Bu vaka serisinin %66'sının iyi kontrol, %33'nin riskli grupta olduğu belirlendi. Sadece bir vaka kötü kontrol grubundaydı (c.782G>A/c.898G>T) (p.Arg261Gln/p.Ala300Ser). Serbest diyet alanların yaklaşık 1/3 nün (%33) riskli grupta olduğu düşünülürse, bu vakaların maternal fenilketonüri açısından risk altında oldukları göz önünde bulundurulmalıdır. Özetle santral sinir sisteminin etkilenme riski açısından kontrol gruplarına göre risk sıralaması aşağıdaki gibi özetlendi.

Maternal fenilketonüri açısından BH4 kullanan veya serbest proteinli diyet ile takip edilen kız hastaların konsepsiyon öncesi ve gebelik süresince kan FA düzeyinin 4mg/dl altına düşürülebilmesi için FA'den kısıtlı diyet açısından değerlendirilmesi gerektiği görülmektedir.

Tablo 4.12. Hastaların aldıkları tedavi sürecinde kan FA düzeylerinin karşılaştırılması

Tedavi Tipi	Ortanca FA Düzeyleri			Toplam
	<4mg/dl	4-6 mg/dl	>6 mg/dl	
Diyet	33 (%22.9)	40 (%27.8)	71 (%49.3)*	144 (%100)
BH4 tedavisi	19 (%27.1)	44 (%62.9)*	7 (%10)	70 (%100)
Serbest diyet	64 (%66)*	32 (%33)*	1 (%1)	97 (%100)
Toplam	116 (%37.3)	116 (%37.3)	79 (%25.4)	311 (%100)

(*Tedavi gruplarının kendi içinde anlamlı bulunan kan FA düzey aralıkları p<0.05).



Grafik 4.9. Hastaların aldıkları tedavi tiplerine göre ortanca kan FA düzeylerinin dağılımı

Çalışmada BH4 yükleme testi ile 87 vakada BH4 yanıtı görülmüştür. Bu vakalardan 4'ü tedaviye FA'den kısıtlı diyet ile devam etmek istediğini belirtmiş, geri kalan 83 vaka BH4 tedavisi altına alınmıştır. Bu 83 vakanın 13'ünde (%15.7) 1.5-2 yaşlarında BH4 tedavisine direnç geliştiği için hastalarda FA'den kısıtlı diyet tedavisine geçilmiştir. BH4 tedavisine direnç geliştiren 13 vakalık grubun çok dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bir yaşını aşan ve normal diyet örüntüsü ile beslenen, normal gıdaları test eden hastaların tedaviye uyumları bu yaştan sonra son derece güç olmaktadır. Nitekim bizim 13 vakalık sonradan BH4 dirençli vaka serimiz ele alındığında 10 hastada (%76.9) ortanca kan FA değerleri 6mg/dl üstünde seyretmiştir (kötü kontrol), geri kalan 3 vakada ise ortanca kan FA düzeyleri riskli grup içine girmektedir (4-6mg/dl). Son yıllarda tedavide ideal kan FA düzeyinin <4mg/dl altında olması gerektiği göz önüne alındığında, bu hastaların gerek santral sinir sisteminin etkilenmesi gerekse maternal fenilketonüri açısından tamamının büyük risk altında oldukları görülmektedir. Bu nedenle BH4 tedavisine başlanmadan önce vakaların %15 den fazlasında direnç geliştirebileceği bunun daha sonra tedaviye uyum açısından büyük risk taşıdığı aileye anlatılmalıdır. BH4 direnç geliştiren vakaların genotipleri ile öngörüle bulunmak şu an için mümkün değildir bu nedenle, biz BH4'e

yanıt veren vakaların 2 yaşına kadar FA den kısıtlı diyet ile izlenmesi 2 yaşından sonra tekrar yüklenme yapılarak yanıt vermesi durumunda hastanın tedavi seçeneğinde BH4 tedavinin değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Özel eğitim alan hastaların ortanca kan FA düzeyleri değerlendirildiğinde, vakaların %56.4 ünün kötü kontrol içinde olduğu, %35.9 unun ise riskli grupta olduğu görülmüştür (Tablo 4.13). Bu veriler nörobilişsel etkilenmenin kan FA düzeyi ile doğrudan etkili olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.13. Özel eğitim alan hastaların ortanca kan FA düzeyleri

	<4mg/dl (iyi kontrol)	4-6mg/dl (riskli grup)	>6mg/dl (kötü kontrol)	Toplam
Özel Eğitim	3 (%7.7)	14 (%35.9)	22 (%56.4)	39 (%100)

Sonuç olarak bu veriler göz önüne alındığında hastaların genel şekli fark etmeksizin tedaviye uyumlarının kötü olduğu görülmektedir.

4.8. TAKİP DURUMLARI

Hastaların hastane takip durumları incelendiğinde, mutasyon taraması yapılmış 422 hastanın 373'ünün metabolizma polikliniği takibinde olduğu, 49 vakanın ise dış merkezler tarafından genetik çalışma için kan örneği gönderilmiş vakalardı (Tablo 4.14.). 373 vakanın yaklaşık 1/3'ün (101 vaka) (%27.1) ilerleyen dönemde takipleri bıraktığı tespit edildi.

Tablo 4.14. Poliklinik takibine giren hastaların hastane takiplerinin değerlendirilmesi

Cinsiyet	Takipte	Takip dışı
Kız	148 (%54.4)	58 (%57.4)
Erkek	124 (%45.6)	43 (%42.6)
Toplam	272 (%100)	101 (%100)

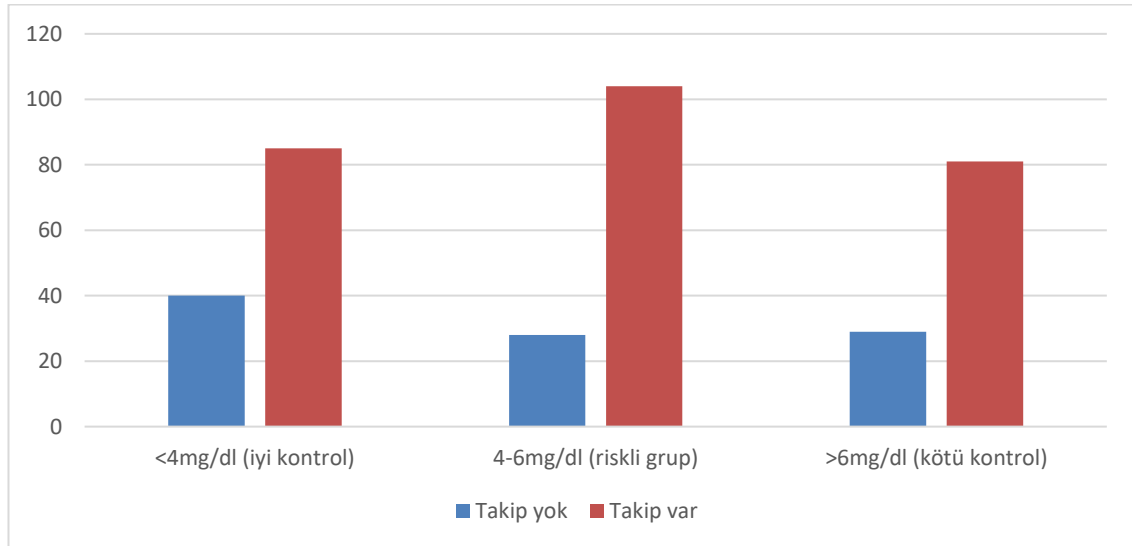
Takibi bırakan 58 vakanın kız olduğu göz önüne alındığında bu vakalar kontrolsüz kalmaları durumunda maternal FKU açısından potansiyel risk grubunu oluşturmaktadır. Hasta notlarından öğrenilebildiği kadarıyla bu hastaların bir kısmı yaşadıkları şehirlere daha yakın başka bir merkezde takibe girmek istediklerini

belirtmiştir, ancak çoğunluğunda takibe gelmeme nedenlerine dair bir bilginin kayıtlarımızda olmadığı belirlendi.

Hastaların güncel takip durumları ve kontrol tipleri (ortanca kan FA değerleri) karşılaştırıldığında takipten çıkmış 97 hastanın 29'unun (%29.9) kötü kontrol grupta olduğu, 28 hastanın (%21.2) ise riskli grupta olduğu görüldü (Tablo 4.15). İlginç olarak takipten çıkanların yaklaşık 2/3 ünü iyi kontrol (ortanca FA <4mg/dl) ve riskli grupta olan (ortanca FA düzeyi 4-6mg/dl) vakalar oluşturmaktaydı. Ayrıca Kan FA değeri 4mg/dl üstünde seyreden ve takibi bırakmış ve ulaşılamayandan 57 hastanın kız oldukları göz önünde bulunduğu bu vakaların maternal fenilketonüri açısından büyük risk altında oldukları görülmektedir.

Tablo 4.15. Hastaların güncel takip durumları ve ortanca FA düzeyleri

	<4mg/dl	4-6mg/dl	>6mg/dl	Toplam
Takip yok	40 (%41.2)	28 (%28.9)	29 (%29.9)	97 (%100)
Takip var	85 (%31.5)	104 (%38.5)	81 (%30)	270 (%100)
Toplam	125 (%34)	132 (%36)	110 (%30)	367 (%100)



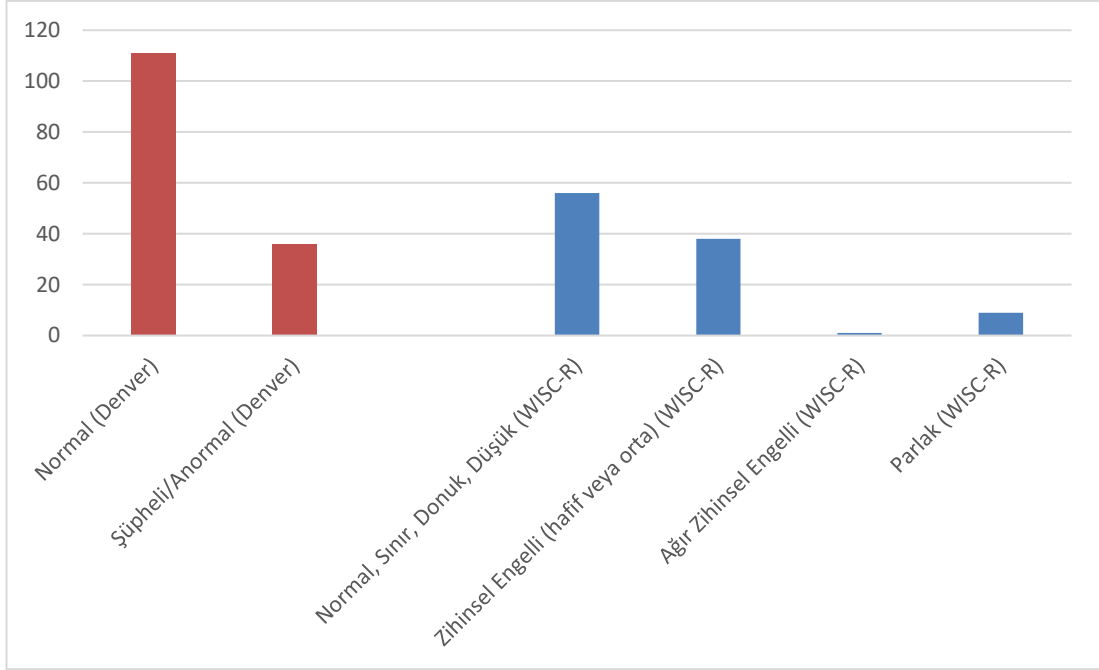
Grafik 4.10. Hastaların takip durumlarına göre ortanca kan FA düzeylerinin dağılımı

4.9. GELİŞİM (DENVER) VE PSİKOMETRİK DEĞERLENDİRME (WISC-R)

Mutasyon taraması yapılmış 422 hastanın sadece 251 vakanın gelişimsel ve psikometrik değerlendirme sonuçlarına ulaşılabildi. Denver testi 6 yaş altı, WISC-R testi ile 6 yaş üstü hastalara yapılmıştı. Denver gelişim testi yapılan 147 hastanın 111'inin (%75.5) normal, 36'sının (%24.5) şüpheli/anormal olarak değerlendirildiği belirlendi (Tablo 4.16.). WISC-R testi yapılan 104 hastanın 56'sının (%53.8) normal/sınır-normal aralığında, 39'unun (%37.5) zihinsel engelli (1'i ağır olmak üzere geri kalanı hafif veya orta düzey) ve 9'unun (%8.7) parlak zeka olarak değerlendirildiği belirlendi. Vakaların gelişim değerlendirmesinde yaş büyüdükçe gelişim parametrelerinin bozulduğu tespit edildi.

Tablo 4.16. Hastaların gelişimsel ve psikometrik değerlendirmeleri

Gelişim Testi	Sonuç	
DENVER (<6 yaş)	Normal	111 (%75.5)
	Şüpheli/Anormal	36 (%24.5)
	Toplam	147 (%100)
Psikometrik Değerlendirme	Sonuç	
WISC-R (>6 yaş)	Normal, Sınır, Donuk veya Düşük	56 (%53.8)
	Zihinsel Engelli (hafif veya orta)	38(%36.5)
	Ağır Zihinsel Engelli	1 (%1)
	Parlak	9 (%8.7)
	Toplam	104 (%100)



Grafik 4.11. Hastaların gelişim testi ve psikometrik değerlendirmelerine göre dağılımı

4.9.1. Denver/WISC-R Test Sonuçları ile Kontrol Tiplerinin (Ortanca Kan FA Düzeyleri) Karşılaştırılması

Bu kapsamda 251 hasta değerlendirme kapsamına alındı.

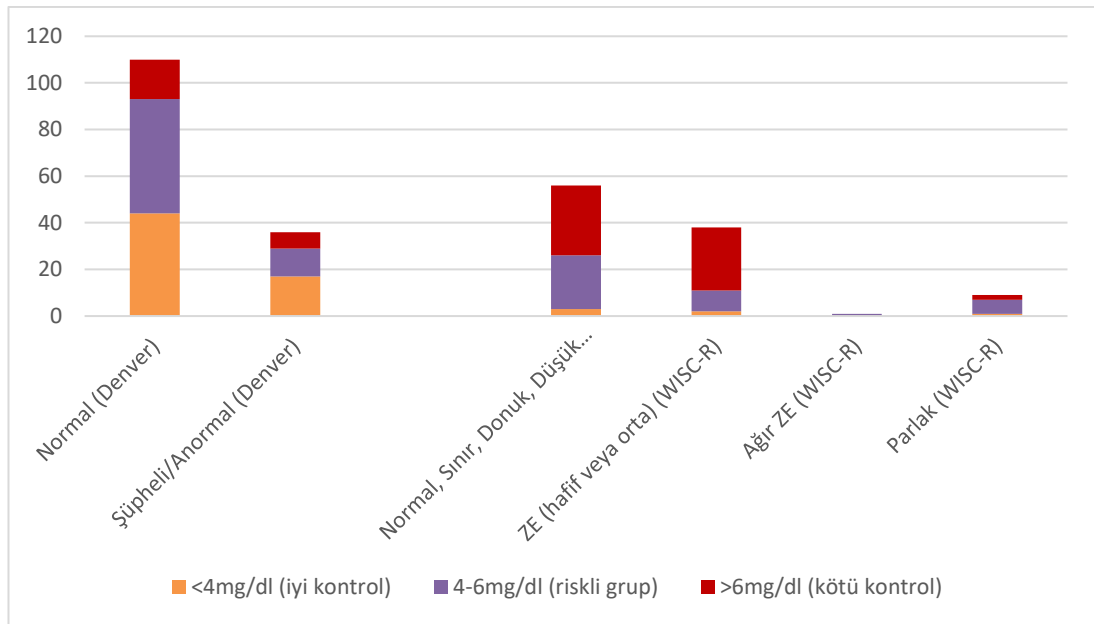
İyi kontrol (ortanca FA <4mg/dl), riskli bölge (ortanca 4-6mg/dl) ve kötü kontrol grubunda olan hastaların (ortanca FA >6mg/dl) Denver testi sırası ile %72.1, %80.3 ve %70.8 ile birbirlerine yakın oranlarda normal olarak bulundu. Bu bulgu Denver gelişim testinin takip açısından duyarlı olmadığını gösterdi (Tablo 4.17.).

İyi kontrol, riskli bölge ve kötü kontrol grubunda olan hastaların WISC-R testi sırası ile % 50, %58,9 ve %50.8 ile normal/sınır düzey olarak belirlendi.

Bu verilere göre hastaların bir kısmının ortanca kan FA düzeyi yüksek olmasına karşın (kötü kontrol ve riskli grup) normal gelişim gösterdiği bulunmuştur. Bu sonuç santral sinir sisteminin gelişiminin bireysel varyasyonların rol oynayabileceği çok faktörlü bir gelişim süreci olduğu düşündürmektedir.

Tablo 4.17. Hastaların gelişimsel ve psikometrik değerlendirilmeleri ile ortanca kan FA düzeylerinin karşılaştırılması.

Gelişim (Denver)	Ortanca FA Düzeyleri			Toplam
	<4mg/dl (iyi kontrol)	4-6mg/dl (riskli grup)	>6mg/dl (kötü kontrol)	
Normal	44 (%72.1)	49 (%80.3)	17 (%70.8)	110 (%75.3)
Şüpheli/Anormal	17 (%27.9)	12 (%19.7)	7 (%29.2)	36 (%24.7)
Toplam	61 (%100)	61 (%100)	24 (%100)	146 (%100)
Psikometrik (WISC-R)				
Normal, Sınır, Donuk, Düşük	3 (%50)	23 (%58.9)	30 (%50.8)	56 (%53.8)
ZE (hafif veya orta)	2 (%33.3)	9 (%23.1)	27 (%45.8)	38 (%36.5)
Ağır ZE	0	1 (%2.6)	0	1 (%1)
Parlak	1 (%16.7)	6 (%15.4)	2 (%3.4)	9 (%8.7)
Toplam	6 (%100)	39 (%100)	59 (%100)	104 (%100)



Grafik 4.12. Hastaların gelişimsel ve psikometrik değerlendirmeleri ile ortanca kan FA düzeylerinin dağılımı

Denver testi yapılanlar içinde kontrol tipleri açısından normal ile şüpheli/anormal olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı, öte yandan WISC-R testi olanlar da aynı şekilde kontrol tiplerine göre normal (sınır, donuk veya düşük ile parlak) ve zihinsel engelli (hafif, orta, ağır) olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir fark bulunmadı ($p>0.05$), fakat WISC-R testi anormal bulunan 39 vakanın 27'si (%69.2) kötü kontrol gurubundaydı. Bu veri WISC-R testi bozuk olanlar içinde kontrol guruplarını (iyi, riskli ve kötü kontrol) ayırt etmede WISC-R testi normal gelen hastalar içinde kontrol guruplarını ayırt etmede daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte vaka sayılarının az olması yanında WISC-R testi olan vakaların daha çok çok etkilenmiş vakalardan seçilmiş olması bu sonuca etki edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Hipotetik olarak büyüme değerlendirmesinde olduğu gibi hastaların gelişim süreçlerinin, periyodik olarak değerlendirilmesinin (Denver testi), anlık değerlendirmeden (WISC-R testi) çok daha informatif olması beklenir. Buna karşın çalışmamızda hastaların periyodik değerlendirmesinde Denver testinin tüm kontrol guruplarında (kötü kontrol, riskli grup ve iyi kontrol) aynı oranda bulunması bu testin fenilalaninin santral sinir sistemine olan toksik etkisini değerlendirmede ayırt edici gücünün olmadığını göstermektedir. Öte yandan hastalarımızda anlık olarak bir kez yapılan WISC-R testi de kontrol tipleri arasında aynı oranda bulundu. Bununla birlikte santral sinir sistemi miyelinizasyonunun 6 yaşına kadar büyük oranda tamamlandığı gözönünde bulundurularak WISC-R testinin geçmiş 6 yıllık sürecin sonucunu değerlendirdiği ve hastalarımızda bir kez bakılması nedeniyle, WISC-R sonuçlarının ortanca FA düzeyinden göreceli olarak bağımsız değerlendirilmesi gerekir. Bu nedenle WISC-R testinin Denver testi gibi 3 kontrol gurubunda da aynı çıkması WISC-R testinin Denver gibi güvenilirliğini sorgulama açısından yeterli olmayabilir. Yapılan çalışmalarda ortanca FA düzeyi ile WISC-R testi arasında ters korelasyon olduğu bildirilmiş ve kan FA düzeyinde her 1.7mg/dl'lik artışın WISC-R testinde 1.3-3.9 zeka puanı düşürdüğü rapor edilmiştir. Bizim hastalarımızda WISC-R testi bir kez ve zeka düzeyleri rakamsal olarak değil kategorik olarak değerlendirilmişti. Bu nedenle ortanca FA düzeyi ve WISC-R sonuçları arasındaki ilişkiyi literatürdeki gibi belli bir süreç periyodu baz alarak yorumlayamıyoruz. Diğer bir anlatımla WISC-R sonuçlarımızın Denver gibi kontrol guruplarının kendi aralarında benzer çıkması sonuçlarımızın rakamsal yerine kategorik olarak değerlendirmemize ve dolayısı ile rafine bir karşılaştırma yapamamamıza bağlı olabilir. Ek olarak miyelinizasyonun 6

yaşına kadar tamamlanması nedeniyle 6 yaşından sonra olabilecek ortanca FA düzeylerindeki çok belirgin olmayan dalgalanmaların WISC-R testi ile rakamsal yerine kategorik olarak değerlendirilmesi bu sonucu yaratabilir. Sonuç olarak 6 yaşın altında gelişim sürecinin değerlendirilmesinde Denver testinin yeterli olmadığı ve 6 yaş altında daha rafine testlerin uygulanması gerektiğini düşünüyoruz. Öte yandan 6 yaş üstünde WISC-R testinin hastanın anlık psikometrik değerlendirmesi için yeterli olduğunu, fakat izlemde daha sık periyotlarda tekrarlanarak hastanın ortanca FA düzeyinin WISC-R testi üzerine etkisinin daha sağlıklı değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

4.9.2. Denver/WISC-R Test Sonuçları ile Fenotip İlişkisi

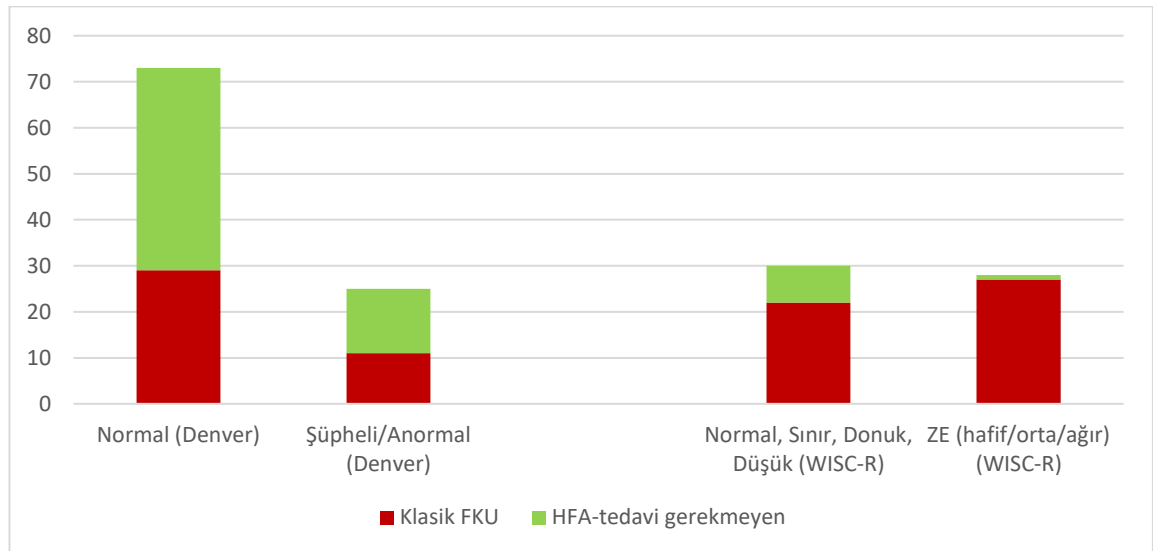
Denver testi (<6yaş) yapılan 147 vakanın 111'inde (%75.5) Denver testi normal bulundu. Normal bulunan vakaların %26.1'i klasik FKU, %39.6'sı, tedavi gerektirmeyen fenotipti (Tablo 4.18). Denver testi şüpheli/anormal bulunan 36 vakanın %30.6'sı klasik FKU, %38.9'u tedavi gerektirmeyen HFA hastalardı. Denver testinin normal ve şüpheli/anormal bulunan vakalardaki klasik ve tedavi gerektirmeyen HFA gruplarının kendi içlerinde benzer oranda bulunması Denver testinin hiperfenilalanineminin toksik etkisine bağlı etkilenmeyi değerlendirmede yeterli olmadığını göstermiştir.

WISC-R testi (>6yaş) yapılan 104 vakanın 39'unda (%37.5) test sonucu zihinsel olarak etkilenmiş (hafif, orta veya ağır) olarak bulundu. WISC-R testi ile zihinsel etkilenmiş 39 vakanın 27'si (%69.2) klasik FKU iken %2.6'sının ise tedavi gerektirmeyen grup olduğu görülmektedir. Bu sonuç WISC-R testinin daha duyarlı bir olduğu göstermektedir.

Tablo 4.18. Hastaların gelişimsel ve psikometrik değerlendirmeleri ile fenotiplerinin karşılaştırılması

	Denver testi		WISC-R testi			
	Normal	Şüpheli/ Anormal	Normal, Sınır, Donuk, Düşük	ZE (hafif/orta)	Ağır ZE	Parlak
Klasik FKU	29 (%26.1)	11 (%30.6)	22 (%39.3)	26 (%68.4)*	1 (%100)	2 (%22.2)
Orta FKU	10 (%9)	3 (%8.3)	9 (%16.1)	2 (%5.3)	0	0
Hafif FKU	13 (%11.7)	1 (%2.8)	11 (%19.6)	5 (%13.2)	0	2 (%22.2)
Hafif HFA	15 (%13.5)	7 (%19.4)	6 (%10.7)	4 (%10.5)	0	4 (%44.4)
HFA-tedavi gerekmeyen	44 (%39.6)	14 (%38.9)	8 (%14.3)	1 (%2.6)	0	1 (%11.1)
Toplam	111 (%100)	36 (%100)	56 (%100)	38 (%100)	1 (%100)	9 (%100)

*Fenotipler ile WISC-R sonuçları arasında normal (sınır, donuk veya düşük ile parlak) ve mental retarde (hafif, orta, ağır) olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklar bulunmuştur $p<0.05$



Grafik 4.13.-Hastaların gelişimsel (Denver) ve psikometrik değerlendirilmeleri (WISC-R) ile klasik FKU ve tedavi gerektirmeyen HFA fenotipleri açısından dağılımı

4.9.3. Denver/WISC-R Test Sonuçları ile Başvuru Yaşlarının Karşılaştırılması

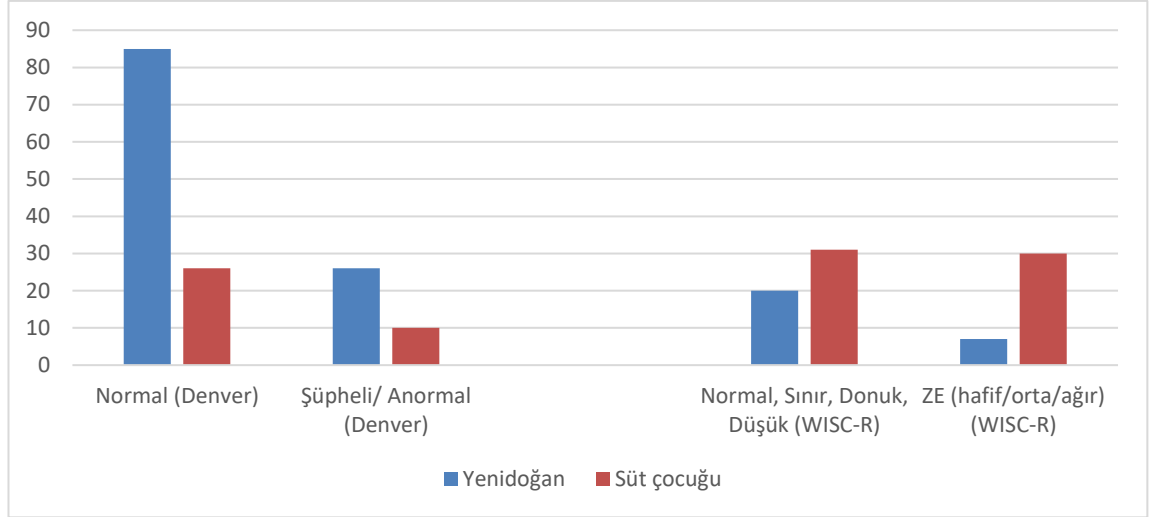
Denver testi yapılan 147 hastanın tümü 2 yaş altında polikliniğimize başvurmuştu. Bu grupta Denver testi normal bulunan vakalar ile anormal/şüpheli bulunan vakaların oranı benzer bulunmuştur (%76.6 ve 72.2). Öte yandan 2 yaş

altında başvuran ve 6 yaş üstünde WISC-R testi yapılan 65 hastanın 60'ının (%92.3) normal ya da parlak düzeyde olduğu görülmüştür (Tablo 4.19.). WISC-R testi yapılan sadece 7 vakamız 2 yaş üstünde polikliniğimize başvurmuştu. Bu vakanın 5'inde WISC-R testi normal bulunurken 2'sinde anormal bulundu. İstatistiki bir karşılaştırma yapmak için 2 yaş üstü vaka sayımız az olmakla birlikte WISC-R testinin hastaların başvuru yaşlarına göre etkilenme durumlarını değerlendirmede daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Buna karşın Denver testinin **başvuru yaşlarına** göre de duyarlı bir test olmadığını, buna karşın WISC-R testinin ise daha duyarlı olduğunu göstermiştir.

Tablo 4.19. Hastaların gelişimsel (Denver) ve psikometrik değerlendirmeleri (WISC-R) ile başvuru yaşlarının karşılaştırılması

	Denver testi		WISC-R testi			
	Normal	Şüpheli/ Anormal	Normal, Sınır, Donuk, Düşük	ZE (hafif/orta)	Ağır ZE	Parlak
Yenidoğan (0-30 gün)	85 (%76.6)	26 (%72.2)	20 (%35.7)*	7 (%18.4)	0	5 (%55.6)
Süt çocuğu (1 ay-2 yaş)	26 (%23.4)	10 (%27.8)	31 (%55.4)	29 (%76.3)*	1 (%100)	4 (%44.4)
Çocuk (2-12 yaş)	0	0	3 (%5.4)	2 (%5.3)	0	0
Erişkin (>18 yaş)	0	0	2 (%3.6)	0	0	0
Toplam	111 (%100)	36 (%100)	56 (%100)	38 (%100)	1 (%100)	9 (%100)

(*Yenidoğan ve süt çocuğu grupları kendi arasında uzun dönem takip açısından WISC-R sonuçları bakımından normal (sınır, donuk veya düşük ile parlak) ve mental retarde (hafif, orta, ağır) olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklar bulunmuştur $p<0.05$)



Grafik 4.14. Hastaların gelişimsel ve psikometrik değerlendirilmeleri ile yenidoğan ve süt çocuğu başvuru yaşlarına göre dağılımı

4.10. GENOTİP

Mutasyon analizi yapılan 422 hastanın 155'inde PAH geninde homozigot mutasyon bulunurken, 250 vakada birleşik heterozigot bulundu, 17 vakada ise PAH geninde mutasyon bulunamadı. Mutasyon bulunamayan 17 vakanın 5'i dışardan gönderilen kan FA düzeyi bilinmeyen vakalardı, 2 vakada ise kan FA düzeyi 2mg/dl'nin altında bulundu. PAH geni bulunamayan diğer 10 vakayı 5'inde DNAJC12 mutasyon analizi yapıldı ve bir vakada DNAJC12 geninde homozigot novel (delesyon tipi) (c.404delG (p.Arg135Lys...20x) mutasyon bulundu. Diğer 5 vakanın DNAJC12 analizi devam etmektedir (Şekil 4.1. ve Tablo 4.20).

Hastalarımızda PAH geninde 95 farklı allel bulundu. Bunlardan 13'ü daha önce tanımlanmayan novel mutasyonlardı. Hastalarımızda en sık görülen ilk 3 mutasyon IVS10-11G>A (%8.9), c.898G<T (%6.9) ve c.1208C>T (%5.6) idi (Tablo 4.19).

Tablo 4.20. Mutasyon analizi sonucu saptanan allel frekansları

Allel	Protein Değişikliği	Sayı (Yüzde %)
IVS10-11G>A	Kırılma	41 (%8.9)
c.898G>T	p.Ala300Ser	32 (%6.9)
c.1208C>T	p.Ala403Val	26 (%5.6)
c.143T>C	p.Leu48Ser	23 (%5)
c.1169A>G	p.Glu390Gly	21 (%4.5)
c.782G>A	p.Arg261Gln	19 (%4.1)
c.842C>T	p.Pro281Leu	19 (%4.1)
c.688G>A	p.Val230Ile	18 (%3.9)
IVS2+5G>C	Kırılma	13 (%2.8)
c.533A>G	p.Glu178Gly	12 (%2.6)
c.1222C>T	p.Arg408Trp	10 (%2.2)
c.721C>T	p.Arg241Cys	10 (%2.2)
c.1139C>T	p.Thr380Met	9 (%1.9)
c.781C>T	p.Arg261Stop	9 (%1.9)
c.1114A>T	p.Thr372Ser	8 (%1.7)
c.592_613del22	p.Tyr198SerFs..X136	8 (%1.7)
c.722G>A	p.Arg241His	8 (%1.7)
c.311C>A	p.Ala104Asp	7 (%1.5)
c.631C>A	p.Pro211Thr	7 (%1.5)
IVS11+1G>C	Kırılma	7 (%1.5)
c.116_118delTCT*	p.Phe39del	6 (%1.3)
c.165delT	p.Phe55LeuFs..6X	6 (%1.3)
c.473G>A	p.Arg158Gln	6 (%1.3)
c.727C>T	p.Arg243Stop	6 (%1.3)
c.1162G>A	p.Val388Met	5 (%1.1)
c.506G>A	p.Arg169His	5 (%1.1)
IVS10-7C>A	Kırılma	5 (%1.1)
IVS4+5G>T	Kırılma	5 (%1.1)
c.165T>G	p.Phe55Leu	4 (%0.9)
c.331C>T	p.Arg111Stop	4 (%0.9)
c.665A>G	p.Asp222Gly	4 (%0.9)
c.1089delG	Çerçeve kayması	3 (%0.6)
c.1157A>G	p.Tyr386Cys	3 (%0.6)
c.1223G>A	p.Arg408Gln	3 (%0.6)
c.1250A>G*	p.Tyr417Cys	3 (%0.6)
c.1289T>C*	p.Leu430Pro	3 (%0.6)
c.728G>A	p.Arg243Gln	3 (%0.6)
c.755G>A	p.Arg252Gln	3 (%0.6)
c.826delA*	p.Met276CysFs..X65	3 (%0.6)
c.836C>T	p.Pro279Leu	3 (%0.6)
c.967_969delACA	p.Thr323del	3 (%0.6)
c.1042C>G	p.Leu348Val	2 (%0.4)
c.1180G>C	p.Asp394His	2 (%0.4)
c.1181A>C	p.Asp394Ala	2 (%0.4)
c.1237C>T	p.Arg413Cys	2 (%0.4)
c.194T>G	p.Ile65Ser	2 (%0.4)
c.47_48delCT	p.Ser16XfsX1	2 (%0.4)
c.529G>A	p.Val177Met	2 (%0.4)
c.638T>C	p.Leu213Pro	2 (%0.4)

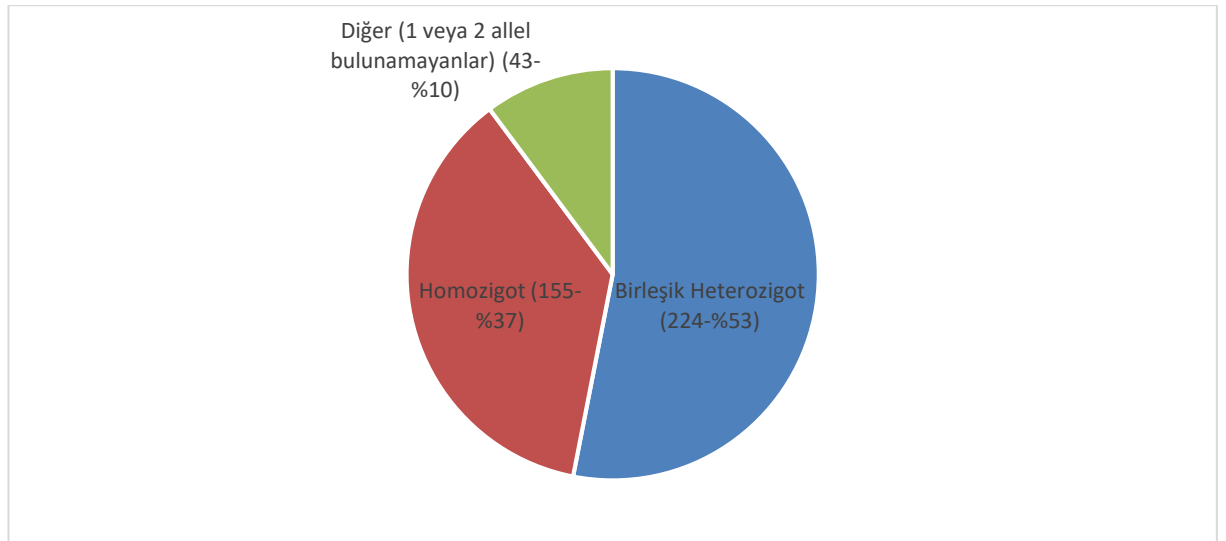
c.673C>A	p.Pro225Thr	2 (%0.4)
c.691T>C	p.Ser231Pro	2 (%0.4)
c.754C>T	p.Arg252Trp	2 (%0.4)
c.992T>C*	p.Phe331Ser	2 (%0.4)
IVS11+5G>T	Kirpılma	2 (%0.4)
IVS3-1G>A	Kirpılma	2 (%0.4)
IVS4+1G>A	Kirpılma	2 (%0.4)
IVS4+6T>C	Kirpılma	2 (%0.4)
c.1012G>T	p.Asp338Tyr	1 (%0.2)
c.1028A>G	p.Tyr343Cys	1 (%0.2)
c.1100delT*	p.Leu367ArgFs..33X	1 (%0.2)
c.1144T>C	p.Phe382Leu	1 (%0.2)
c.1187A>G	p.Lys396Arg	1 (%0.2)
c.1218A>G	p.Ile406Met	1 (%0.2)
c.1238G>C	p.Arg413Pro	1 (%0.2)
c.1241A>G	p.Tyr414Cys	1 (%0.2)
c.1243G>A	p.Asp415Asn	1 (%0.2)
c.1252A>C	p.Thr418Pro	1 (%0.2)
c.1255C>A*	p.Gln419Lys	1 (%0.2)
c.146C>A	p.Ala49Asp	1 (%0.2)
c.158G>A	p.Arg53His	1 (%0.2)
c.223G>C	p.Asp75His	1 (%0.2)
c.242C>A*	p.Thr81Asn	1 (%0.2)
c.329C>T	p.Ser110Leu	1 (%0.2)
c.359G>A	p.Trp120Stop	1 (%0.2)
c.362T>C*	p.Phe121Ser	1 (%0.2)
c.510T>A	p.His170Gln	1 (%0.2)
c.511G>T*	p.Gly171Trp	1 (%0.2)
c.520A>G	p.Ile174Val	1 (%0.2)
c.526C>T	p.Arg176Stop	1 (%0.2)
c.529G>C	p.Val177Leu	1 (%0.2)
c.592_613del23	p.Tyr198SerFs..X137	1 (%0.2)
c.728G>T	p.Arg243Leu	1 (%0.2)
c.734T>C	p.Val245Ala	1 (%0.2)
c.785T>G*	p.Val262Gly	1 (%0.2)
c.809G>A	p.Arg270Lys	1 (%0.2)
c.838G>A	p.Glu280Lys	1 (%0.2)
c.887A>G*	p.Asp296Gly	1 (%0.2)
c.928T>C*	p.Ser310Pro	1 (%0.2)
c.965C>G	p.Ala322Gly	1 (%0.2)
c.997C>T	p.Leu333Phe	1 (%0.2)
IVS10-3C>T	Kirpılma	1 (%0.2)
IVS2-13T>G	Kirpılma	1 (%0.2)
IVS7-5T>C	Kirpılma	1 (%0.2)
IVS8-7A>G	Kirpılma	1 (%0.2)
IVS9-1G>T	Kirpılma	1 (%0.2)
Toplam		463 (%100)

*PAH geninde novel mutasyon olarak bulunan alleller

Hastalarımızda 13 farklı genotip belirlendi. Genotipler içinde birleşik heterozigotların sıklığı (%53.1) homozigotlarına sıklığından (%36.7) daha fazlaydı. Homozigot genotiplerin %20.1'i yanlış anlamlı, %15.6'sı delesyon, %1'i anlamsız mutasyonlardı. 26 vakanın sadece bir allelinde mutasyon bulundu, 17 vakada mutasyon bulunamadı. (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. PAH geni genotip tipleri

Genotipler	Sayı (Yüzde %)
Birleşik Heterozigot	224 (%53.1)
Homozigot	155 (%36.7)
- Yanlış Anlamlı	- 85 (%20.1)
- Delesyon	- 66 (%15.6)
- Anlamsız	- 4 (%1)
Diğer (1 veya 2 allelde mutasyon bulunamayanlar)	43 (%10.2)
Toplam	422 (%100)



Grafik 4.15. Hastaların genotip dağılımı

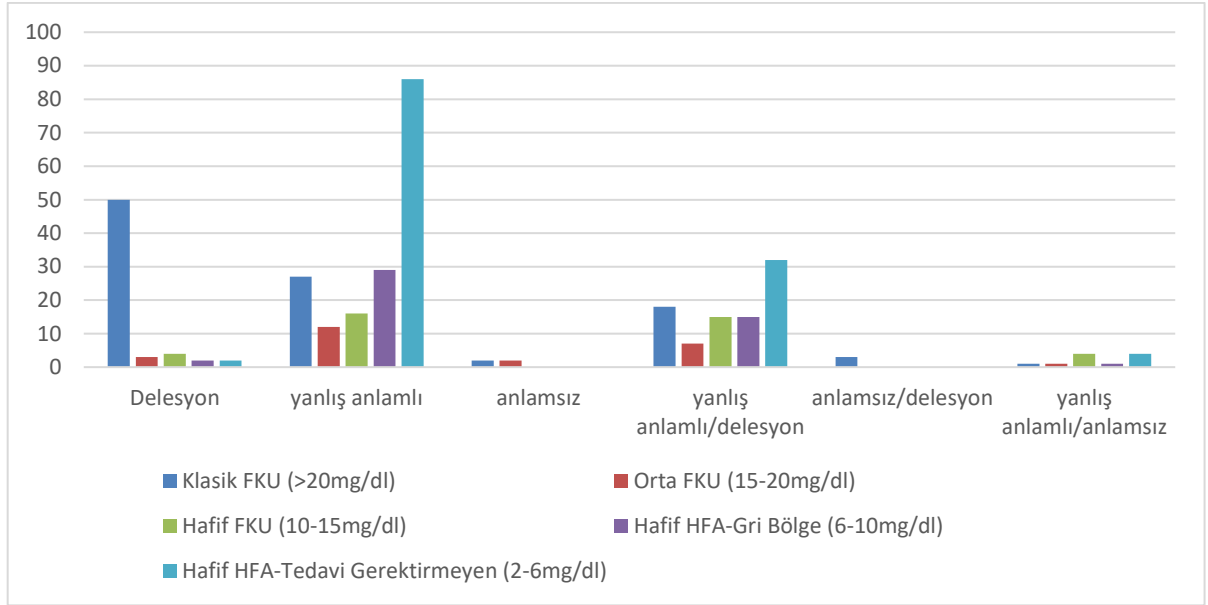
4.10.1 Fenotip ile Genotip Karşılaştırılması

Çalışmamızda klasik FKU olan 101 hastanın 71'inde (%70.3) delesyon içeren mutasyonlar büyük bir oranı oluşturuyordu. Buna karşılık tedavi gerektirmeyen hafif HFA olan 124 vakanın 122'sinde (%98.4) yanlış anlamlı mutasyonlar allellerin

nerdeyse tamamını oluştuyordu. Hafif HFA-gri bölge olan grupta da yanlış anlamlı mutasyonların oranı benzer şekilde %94.6 görüldü. Genotip olarak anlamsız/anlamsız ve anlamsız/delesyon genotiplerin kan FA düzeyi 15mg/dl üzerinde olan gruplarda (orta ve klasik FKÜ) olduğu tespit edildi, yanlış anlamlı/anlamsız genotiplerin ise daha hafif fenotiplerde sıklıkla görüldüğü tespit edildi. Buna göre delesyon veya anlamsız mutasyonların fenotipi kötüleştirdiği, yanlış anlamlı mutasyonların ise daha hafif fenotipe yol açtığı söylenebilir (Tablo 4.22.).

Tablo 4.22. Hastaların fenotipleri ile mutasyon tiplerinin karşılaştırılması

	Klasik FKU (>20mg/dl)	Orta FKU (15-20mg/dl)	Hafif FKU (10-15mg/dl)	Hafif HFA-Gri Bölge (6-10mg/dl)	Hafif HFA-Tedavi Gerektirmeyen (2-6mg/dl)	Toplam
Delesyon	50 (%49.5)	3 (%12)	4 (%10.3)	2 (%4.3)	2 (%1.6)	61 (%18.2)
yanlış anlamlı	27 (%26.7)	12 (%48)	16 (%41)	29 (%61.7)	86 (%69.4)	170 (%50.6)
anlamsız	2 (%2)	2 (%8)	0	0	0	4 (%1.2)
yanlış anlamlı /Delesyon	18 (%17.8)	7 (%28)	15 (%38.5)	15 (%31.9)	32 (%25.8)	87 (%25.9)
anlamsız /Delesyon	3 (%3)	0	0	0	0	3 (%0.9)
yanlış anlamlı /anlamsız	1 (%1)	1 (%4)	4 (%10.3)	1 (%2.1)	4 (%3.2)	11 (%3.3)
Toplam	101 (%100)	25 (%100)	39 (%100)	47 (%100)	124 (%100)	336 (%100)



Grafik 4.16. Hastaların mutasyon tiplerine göre fenotiplerinin dağılımı

Klasik FKU olan hastalarda en sık olarak %31 oranla IVS10-11G>A (kırılma) alleli görüldü. Bu alleli %11 oranla c.842C>T (p.Pro281Leu) alleli takip etti (Tablo 4.23.).

Tablo 4.23. Klasik FKU hastalarda allellerin dağılımı

Klasik FKU (>20mg/dl)	
Allel	Sayı (Yüzde %)
IVS10-11G>A	62 (%31)
c.842C>T	22 (%11)
c.782G>A	15 (%7.5)
c.143T>C	9 (%4.5)
IVS2+5G>C	9 (%4.5)
IVS10-7C>A	9 (%4.5)
IVS4+5G>T	8 (%4)
c.1222C>T	6 (%3)
c.592-613del22	6 (%3)
c.1089delG	6 (%3)
c.116_118delTCT	5 (%2.5)
c.727C>T	4 (%2)
IVS11+1G>C	4 (%2)
c.638T>C	4 (%2)
c.755G>A	3 (%1.5)
c.1157A>G	2 (%1)
c.311C>A	2 (%1)
c.331C>T	2 (%1)
c.473G>A	2 (%1)
c.728G>A	2 (%1)
c.826delA	2 (%1)
c.967_969delACA	2 (%1)
IVS3-1G>A	2 (%1)
IVS4+1G>A	2 (%1)
c.1100delT	1 (%0.5)
c.165delT	1 (%0.5)
c.359G>A	1 (%0.5)
c.754C>T	1 (%0.5)
c.781C>T	1 (%0.5)
c.838G>A	1 (%0.5)
c.898G>T	1 (%0.5)
c.928T>C	1 (%0.5)
IVS10-3C>T	1 (%0.5)
IVS7-5T>C	1 (%0.5)
Toplam	200 (%100)

Klasik FKU olan hastalarda en sık olarak %22.77 oranla IVS10-11G>A/IVS10-11G>A (kırılma) genotipi görüldü. Genotipler arasında c.842C>T/c.842C>T (p.Pro281Leu), c.782G>A/IVS10-11G>A (p.Arg261Gln/kırılma) ve c.1089delG/c.1089delG (p.Lys363Asn(fs)...36X) fenotip grupları içinde sadece klasik FKU olan hastalarda bulundu (Tablo 4.24.).

Tablo 4.24. Klasik FKU hastalarında genotip dağılımı

Klasik FKU (>20mg/dl)	
Genotip	Sayı (Yüzde %)
IVS10-11G>A/IVS10-11G>A	23 (%22.77)
c.842C>T/c.842C>T	8 (%7.92)
c.782G>A/c.782G>A	4 (%3.96)
c.782G>A/IVS10-11G>A	4 (%3.96)
IVS4+5G>T/IVS4+5G>T	4 (%3.96)
c.1089delG/c.1089delG	3 (%2.97)
IVS10-7C>A/IVS10-7C>A	3 (%2.97)
c.116_118delTCT/c.116_118delTCT	2 (%1.98)
c.143T>C/c.1222C>T	2 (%1.98)
c.592-613del22/c.592-613del22	2 (%1.98)
c.638T>C/c.638T>C	2 (%1.98)
IVS2+5G>C/IVS2+5G>C	2 (%1.98)
c.1100delT/IVS2+5G>C	1 (%0.99)
c.1157A>G/c.1157A>G	1 (%0.99)
c.1222C>T/c.1222C>T	1 (%0.99)
c.1222C>T/c.898G>T	1 (%0.99)
c.1222C>T/IVS10-7C>A	1 (%0.99)
c.143T>C/-	1 (%0.99)
c.143T>C/c.143T>C	1 (%0.99)
c.143T>C/c.755G>A	1 (%0.99)
c.143T>C/IVS11+1G>C	1 (%0.99)
c.143T>C/IVS2+5G>C	1 (%0.99)
c.311C>A/IVS10-11G>A	1 (%0.99)
c.331C>T/c.331C>T	1 (%0.99)
c.473G>A/c.473G>A	1 (%0.99)
c.727C>T/c.727C>T	1 (%0.99)
c.727C>T/IVS2+5G>C	1 (%0.99)
c.728G>A/c.728G>A	1 (%0.99)
c.755G>A/c.755G>A	1 (%0.99)
c.782G>A/c.592-613del22	1 (%0.99)
c.782G>A/c.781C>T	1 (%0.99)
c.782G>A/IVS11+1G>C	1 (%0.99)
c.826delA/c.826delA	1 (%0.99)
c.842C>T/c.116-118delTCT	1 (%0.99)
c.842C>T/c.143T>C	1 (%0.99)
c.842C>T/IVS10-11G>A	1 (%0.99)
c.842C>T/IVS2+5G>C	1 (%0.99)
c.967_969delACA/c.967_969delACA	1 (%0.99)
IVS10-11G>A/-	1 (%0.99)
IVS10-11G>A/c.165delT	1 (%0.99)
IVS10-11G>A/c.359G>A	1 (%0.99)
IVS10-11G>A/c.727C>T	1 (%0.99)
IVS10-11G>A/c.754C>T	1 (%0.99)
IVS10-11G>A/c.838G>A	1 (%0.99)
IVS10-11G>A/c.842C>T	1 (%0.99)
IVS10-11G>A/c.928T>C	1 (%0.99)
IVS10-11G>A/IVS10-7C>A	1 (%0.99)
IVS10-3C>T/c.311C>A	1 (%0.99)
IVS10-7C>A/IVS11+1G>C	1 (%0.99)
IVS11+1G>C/c.842C>T	1 (%0.99)
IVS2+5G>C/IVS10-11G>A	1 (%0.99)
IVS3-1G>A/IVS3-1G>A	1 (%0.99)
IVS4+1G>A/IVS4+1G>A	1 (%0.99)
IVS7-5T>C/c.592-613del22	1 (%0.99)
Toplam	101 (%100)

* Koyu puntolu yazılan genotipler sadece bu grupta saptanan genotiplerdi.

Orta FKU olan hastalarda en sık olarak %22.4 oranla c.782G>A (p.Arg261Gln) görüldü. Bu alleli %14.3 oranla IVS10-11G>A (kırılma) alleli takip etti (Tablo 4.25.).

Tablo 4.25. Orta FKU hastalarda allel dağılımı

Orta FKU (15-20mg/dl)	
Allel	Sayı (Yüzde %)
c.782G>A	11 (%22.4)
IVS10-11G>A	7 (%14.3)
c.143T>C	6 (%12.2)
IVS4+5G>T	3 (%6.1)
c.1289T>C	2 (%4.1)
c.722G>A	2 (%4.1)
c.727C>T	2 (%4.1)
c.781C>T	2 (%4.1)
IVS2+5G>C	2 (%4.1)
c.1222C>T	1 (%2)
c.1223G>A	1 (%2)
c.1250A>G	1 (%2)
c.146C>A	1 (%2)
c.165delT	1 (%2)
c.311C>A	1 (%2)
c.473G>A	1 (%2)
c.526C>T	1 (%2)
c.721C>T	1 (%2)
c.728G>A	1 (%2)
c.728G>T	1 (%2)
c.887A>G	1 (%2)
Toplam	49 (%100)

Orta FKU olan hastalarda en sık olarak %20 oranla c.782G>A/c.782G>A (p.Arg261Gln/ p.Arg261Gln) genotipi görüldü. Bu genotipi %8 oranla IVS10-11G>A/IVS10-11G>A (kırılma) genotipi takip etti (Tablo 4.26.).

Tablo 4.26. Orta FKU hastalarda genotip dağılımı

Orta FKU (15-20mg/dl)	
Genotip	Sayı (Yüzde %)
c.782G>A/c.782G>A	5 (%20)
IVS10-11G>A/IVS10-11G>A	2 (%8)
c.1222C>T/c.165delT	1 (%4)
c.1250A>G/c.722G>A	1 (%4)
c.1289T>C/c.1289T>C	1 (%4)
c.143T>C/c.143T>C	1 (%4)
c.143T>C/c.473G>A	1 (%4)
c.143T>C/IVS10-11G>A	1 (%4)
c.143T>C/IVS2+5G>C	1 (%4)
c.311C>A/c.526C>T	1 (%4)
c.727C>T/c.727C>T	1 (%4)
c.728G>A/c.1223G>A	1 (%4)
c.781C>T/c.781C>T	1 (%4)
c.782G>A/c.146C>A	1 (%4)
c.887A>G/-	1 (%4)
IVS10-11G>A/c.721C>T	1 (%4)
IVS10-11G>A/c.722G>A	1 (%4)
IVS2+5G>C/c.728G>T	1 (%4)
IVS4+5G>T/c.143T>C	1 (%4)
IVS4+5G>T/IVS4+5G>T	1 (%4)
Toplam	25 (%100)

Hafif FKU olan hastalarda en sık olarak %14.3 oranla IVS10-11G>A (kırpılma) görüldü. Bu alleli %7.8 oranla c.782G>A (p.Arg261Gln) ve IVS10-7C>A (kırpılma) allelleri takip etti (Tablo 4.27.).

Tablo 4.27. Hafif FKU hastalarda allel dağılımı

Hafif FKU (10-15mg/dl)	
Allel	Sayı (Yüzde %)
IVS10-11G>A	11 (%14.3)
c.782G>A	6 (%7.8)
IVS10-7C>A	6 (%7.8)
c.143T>C	4 (%5.2)
c.311C>A	4 (%5.2)
c.691T>C	4 (%5.2)
c.836C>T	4 (%5.2)
c.1222C>T	3 (%3.9)
c.721C>T	3 (%3.9)
c.898G>T	3 (%3.9)
c.1169A>G	3 (%3.9)
c.1042C>G	2 (%2.6)
c.1114A>T	2 (%2.6)
c.331C>T	2 (%2.6)
c.533A>G	2 (%2.6)
c.631C>A	2 (%2.6)
c.722G>A	2 (%2.6)
c.781C>T	2 (%2.6)
IVS3-1G>A	2 (%2.6)
c.1144T>C	1 (%1.3)
c.1241A>G	1 (%1.3)
c.1252A>C	1 (%1.3)
c.1289T>C	1 (%1.3)
c.47_48delCT	1 (%1.3)
c.842C>T	1 (%1.3)
c.967_969delACA	1 (%1.3)
c.997C>T	1 (%1.3)
IVS4+5G>T	1 (%1.3)
IVS4+6T>C	1 (%1.3)
Toplam	77 (%100)

Hafif FKU olan hastalarda en sık olarak %7.69 oranla IVS10-7C>A/IVS10-7C>A (kırılma) genotipi görüldü (Tablo 4.28.).

Tablo 4.28. Hafif FKU hastalarda genotip dağılımı

Hafif FKU (10-15mg/dl)	
Genotip	Sayı (Yüzde %)
IVS10-7C>A/IVS10-7C>A	3 (%7.69)
c.311C>A/c.311C>A	2 (%5.13)
c.691T>C/c.691T>C	2 (%5.13)
c.782G>A/c.782G>A	2 (%5.13)
c.836C>T/c.836C>T	2 (%5.13)
IVS10-11G>A/c.1169A>G	2 (%5.13)
c.1042C>G/c.1042C>G	1 (%2.56)
c.1114A>T/IVS10-11G>A	1 (%2.56)
c.1144T>C/c.781C>T	1 (%2.56)
c.1169A>G/IVS10-11G>A	1 (%2.56)
c.1222C>T/c.1222C>T	1 (%2.56)
c.1241A>G/IVS10-11G>A	1 (%2.56)
c.1252A>C/IVS10-11G>A	1 (%2.56)
c.1289T>C/c.782G>A	1 (%2.56)
c.143T>C/c.1222C>T	1 (%2.56)
c.143T>C/c.143T>C	1 (%2.56)
c.331C>T/c.143T>C	1 (%2.56)
c.331C>T/c.898G>T	1 (%2.56)
c.47_48delCT/c.721C>T	1 (%2.56)
c.631C>A/c.781C>T	1 (%2.56)
c.631C>A/IVS10-11G>A	1 (%2.56)
c.721C>T/-	1 (%2.56)
c.722G>A/c.967_969delACA	1 (%2.56)
c.782G>A/c.1114A>T	1 (%2.56)
c.842C>T/c.533A>G	1 (%2.56)
c.898G>T/IVS10-11G>A	1 (%2.56)
c.898G>T/IVS4+5 G>T	1 (%2.56)
c.997C>T/IVS4+6T>C	1 (%2.56)
IVS10-11G>A/c.533A>G	1 (%2.56)
IVS10-11G>A/c.721C>T	1 (%2.56)
IVS10-11G>A/c.722G>A	1 (%2.56)
IVS3-1G>A/IVS3-1G>A	1 (%2.56)
Toplam	39 (%100)

Hafif HFA-gri bölge olan hastalarda en sık olarak %12.8 oranla c.1169A>G (p.Glu390Gly) görülmüştür. Bu alleli %9.6 oranla IVS10-11G>A (kırılma) alleli takip etmiştir (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Hafif HFA-gri bölge olan hastalarda allel dağılımı

Hafif HFA-Gri Bölge (6-10mg/dl)	
Allel	Sayı (Yüzde %)
c.1169A>G	12 (%12.8)
IVS10-11G>A	9 (%9.6)
c.1208C>T	6 (%6.4)
c.143T>C	6 (%6.4)
c.533A>G	6 (%6.4)
c.898G>T	6 (%6.4)
c.1114A>T	4 (%4.3)
c.782G>A	4 (%4.3)
c.842C>T	4 (%4.3)
c.836C>T	4 (%4.3)
IVS10-7C>A	4 (%4.3)
c.1222C>T	2 (%2.1)
c.311C>A	2 (%2.1)
c.506G>A	2 (%2.1)
c.665A>G	2 (%2.1)
c.721C>T	2 (%2.1)
IVS11+5G>T	2 (%2.1)
c.1012G>T	1 (%1.1)
c.1157A>G	1 (%1.1)
c.1187A>G	1 (%1.1)
c.1223G>A	1 (%1.1)
c.1238G>C	1 (%1.1)
c.165delT	1 (%1.1)
c.362T>C	1 (%1.1)
c.511G>T	1 (%1.1)
c.520A>G	1 (%1.1)
c.592_613del22	1 (%1.1)
c.631C>A	1 (%1.1)
c.722G>A	1 (%1.1)
c.781C>T	1 (%1.1)
c.785T>G	1 (%1.1)
c.992T>C	1 (%1.1)
IVS11+1G>C	1 (%1.1)
IVS2+5G>C	1 (%1.1)
Toplam	94 (%100)

Hafif HFA-gri bölge olan hastalarda c.1169A>G/c.842C>T (p.Glu390Gly/p.Pro281Leu) genotipi, fenotipler arasında sadece bu grupta saptandı (Tablo 4.30.).

Tablo 4.30. Hafif HFA-gri bölge hastalarda genotip dağılımı

Hafif HFA-Gri Bölge (6-10mg/dl)	
Genotip	Sayı (Yüzde %)
c.1169A>G/c.842C>T	2 (%4.26)
c.836C>T/c.836C>T	2 (%4.26)
IVS10-11G>A/c.1169A>G	2 (%4.26)
IVS10-7C>A/IVS10-7C>A	2 (%4.26)
c.1114A>T/c.1169A>G	1 (%2.13)
c.1114A>T/c.1223G>A	1 (%2.13)
c.1114A>T/IVS10-11G>A	1 (%2.13)
c.1157A>G/c.631C>A	1 (%2.13)
c.1169A>G/c.1169A>G	1 (%2.13)
c.1169A>G/c.143T>C	1 (%2.13)
c.1169A>G/c.785T>G	1 (%2.13)
c.1222C>T/c.1169A>G	1 (%2.13)
c.1238G>C/c.992T>C	1 (%2.13)
c.143T>C/c.143T>C	1 (%2.13)
c.165delT/c.1208C>T	1 (%2.13)
c.311C>A/c.311C>A	1 (%2.13)
c.362T>C/c.898G>T	1 (%2.13)
c.506G>A/c.1208C>T	1 (%2.13)
c.520A>G/c.842C>T	1 (%2.13)
c.533A>G/c.1222C>T	1 (%2.13)
c.533A>G/c.143T>C	1 (%2.13)
c.533A>G/c.533A>G	1 (%2.13)
c.592_613del22/c.1169A>G	1 (%2.13)
c.665A>G/c.665A>G	1 (%2.13)
c.721C>T/c.1114A>T	1 (%2.13)
c.721C>T/c.782G>A	1 (%2.13)
c.722G>A/c.1208C>T	1 (%2.13)
c.782G>A/c.1169A>G	1 (%2.13)
c.782G>A/c.533A>G	1 (%2.13)
c.782G>A/c.898G>T	1 (%2.13)
c.842C>T/c.143T>C	1 (%2.13)
c.898G>T/c.143T>C	1 (%2.13)
c.898G>T/c.781C>T	1 (%2.13)
c.898G>T/IVS10-11G>A	1 (%2.13)
IVS10-11G>A/c.1187A>G	1 (%2.13)
IVS10-11G>A/c.1208C>T	1 (%2.13)
IVS10-11G>A/c.506G>A	1 (%2.13)
IVS10-11G>A/c.511G>T	1 (%2.13)
IVS10-11G>A/c.898G>T	1 (%2.13)
IVS11+1G>C/c.533A>G	1 (%2.13)
IVS11+5G>T/c.1012G>T	1 (%2.13)
IVS11+5G>T/c.1208C>T	1 (%2.13)
IVS2+5G>C/c.1208C>T	1 (%2.13)
Toplam	47 (%100)

* Koyu puntolu yazılan genotipler sadece bu grupta saptanan genotiplerdi.

Hafif HFA-tedavi gerektirmeyen hastalarda en sık olarak %17.6 oranla c.898G>T (p.Ala300Ser) görüldü. Bu alleli %15.5 oranla c.1208C>T (p.Ala403Val) alleli takip etti, c.688G>A (p.Val230Ile) alleli ise %6.9 oranla sadece tedavi gerekmeyen HFA fenotipindeki hastalarda görüldü (Tablo 4.31.).

Tablo 4.31. Hafif HFA-tedavi gerektirmeyen hastalarda allel dağılımı

Hafif HFA-Tedavi Gerektirmeyen (2-6mg/dl)	
Allel	Sayı (Yüzde %)
c.898G>T	43 (%17.6)
c.1208C>T	38 (%15.5)
c.143T>C	21 (%8.6)
c.688G>A	17 (%6.9)
c.1169A>G	15 (%6.1)
IVS10-11G>A	14 (%5.7)
c.842C>T	9 (%3.7)
c.1139C>T	7 (%2.9)
c.533A>G	6 (%2.4)
c.721C>T	5 (%2)
c.1222C>T	4 (%1.6)
IVS2+5G>C	4 (%1.6)
c.165T>G	3 (%1.2)
c.473G>A	3 (%1.2)
c.631C>A	3 (%1.2)
c.781C>T	3 (%1.2)
c.1180G>C	2 (%0.8)
c.1181A>C	2 (%0.8)
c.165delT	2 (%0.8)
c.311C>A	2 (%0.8)
c.506G>A	2 (%0.8)
c.529G>A	2 (%0.8)
c.592-613del22	2 (%0.8)
c.722G>A	2 (%0.8)
IVS10-7C>A	2 (%0.8)
IVS11+1G>C	2 (%0.8)
c.1028A>G	1 (%0.4)
c.1089delG	1 (%0.4)
c.1114A>T	1 (%0.4)
c.116_118delTCT	1 (%0.4)
c.1162G>A	1 (%0.4)
c.1218A>G	1 (%0.4)
c.1223G>A	1 (%0.4)
c.1237C>T	1 (%0.4)
c.1243G>A	1 (%0.4)
c.1255C>A	1 (%0.4)
c.158G>A	1 (%0.4)
c.194T>G	1 (%0.4)
c.223G>C	1 (%0.4)
c.242C>A	1 (%0.4)
c.329C>T	1 (%0.4)
c.47-48delCT	1 (%0.4)
c.510T>A	1 (%0.4)
c.727C>T	1 (%0.4)
c.734T>C	1 (%0.4)
c.754C>T	1 (%0.4)
c.782G>A	1 (%0.4)
c.809G>A	1 (%0.4)
c.826delA	1 (%0.4)
c.836C>T	1 (%0.4)
c.965C>G	1 (%0.4)
IVS2-13T>G	1 (%0.4)
IVS4+5G>T	1 (%0.4)
IVS4+6T>C	1 (%0.4)
IVS8-7A>G	1 (%0.4)
IVS9-1G>T	1 (%0.4)
Toplam	187 (%100)

* Koyu puntolu yazılan genotipler sadece bu grupta saptanan genotiplerdi.

Çalışmamızda kan FA değeri 10mg/dl üstünde olan hastalarda IVS10-11G>A (kırılma) ve c.143T>C (p.Leu48Ser) allelleri en sık tespit edildi, HFA ve özellikle tedavi gerektirmeyen grupta ise c.898G>T (p.Ala300Ser) ve c.1208C>T (p.Ala403Val) allelleri en sıklıkla görüldü.

Hafif HFA-tedavi gerektirmeyen hastalarda %4.84 oranla en sık görülen c.1208C>T/c.1208C>T (p.Ala403Val) genotipi aynı zamanda fenotipler içinde sadece bu grupta saptandı (Tablo 4.32.).

Tablo 4.32. Hafif HFA-tedavi gerektirmeyen hastalarda genotip dağılımı

Hafif HFA-Tedavi Gerektirmeyen (2-6mg/dl)	
Genotip	Sayı (Yüzde %)
c.1208C>T/c.1208C>T	6 (%4.84)
c.143T>C/c.143T>C	4 (%3.23)
c.898G>T/c.898G>T	4 (%3.23)
c.1208C>T/-	3 (%2.42)
c.1208C>T/c.898G>T	3 (%2.42)
c.143T>C/c.1208C>T	3 (%2.42)
c.688G>A/IVS10-11G>A	3 (%2.42)
c.842C>T/c.898G>T	3 (%2.42)
c.898G>T/-	3 (%2.42)
IVS10-11G>A/c.898G>T	3 (%2.42)
c.1169A>G/c.1169A>G	2 (%1.61)
c.533A>G/c.842C>T	2 (%1.61)
IVS10-11G>A/c.1208C>T	2 (%1.61)
c.1089delG/c.898G>T	1 (%0.81)
c.1114A>T/IVS2+5G>C	1 (%0.81)
c.1139C>T/-	1 (%0.81)
c.1139C>T/c.1139C>T	1 (%0.81)
c.116_118delTCT/c.533A>G	1 (%0.81)
c.1162G>A/c.898G>T	1 (%0.81)
c.1169A>G/c.1139C>T	1 (%0.81)
c.1169A>G/c.1181A>C	1 (%0.81)
c.1169A>G/c.143T>C	1 (%0.81)
c.1169A>G/c.533A>G	1 (%0.81)
c.1169A>G/IVS10-11G>A	1 (%0.81)
c.1169A>G/IVS4+5G>T	1 (%0.81)
c.1181A>C/c.688G>A	1 (%0.81)
c.1208C>T/c.1222C>T	1 (%0.81)
c.1208C>T/c.1223G>A	1 (%0.81)
c.1208C>T/c.143T>C	1 (%0.81)
c.1208C>T/c.311C>A	1 (%0.81)
c.1208C>T/c.722G>A	1 (%0.81)
c.1208C>T/IVS10-11G>A	1 (%0.81)
c.1208C>T/IVS2-13T>G	1 (%0.81)
c.1208C>T/IVS2+5G>C	1 (%0.81)
c.1222C>T/c.1255C>A	1 (%0.81)
c.1222C>T/c.898G>T	1 (%0.81)
c.1243G>A/c.754C>T	1 (%0.81)
c.143T>C/-	1 (%0.81)
c.143T>C/c.1169A>G	1 (%0.81)
c.143T>C/c.1180G>C	1 (%0.81)
c.143T>C/c.898G>T	1 (%0.81)
c.158G>A/c.898G>T	1 (%0.81)
c.165delT/c.688G>A	1 (%0.81)
c.165delT/c.898G>T	1 (%0.81)
c.165T>G/IVS2+5G>C	1 (%0.81)
c.194T>G/c.510T>A/c.165T>G	1 (%0.81)
c.223G>C/c.165T>G	1 (%0.81)
c.311C>A/c.898G>T	1 (%0.81)

c.329C>T/c.473G>A	1 (%0.81)
c.47_48delCT/c.1180G>C	1 (%0.81)
c.473G>A/c.688G>A	1 (%0.81)
c.473G>A/c.898G>T	1 (%0.81)
c.506G>A/c.842C>T	1 (%0.81)
c.506G>A/IVS10-11G>A	1 (%0.81)
c.529G>A/-	1 (%0.81)
c.529G>A/c.842C>T	1 (%0.81)
c.533A>G/c.1169A>G	1 (%0.81)
c.533A>G/c.1222C>T	1 (%0.81)
c.592_613del22/c.1139C>T	1 (%0.81)
c.592_613del22/c.898G>T	1 (%0.81)
c.631C>A/c.631C>A	1 (%0.81)
c.631C>A/c.898G>T	1 (%0.81)
c.688G>A/c.1208C>T	1 (%0.81)
c.688G>A/c.143T>C	1 (%0.81)
c.688G>A/c.688G>A	1 (%0.81)
c.688G>A/c.721C>T	1 (%0.81)
c.688G>A/c.727C>T	1 (%0.81)
c.688G>A/c.782G>A	1 (%0.81)
c.688G>A/c.826delA	1 (%0.81)
c.688G>A/c.842C>T	1 (%0.81)
c.688G>A/IVS9-1G>T	1 (%0.81)
c.721C>T/c.1218A>G	1 (%0.81)
c.721C>T/c.721C>T	1 (%0.81)
c.722G>A/c.1139C>T	1 (%0.81)
c.734T>C/c.1208C>T	1 (%0.81)
c.781C>T/c.1169A>G	1 (%0.81)
c.781C>T/c.898G>T	1 (%0.81)
c.809G>A/c.1237C>T	1 (%0.81)
c.842C>T/c.1208C>T	1 (%0.81)
c.898G>T/c.1028A>G	1 (%0.81)
c.898G>T/c.1169A>G	1 (%0.81)
c.898G>T/c.1208C>T	1 (%0.81)
c.898G>T/c.143T>C	1 (%0.81)
c.898G>T/c.242C>A	1 (%0.81)
c.898G>T/c.721C>T	1 (%0.81)
c.898G>T/c.781C>T	1 (%0.81)
c.898G>T/c.965C>G	1 (%0.81)
c.898G>T/IVS8-7A>G	1 (%0.81)
IVS10-11G>A/-	1 (%0.81)
IVS10-11G>A/c.1139C>T	1 (%0.81)
IVS10-11G>A/c.688G>A	1 (%0.81)
IVS10-7C>A/IVS10-7C>A	1 (%0.81)
IVS11+1G>C/c.1208C>T	1 (%0.81)
IVS11+1G>C/c.898G>T	1 (%0.81)
IVS2+5G>C/c.1169A>G	1 (%0.81)
IVS4+6T>C/c.836C>T	1 (%0.81)
Toplam	124 (%100)

* Koyu puntolu yazılan genotipler sadece bu grupta saptanan genotiplerdi.

4.10.2. Ortanca Kan FA Düzeyleri ile Genotip Karşılaştırması

İyi kontrol olan grupta (ortanca FA<4mg/dl) en sık görülen alleller c.1208C>T (p.Ala403Val) (%15.48) ve c.898G>T (p.Ala300Ser) (%13.69) olarak bulundu. c.1208C>T (p.Ala403Val) ve c.688G>A (p.Val230Ile) alleleri bu grupta, riskli bölgeye (ortanca FA 4-6mg/dl) göre anlamlı olarak daha fazla görüldü (Tablo 4.33.).

Tablo 4.33. İyi kontrol grubundaki hastaların allellere göre dağılımı

Ortanca FA <4mg/dl (İyi Kontrol)	
Allel	Sayı (Yüzde %)
c.1208C>T	26 (%15.48)
c.898G>T	23 (%13.69)
IVS10-11G>A	16 (%9.52)
c.688G>A	13 (%7.74)
c.143T>C	8 (%4.76)
c.842C>T	8 (%4.76)
c.1169A>G	7 (%4.17)
c.1139C>T	6 (%3.57)
c.592_613del22	4 (%2.38)
IVS10-7C>A	4 (%2.38)
c.1222C>T	3 (%1.79)
c.165T>G	3 (%1.79)
c.311C>A	3 (%1.79)
c.533A>G	3 (%1.79)
c.721C>T	3 (%1.79)
IVS2+5G>C	3 (%1.79)
c.1157A>G	2 (%1.19)
c.1181A>C	2 (%1.19)
c.506G>A	2 (%1.19)
c.529G>A	2 (%1.19)
c.722G>A	2 (%1.19)
c.782G>A	2 (%1.19)
c.1100delT	1 (%0.6)
c.116_118delTCT	1 (%0.6)
c.1180G>C	1 (%0.6)
c.1218A>G	1 (%0.6)
c.1223G>A	1 (%0.6)
c.1237C>T	1 (%0.6)
c.1255C>A	1 (%0.6)
c.158G>A	1 (%0.6)
c.165delT	1 (%0.6)
c.194T>G	1 (%0.6)
c.223G>C	1 (%0.6)
c.473G>A	1 (%0.6)
c.47_48delCT	1 (%0.6)
c.510T>A	1 (%0.6)
c.734T>C	1 (%0.6)
c.781C>T	1 (%0.6)
c.809G>A	1 (%0.6)
c.965C>G	1 (%0.6)
IVS10-3C>T	1 (%0.6)
IVS11+1G>C	1 (%0.6)
IVS2-13T>G	1 (%0.6)
IVS7-5T>C	1 (%0.6)
IVS9-1G>T	1 (%0.6)
Toplam	168 (%100)

İyi kontrol olan grupta (ortanca FA<4mg/dl) bulunan c.1208C>T/c.1208C>T (p.Ala403Val), c.898G>T/c.898G>T (p.Ala300Ser) ve c.1208C>T/c.898G>T (p.Ala403Val/p.Ala300Ser) genotiplerinin sadece bu grupta görüldüğü saptandı (Tablo 4.34.).

Tablo 4.34. İyi kontrol grubundaki hastalarda genotip dağılımı

Ortanca FA <4mg/dl (İyi Kontrol)	
Genotip	Sayı (Yüzde %)
c.1208C>T/c.1208C>T	6 (%6,9)
IVS10-11G>A/IVS10-11G>A	5 (%5.75)
c.898G>T/c.898G>T	4 (%4.6)
c.1208C>T/c.898G>T	3 (%3.45)
c.1208C>T/-	2 (%2.3)
c.143T>C/c.1208C>T	2 (%2.3)
c.842C>T/c.842C>T	2 (%2.3)
c.898G>T/-	2 (%2.3)
c.1100delT/IVS2+5G>C	1 (%1.15)
c.1139C>T/-	1 (%1.15)
c.1139C>T/c.1139C>T	1 (%1.15)
c.1157A>G/c.1157A>G	1 (%1.15)
c.1169A>G/c.1139C>T	1 (%1.15)
c.1169A>G/c.1169A>G	1 (%1.15)
c.1169A>G/c.1181A>C	1 (%1.15)
c.1169A>G/c.533A>G	1 (%1.15)
c.1181A>C/c.688G>A	1 (%1.15)
c.1208C>T/c.1223G>A	1 (%1.15)
c.1208C>T/c.722G>A	1 (%1.15)
c.1208C>T/IVS2-13T>G	1 (%1.15)
c.1208C>T/IVS2+5G>C	1 (%1.15)
c.1222C>T/c.1255C>A	1 (%1.15)
c.1222C>T/IVS10-7C>A	1 (%1.15)
c.143T>C/-	1 (%1.15)
c.143T>C/c.143T>C	1 (%1.15)
c.143T>C/c.898G>T	1 (%1.15)
c.158G>A/c.898G>T	1 (%1.15)
c.165delT/c.688G>A	1 (%1.15)
c.165T>G/IVS2+5G>C	1 (%1.15)
c.194T>G/c.510T>A/c.165T>G	1 (%1.15)
c.223G>C/c.165T>G	1 (%1.15)
c.311C>A/c.898G>T	1 (%1.15)
c.311C>A/IVS10-11G>A	1 (%1.15)
c.47_48delCT/c.1180G>C	1 (%1.15)
c.473G>A/c.688G>A	1 (%1.15)
c.506G>A/c.842C>T	1 (%1.15)
c.506G>A/IVS10-11G>A	1 (%1.15)
c.529G>A/-	1 (%1.15)
c.529G>A/c.842C>T	1 (%1.15)
c.533A>G/c.1169A>G	1 (%1.15)

c.533A>G/c.1222C>T	1 (%1.15)
c.592_613del22/c.592_613del22	1 (%1.15)
c.688G>A/c.1208C>T	1 (%1.15)
c.688G>A/c.143T>C	1 (%1.15)
c.688G>A/c.688G>A	1 (%1.15)
c.688G>A/c.721C>T	1 (%1.15)
c.688G>A/c.782G>A	1 (%1.15)
c.688G>A/c.842C>T	1 (%1.15)
c.688G>A/IVS10-11G>A	1 (%1.15)
c.688G>A/IVS9-1G>T	1 (%1.15)
c.721C>T/c.1218A>G	1 (%1.15)
c.722G>A/c.1139C>T	1 (%1.15)
c.734T>C/c.1208C>T	1 (%1.15)
c.782G>A/c.592_613del22	1 (%1.15)
c.809G>A/c.1237C>T	1 (%1.15)
c.842C>T/c.116_118delTCT	1 (%1.15)
c.898G>T/c.1169A>G	1 (%1.15)
c.898G>T/c.1208C>T	1 (%1.15)
c.898G>T/c.143T>C	1 (%1.15)
c.898G>T/c.721C>T	1 (%1.15)
c.898G>T/c.781C>T	1 (%1.15)
c.898G>T/c.965C>G	1 (%1.15)
IVS10-11G>A/c.1139C>T	1 (%1.15)
IVS10-11G>A/c.688G>A	1 (%1.15)
IVS10-11G>A/c.898G>T	1 (%1.15)
IVS10-3C>T/c.311C>A	1 (%1.15)
IVS10-7C>A/IVS10-7C>A	1 (%1.15)
IVS10-7C>A/IVS11+1G>C	1 (%1.15)
IVS7-5T>C/c.592_613del22	1 (%1.15)
Toplam	87 (%100)

* Koyu puntolu yazılan genotipler sadece bu grupta saptanan genotiplerdi.

Riskli bölgede (ortanca FA 4-6mg/dl) en sık görülen alleller IVS10-11G>A (kırılma) (%15.33) ve c.898G>T (p.Ala300Ser) (%12) olarak bulundu. c.638T>C alleli ise ortanca kan FA grupları açısından bakıldığında sadece bu grupta saptandı (Tablo 4.35.).

Tablo 4.35. Riskli bölgedeki hastalarda allel dağılımı

Ortanca FA 4-6mg/dl (Riskli Bölge)	
Allel	Sayı (Yüzde %)
IVS10-11G>A	23 (%15.33)
c.898G>T	18 (%12)
c.143T>C	15 (%10)
c.842C>T	11 (%7.33)
c.1208C>T	10 (%6.67)
c.1222C>T	6 (%4)
IVS2+5G>C	6 (%4)
c.592_613del22	4 (%2.67)
c.638T>C	4 (%2.67)
c.688G>A	4 (%2.67)
c.727C>T	4 (%2.67)
IVS10-7C>A	4 (%2.67)
c.1089delG	3 (%2)
c.533A>G	3 (%2)
c.631C>A	3 (%2)
c.1169A>G	2 (%1.33)
c.473G>A	2 (%1.33)
c.721C>T	2 (%1.33)
c.782G>A	2 (%1.33)
c.967_969delACA	2 (%1.33)
IVS11+1G>C	2 (%1.33)
IVS4+1G>A	2 (%1.33)
c.1028A>G	1 (%0.67)
c.1114A>T	1 (%0.67)
c.1139C>T	1 (%0.67)
c.116_118delTCT	1 (%0.67)
c.1162G>A	1 (%0.67)
c.1180G>C	1 (%0.67)
c.165delT	1 (%0.67)
c.242C>A	1 (%0.67)
c.311C>A	1 (%0.67)
c.329C>T	1 (%0.67)
c.755G>A	1 (%0.67)
c.781C>T	1 (%0.67)
c.826delA	1 (%0.67)
c.836C>T	1 (%0.67)
c.838G>A	1 (%0.67)
IVS4+5G>T	1 (%0.67)
IVS4+6T>C	1 (%0.67)
IVS8-7A>G	1 (%0.67)
Toplam	150 (%100)

* Koyu puntolu yazılan genotipler sadece bu grupta saptanan genotiplerdi.

Riskli bölgede (ortanca FA 4-6mg/dl) en sık görülen genotip IVS10-11G>A/IVS10-11G>A (kırılma) (%6.49) olarak bulundu. c.842C>T/c.898G>T

(p.Pro281Leu/ p.Ala300Ser) genotipi ise ortanca kan FA grupları açısından bakıldığında sadece bu grupta saptandı (Tablo 4.36.).

Tablo 4.36. Riskli bölgedeki hastalarda genotip dağılımı

Ortanca FA 4-6mg/dl (Riskli Bölge)	
Genotip	Sayı (Yüzde %)
IVS10-11G>A/IVS10-11G>A	5 (%6.49)
c.143T>C/c.143T>C	3 (%3.9)
c.842C>T/c.898G>T	3 (%3.9)
c.143T>C/c.1222C>T	2 (%2.6)
c.533A>G/c.842C>T	2 (%2.6)
c.638T>C/c.638T>C	2 (%2.6)
c.688G>A/IVS10-11G>A	2 (%2.6)
c.782G>A/IVS10-11G>A	2 (%2.6)
c.842C>T/c.842C>T	2 (%2.6)
IVS10-11G>A/c.1208C>T	2 (%2.6)
IVS10-11G>A/c.898G>T	2 (%2.6)
IVS10-7C>A/IVS10-7C>A	2 (%2.6)
IVS2+5G>C/IVS2+5G>C	2 (%2.6)
c.1089delG/c.1089delG	1 (%1.3)
c.1089delG/c.898G>T	1 (%1.3)
c.1114A>T/IVS2+5G>C	1 (%1.3)
c.116_118delTCT/c.533A>G	1 (%1.3)
c.1162G>A/c.898G>T	1 (%1.3)
c.1169A>G/IVS10-11G>A	1 (%1.3)
c.1169A>G/IVS4+5G>T	1 (%1.3)
c.1208C>T/-	1 (%1.3)
c.1208C>T/c.1222C>T	1 (%1.3)
c.1208C>T/c.143T>C	1 (%1.3)
c.1208C>T/c.311C>A	1 (%1.3)
c.1208C>T/IVS10-11G>A	1 (%1.3)
c.1222C>T/c.1222C>T	1 (%1.3)
c.1222C>T/c.898G>T	1 (%1.3)
c.143T>C/-	1 (%1.3)
c.143T>C/c.1180G>C	1 (%1.3)
c.143T>C/c.1208C>T	1 (%1.3)
c.143T>C/c.755G>A	1 (%1.3)
c.143T>C/IVS2+5G>C	1 (%1.3)
c.165delT/c.898G>T	1 (%1.3)
c.329C>T/c.473G>A	1 (%1.3)
c.473G>A/c.898G>T	1 (%1.3)
c.592_613del22/c.1139C>T	1 (%1.3)
c.592_613del22/c.592_613del22	1 (%1.3)
c.592_613del22/c.898G>T	1 (%1.3)
c.631C>A/c.631C>A	1 (%1.3)
c.631C>A/c.898G>T	1 (%1.3)
c.688G>A/c.727C>T	1 (%1.3)
c.688G>A/c.826delA	1 (%1.3)
c.721C>T/c.721C>T	1 (%1.3)

c.727C>T/c.727C>T	1 (%1.3)
c.781C>T/c.898G>T	1 (%1.3)
c.842C>T/c.1208C>T	1 (%1.3)
c.842C>T/c.143T>C	1 (%1.3)
c.898G>T/-	1 (%1.3)
c.898G>T/c.1028A>G	1 (%1.3)
c.898G>T/c.242C>A	1 (%1.3)
c.898G>T/IVS8-7A>G	1 (%1.3)
c.967_969delACA/c.967_969delACA	1 (%1.3)
IVS10-11G>A/-	1 (%1.3)
IVS10-11G>A/c.727C>T	1 (%1.3)
IVS10-11G>A/c.838G>A	1 (%1.3)
IVS11+1G>C/c.1208C>T	1 (%1.3)
IVS11+1G>C/c.898G>T	1 (%1.3)
IVS4+1G>A/IVS4+1G>A	1 (%1.3)
IVS4+6T>C/c.836C>T	1 (%1.3)
Toplam	77 (%100)

Kötü kontrol olan grupta (ortanca FA >6mg/dl) en sık görülen alleller IVS10-11G>A (kırılma) (%29.91) ve c.782G>A (p.Arg261Gln) (%10.26) olarak bulundu. Bu alleller ortanca kan FA düzeylerine göre ayrılan her üç grupta da görülmesine rağmen, kötü kontrol olan gruptaki görülme oranlarının diğer gruplara göre belirgin şekilde yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.37.).

Tablo 4.37. Kötü kontrol grubundaki hastalarda allel dağılımı

Ortanca FA >6mg/dl (Kötü Kontrol)	
Allel	Sayı (Yüzde %)
IVS10-11G>A	35 (%29.91)
c.782G>A	12 (%10.26)
c.842C>T	12 (%10.26)
IVS4+5G>T	8 (%6.84)
c.1169A>G	6 (%5.13)
c.143T>C	5 (%4.27)
c.1089delG	4 (%3.42)
c.116_118delTCT	4 (%3.42)
IVS2+5G>C	4 (%3.42)
IVS10-7C>A	3 (%2.56)
IVS11+1G>C	3 (%2.56)
c.331C>T	2 (%1.71)
c.728G>A	2 (%1.71)
c.754C>T	2 (%1.71)
c.755G>A	2 (%1.71)
c.781C>T	2 (%1.71)
c.826delA	2 (%1.71)
IVS3-1G>A	2 (%1.71)
c.1222C>T	1 (%0.85)
c.1243G>A	1 (%0.85)
c.165delT	1 (%0.85)
c.359G>A	1 (%0.85)
c.727C>T	1 (%0.85)
c.898G>T	1 (%0.85)
c.928T>C	1 (%0.85)
Toplam	117 (%100)

Kötü kontrol olan grupta (ortanca FA >6mg/dl) en sık IVS10-11G>A/IVS10-11G>A (kırılma) (%21.7) genotipi bulundu. Bu genotipin ortanca kan FA düzeylerine göre ayrılan her üç grupta da görülmesine rağmen, kötü kontrol olan gruptaki görülme oranının diğer gruplara göre belirgin şekilde yüksek olduğu saptandı. c.782G>A/c.782G>A (p.Arg261Gln) ve IVS4+5G>T/IVS4+5G>T (kırılma) genotiplerinin ise sadece kötü kontrol olan grupta bulunduğu görüldü (Tablo 4.38.).

Tablo 4.38. Kötü kontrol grubundaki hastalarda genotip dağılımı

Ortanca FA >6mg/dl (Kötü Kontrol)	
Genotip	Sayı (Yüzde %)
IVS10-11G>A/IVS10-11G>A	13 (%21.7)
c.782G>A/c.782G>A	4 (%6.7)
c.842C>T/c.842C>T	4 (%6.7)
IVS4+5G>T/IVS4+5G>T	4 (%6.7)
c.116_118delTCT/c.116_118delTCT	2 (%3.3)
c.1089delG/c.1089delG	2 (%3.3)
c.782G>A/IVS10-11G>A	2 (%3.3)
c.1169A>G/c.1169A>G	1 (%1.7)
c.1169A>G/c.143T>C	1 (%1.7)
c.1222C>T/c.898G>T	1 (%1.7)
c.1243G>A/c.754C>T	1 (%1.7)
c.143T>C/c.1169A>G	1 (%1.7)
c.143T>C/c.143T>C	1 (%1.7)
c.143T>C/IVS11+1G>C	1 (%1.7)
c.331C>T/c.331C>T	1 (%1.7)
c.727C>T/IVS2+5G>C	1 (%1.7)
c.728G>A/c.728G>A	1 (%1.7)
c.755G>A/c.755G>A	1 (%1.7)
c.781C>T/c.1169A>G	1 (%1.7)
c.782G>A/c.781C>T	1 (%1.7)
c.782G>A/IVS11+1G>C	1 (%1.7)
c.826delA/c.826delA	1 (%1.7)
c.842C>T/IVS10-11G>A	1 (%1.7)
c.842C>T/IVS2+5G>C	1 (%1.7)
IVS10-11G>A/-	1 (%1.7)
IVS10-11G>A/c.165delT	1 (%1.7)
IVS10-11G>A/c.359G>A	1 (%1.7)
IVS10-11G>A/c.754C>T	1 (%1.7)
IVS10-11G>A/c.842C>T	1 (%1.7)
IVS10-11G>A/c.928T>C	1 (%1.7)
IVS10-11G>A/IVS10-7C>A	1 (%1.7)
IVS10-7C>A/IVS10-7C>A	1 (%1.7)
IVS11+1G>C/c.842C>T	1 (%1.7)
IVS2+5G>C/c.1169A>G	1 (%1.7)
IVS2+5G>C/IVS10-11G>A	1 (%1.7)
IVS3-1G>A/IVS3-1G>A	1 (%1.7)
Toplam	60 (%100)

* Koyu puntolu yazılan genotipler sadece bu grupta saptanan genotiplerdi.

4.10.3. Genotip ile Tedavi Tipleri Karşılaştırması

Fenilalaninden kısıtlı diyet alan hastaların allelleri incelendiğinde en fazla sayıda IVS10-11G>A (kırpılma) (%23.4) olduğu görüldü. Bu alleli %9.3 oranla c.782G>A (p.Arg261Gln) allelinin izlediği saptandı (Tablo 4.39.).

Tablo 4.39. Fenilalaninden kısıtlı diyet alan hastalarda allel dağılımı

Fenilalaninden Kısıtlı Diyet	
Allel	Sayı (Yüzde %)
IVS10-11G>A	58 (%23.4)
c.782G>A	23 (%9.3)
c.143T>C	18 (%7.3)
c.842C>T	16 (%6.5)
c.1222C>T	11 (%4.4)
IVS4+5G>T	9 (%3.6)
IVS10-7C>A	8 (%3.2)
c.1089delG	6 (%2.4)
c.116_118delTCT	5 (%2)
IVS2+5G>C	5 (%2)
c.1169A>G	5 (%2)
c.592_613del22	5 (%2)
c.1208C>T	4 (%1.6)
c.727C>T	4 (%1.6)
IVS11+1G>C	4 (%1.6)
c.836C>T	4 (%1.6)
IVS3-1G>A	4 (%1.6)
c.1162G>A	3 (%1.2)
c.165delT	3 (%1.2)
c.311C>A	3 (%1.2)
c.331C>T	3 (%1.2)
c.473G>A	3 (%1.2)
c.755G>A	3 (%1.2)
c.781C>T	3 (%1.2)
c.967_969delACA	3 (%1.2)
c.898G>T	3 (%1.2)
c.1042C>G	2 (%0.8)
c.1114A>T	2 (%0.8)
c.1157A>G	2 (%0.8)
c.533A>G	2 (%0.8)
c.638T>C	2 (%0.8)
c.673C>A	2 (%0.8)
c.691T>C	2 (%0.8)
c.754C>T	2 (%0.8)
c.826delA	2 (%0.8)
IVS4+1G>A	2 (%0.8)
c.1100delT	1 (%0.4)
c.1243G>A	1 (%0.4)
c.1289T>C	1 (%0.4)
c.146C>A	1 (%0.4)
c.526C>T	1 (%0.4)
c.688G>A	1 (%0.4)
c.722G>A	1 (%0.4)
c.728G>T	1 (%0.4)
c.838G>A	1 (%0.4)
c.992T>C	1 (%0.4)
IVS10-3C>T	1 (%0.4)
IVS7-5T>C	1 (%0.4)
Toplam	248 (%100)

Fenilalaninden kısıtlı diyet alan hastaların genotipleri incelendiğinde IVS10-11G>A/IVS10-11G>A (kırılma), c.782G>A/c.782G>A (p.Arg261Gln), c.842C>T/c.842C>T (p.Pro281Leu), IVS4+5G>T/IVS4+5G>T (kırılma), c.1089delG/c.1089delG (p.Lys363Asn(fs)...36X) genotipleri tedavi grupları arasında sadece fenilalaninden kısıtlı diyet alan hastalarda bulundu (Tablo 4.40).

Tablo 4.40. Fenilalaninden kısıtlı diyet alan hastalarda genotip dağılımı

Fenilalaninden Kısıtlı Diyet	
Genotip	Sayı (Yüzde %)
IVS10-11G>A/IVS10-11G>A	23 (%17.8)
c.782G>A/c.782G>A	7 (%5.4)
c.842C>T/c.842C>T	4 (%3.1)
IVS4+5G>T/IVS4+5G>T	4 (%3.1)
c.1089delG/c.1089delG	3 (%2.3)
IVS10-7C>A/IVS10-7C>A	3 (%2.3)
c.1222C>T/c.1169A>G	2 (%1.6)
c.1222C>T/c.1222C>T	2 (%1.6)
c.143T>C/c.1222C>T	2 (%1.6)
c.143T>C/c.143T>C	2 (%1.6)
c.592_613del22/c.592_613del22	2 (%1.6)
c.836C>T/c.836C>T	2 (%1.6)
c.842C>T/c.898G>T	2 (%1.6)
IVS10-11G>A/-	2 (%1.6)
IVS3-1G>A/IVS3-1G>A	2 (%1.6)
c.116_118delTCT/c.116_118delTCT	2 (%1.6)
c.1042C>G/c.1042C>G	1 (%0.8)
c.1100delT/IVS2+5G>C	1 (%0.8)
c.1114A>T/IVS10-11G>A	1 (%0.8)
c.1157A>G/c.1157A>G	1 (%0.8)
c.1162G>A/c.1162G>A	1 (%0.8)
c.1162G>A/c.782G>A	1 (%0.8)
c.1169A>G/c.143T>C	1 (%0.8)
c.1169A>G/c.842C>T	1 (%0.8)
c.1208C>T/-	1 (%0.8)
c.1208C>T/c.143T>C	1 (%0.8)
c.1222C>T/c.165delT	1 (%0.8)
c.1222C>T/c.898G>T	1 (%0.8)
c.1222C>T/IVS10-7C>A	1 (%0.8)
c.1243G>A/c.754C>T	1 (%0.8)
c.1289T>C/c.782G>A	1 (%0.8)
c.143T>C/-	1 (%0.8)
c.143T>C/c.473G>A	1 (%0.8)
c.143T>C/c.755G>A	1 (%0.8)
c.143T>C/c.782G>A	1 (%0.8)
c.143T>C/IVS10-11G>A	1 (%0.8)
c.143T>C/IVS11+1G>C	1 (%0.8)
c.143T>C/IVS2+5G>C	1 (%0.8)

c.165delT/c.1208C>T	1 (%0.8)
c.311C>A/c.526C>T	1 (%0.8)
c.311C>A/IVS10-11G>A	1 (%0.8)
c.331C>T/c.143T>C	1 (%0.8)
c.331C>T/c.331C>T	1 (%0.8)
c.473G>A/c.473G>A	1 (%0.8)
c.533A>G/c.143T>C	1 (%0.8)
c.638T>C/c.638T>C	1 (%0.8)
c.673C>A/c.673C>A	1 (%0.8)
c.688G>A/c.727C>T	1 (%0.8)
c.691T>C/c.691T>C	1 (%0.8)
c.722G>A/c.967_969delACA	1 (%0.8)
c.727C>T/c.727C>T	1 (%0.8)
c.727C>T/IVS2+5G>C	1 (%0.8)
c.755G>A/c.755G>A	1 (%0.8)
c.781C>T/c.781C>T	1 (%0.8)
c.782G>A/c.1114A>T	1 (%0.8)
c.782G>A/c.146C>A	1 (%0.8)
c.782G>A/c.533A>G	1 (%0.8)
c.782G>A/c.781C>T	1 (%0.8)
c.782G>A/IVS10-11G>A	1 (%0.8)
c.782G>A/IVS11+1G>C	1 (%0.8)
c.826delA/c.826delA	1 (%0.8)
c.842C>T/c.116_118delTCT	1 (%0.8)
c.842C>T/c.1208C>T	1 (%0.8)
c.842C>T/IVS10-11G>A	1 (%0.8)
c.967_969delACA/c.967_969delACA	1 (%0.8)
IVS10-11G>A/c.165delT	1 (%0.8)
IVS10-11G>A/c.754C>T	1 (%0.8)
IVS10-11G>A/c.838G>A	1 (%0.8)
IVS10-11G>A/c.842C>T	1 (%0.8)
IVS10-11G>A/c.992T>C	1 (%0.8)
IVS10-3C>T/c.311C>A	1 (%0.8)
IVS10-7C>A/IVS11+1G>C	1 (%0.8)
IVS11+1G>C/c.842C>T	1 (%0.8)
IVS2+5G>C/c.1169A>G	1 (%0.8)
IVS2+5G>C/c.728G>T	1 (%0.8)
IVS4+1G>A/IVS4+1G>A	1 (%0.8)
IVS4+5G>T/c.143T>C	1 (%0.8)
IVS7-5T>C/c.592_613del22	1 (%0.8)
Toplam	129 (%100)

* Koyu puntolu yazılan genotipler sadece bu grupta saptanan genotiplerdi.

BH4 alan hastaların allelleri incelendiğinde en fazla sayıda IVS10-11G>A (kırılma) (%12.7) olduğu görüldü. Bu alleli %11.3 oranlarla c.1169A>G (p.Glu390Gly) ve c.143T>C (p.Leu48Ser) allellerinin izlediği saptandı (Tablo 4.41.).

Tablo 4.41. BH4 alan hastaların allellerinin dağılımı

BH4	
Allel	Sayı (Yüzde %)
IVS10-11G>A	18 (%12.7)
c.1169A>G	16 (%11.3)
c.143T>C	16 (%11.3)
c.898G>T	12 (%8.5)
IVS10-7C>A	8 (%5.6)
c.533A>G	7 (%4.9)
c.1208C>T	5 (%3.5)
c.721C>T	5 (%3.5)
c.1114A>T	4 (%2.8)
c.781C>T	4 (%2.8)
c.631C>A	3 (%2.1)
c.782G>A	3 (%2.1)
c.1222C>T	3 (%2.1)
c.722G>A	3 (%2.1)
c.842C>T	3 (%2.1)
c.836C>T	2 (%1.4)
IVS2+5G>C	2 (%1.4)
c.1180G>C	2 (%1.4)
c.165delT	2 (%1.4)
c.311C>A	2 (%1.4)
c.47_48delCT	2 (%1.4)
c.1144T>C	1 (%0.7)
c.1157A>G	1 (%0.7)
c.116_118delTCT	1 (%0.7)
c.1223G>A	1 (%0.7)
c.1250A>G	1 (%0.7)
c.242C>A	1 (%0.7)
c.329C>T	1 (%0.7)
c.362T>C	1 (%0.7)
c.473G>A	1 (%0.7)
c.511G>T	1 (%0.7)
c.592_613del22	1 (%0.7)
c.688G>A	1 (%0.7)
c.785T>G	1 (%0.7)
c.887A>G	1 (%0.7)
c.997C>T	1 (%0.7)
IVS11+1G>C	1 (%0.7)
IVS11+5G>T	1 (%0.7)
IVS4+5G>T	1 (%0.7)
IVS4+6T>C	1 (%0.7)
IVS8-7A>G	1 (%0.7)
Toplam	142 (%100)

BH4 alan hastaların genotipleri incelendiğinde IVS10-11G>A/c.1169A>G (kırılma/p.Glu390Gly) genotipi tedavi grupları arasında sadece BH4 alan hastalarda bulundu (Tablo 4.42.).

Tablo 4.42. BH4 alan hastaların genotiplerinin dağılımı

BH4	
Genotip	Sayı (Yüzde %)
c.143T>C/c.143T>C	5 (%7.1)
IVS10-11G>A/c.1169A>G	4 (%5.7)
IVS10-11G>A/c.898G>T	3 (%4.3)
IVS10-7C>A/IVS10-7C>A	3 (%4.3)
c.1169A>G/IVS10-11G>A	2 (%2.9)
c.533A>G/c.1222C>T	2 (%2.9)
c.533A>G/c.842C>T	2 (%2.9)
c.898G>T/c.143T>C	2 (%2.9)
c.898G>T/IVS10-11G>A	2 (%2.9)
IVS10-11G>A/c.721C>T	2 (%2.9)
IVS10-11G>A/c.722G>A	2 (%2.9)
c.1114A>T/c.1223G>A	1 (%1.4)
c.1114A>T/IVS2+5G>C	1 (%1.4)
c.1144T>C/c.781C>T	1 (%1.4)
c.1157A>G/c.631C>A	1 (%1.4)
c.116_118delTCT/c.533A>G	1 (%1.4)
c.1169A>G/c.1169A>G	1 (%1.4)
c.1169A>G/c.143T>C	1 (%1.4)
c.1169A>G/c.785T>G	1 (%1.4)
c.1169A>G/c.842C>T	1 (%1.4)
c.1169A>G/IVS4+5G>T	1 (%1.4)
c.1208C>T/-	1 (%1.4)
c.1250A>G/c.722G>A	1 (%1.4)
c.143T>C/c.1180G>C	1 (%1.4)
c.143T>C/c.1208C>T	1 (%1.4)
c.143T>C/c.1222C>T	1 (%1.4)
c.165delT/c.688G>A	1 (%1.4)
c.165delT/c.898G>T	1 (%1.4)
c.311C>A/c.311C>A	1 (%1.4)
c.329C>T/c.473G>A	1 (%1.4)
c.362T>C/c.898G>T	1 (%1.4)
c.47_48delCT/c.721C>T	1 (%1.4)
c.47_48delCT/c.1180G>C	1 (%1.4)
c.592_613del22/c.1169A>G	1 (%1.4)
c.631C>A/c.781C>T	1 (%1.4)
c.631C>A/IVS10-11G>A	1 (%1.4)
c.721C>T/-	1 (%1.4)
c.721C>T/c.1114A>T	1 (%1.4)
c.781C>T/c.1169A>G	1 (%1.4)
c.782G>A/c.1169A>G	1 (%1.4)
c.836C>T/c.836C>T	1 (%1.4)
c.898G>T/c.242C>A	1 (%1.4)
c.898G>T/c.781C>T	1 (%1.4)
c.898G>T/IVS8-7A>G	1 (%1.4)
c.997C>T/IVS4+6T>C	1 (%1.4)
IVS10-11G>A/c.1208C>T	1 (%1.4)
IVS10-11G>A/c.511G>T	1 (%1.4)
IVS10-11G>A/c.533A>G	1 (%1.4)
IVS11+1G>C/c.533A>G	1 (%1.4)
IVS11+5G>T/c.1208C>T	1 (%1.4)
IVS2+5G>C/c.1208C>T	1 (%1.4)
Toplam	69 (%100)

* Koyu puntolu yazılan genotipler sadece bu grupta saptanan genotiplerdi.

Serbest diyet alan hastaların allelleri incelendiğinde en fazla sayıda c.898G>T (p.Ala300Ser) (%19.5) olduğu görüldü. Bu alleli %17.3 oranla c.1208C>T (p.Ala403Val) allelinin izlediği saptandı (Tablo 4.43.).

Tablo 4.43. Serbest diyet alan hastaların allellerinin dağılımı

Serbest Diyet	
Allel	Sayı (Yüzde %)
c.898G>T	36 (%19.5)
c.1208C>T	32 (%17.3)
c.688G>A	15 (%8.1)
IVS10-11G>A	11 (%6)
c.143T>C	8 (%4.3)
c.1139C>T	7 (%3.8)
c.1169A>G	6 (%3.2)
c.721C>T	5 (%2.7)
c.842C>T	5 (%2.7)
c.506G>A	4 (%2.2)
c.533A>G	4 (%2.2)
c.1222C>T	3 (%1.6)
c.631C>A	3 (%1.6)
c.722G>A	3 (%1.6)
c.1181A>C	2 (%1.1)
c.165T>G	2 (%1.1)
c.311C>A	2 (%1.1)
c.473G>A	2 (%1.1)
c.529G>A	2 (%1.1)
c.592_613del22	2 (%1.1)
c.781C>T	2 (%1.1)
c.782G>A	2 (%1.1)
IVS10-7C>A	2 (%1.1)
IVS11+1G>C	2 (%1.1)
IVS2+5G>C	2 (%1.1)
c.1028A>G	1 (%0.5)
c.1089delG	1 (%0.5)
c.1162G>A	1 (%0.5)
c.1187A>G	1 (%0.5)
c.1218A>G	1 (%0.5)
c.1223G>A	1 (%0.5)
c.1237C>T	1 (%0.5)
c.1255C>A	1 (%0.5)
c.158G>A	1 (%0.5)
c.223G>C	1 (%0.5)
c.331C>T	1 (%0.5)
c.520A>G	1 (%0.5)
c.734T>C	1 (%0.5)
c.809G>A	1 (%0.5)
c.826delA	1 (%0.5)
c.836C>T	1 (%0.5)
c.965C>G	1 (%0.5)
IVS2-13T>G	1 (%0.5)
IVS4+5 G>T	1 (%0.5)
IVS4+6T>C	1 (%0.5)
IVS9-1G>T	1 (%0.5)
Toplam	185 (%100)

Serbest diyet alan hastaların genotipleri incelendiğinde c.1208C>T/c.1208C>T (p.Ala403Val), c.898G>T/c.898G>T (p.Ala300Ser), c.1208C>T/c.898G>T (p.Ala403Val/p.Ala300Ser), c.688G>A/IVS10-11G>A (p.Val230Ile/kırılma), c.898G>T/- (p.Ala300Ser) genotipleri tedavi grupları arasında sadece serbest diyet alan hastalarda bulundu (Tablo 4.44.).

Tablo 4.44. Serbest diyet alan hastaların genotiplerinin dağılımı

Serbest Diyet	
Genotip	Sayı (Yüzde %)
c.1208C>T/c.1208C>T	6 (%6.3)
c.898G>T/c.898G>T	4 (%4.2)
c.1208C>T/c.898G>T	3 (%3.1)
c.688G>A/IVS10-11G>A	3 (%3.1)
c.898G>T/-	3 (%3.1)
c.143T>C/c.1208C>T	2 (%2.1)
c.1089delG/c.898G>T	1 (%1)
c.1139C>T/-	1 (%1)
c.1139C>T/c.1139C>T	1 (%1)
c.1162G>A/c.898G>T	1 (%1)
c.1169A>G/c.1139C>T	1 (%1)
c.1169A>G/c.1181A>C	1 (%1)
c.1169A>G/c.533A>G	1 (%1)
c.1181A>C/c.688G>A	1 (%1)
c.1208C>T/-	1 (%1)
c.1208C>T/c.1222C>T	1 (%1)
c.1208C>T/c.1223G>A	1 (%1)
c.1208C>T/c.311C>A	1 (%1)
c.1208C>T/c.722G>A	1 (%1)
c.1208C>T/IVS10-11G>A	1 (%1)
c.1208C>T/IVS2-13T>G	1 (%1)
c.1208C>T/IVS2+5G>C	1 (%1)
c.1222C>T/c.1255C>A	1 (%1)
c.1222C>T/c.898G>T	1 (%1)
c.143T>C/-	1 (%1)
c.143T>C/c.1169A>G	1 (%1)
c.143T>C/c.143T>C	1 (%1)
c.143T>C/c.898G>T	1 (%1)
c.158G>A/c.898G>T	1 (%1)
c.165T>G/IVS2+5G>C	1 (%1)
c.223G>C/c.165T>G	1 (%1)
c.311C>A/c.898G>T	1 (%1)
c.331C>T/c.898G>T	1 (%1)
c.473G>A/c.688G>A	1 (%1)
c.473G>A/c.898G>T	1 (%1)
c.506G>A/c.1208C>T	1 (%1)
c.506G>A/c.842C>T	1 (%1)
c.506G>A/IVS10-11G>A	1 (%1)

c.520A>G/c.842C>T	1 (%1)
c.529G>A/-	1 (%1)
c.529G>A/c.842C>T	1 (%1)
c.533A>G/c.1169A>G	1 (%1)
c.533A>G/c.533A>G	1 (%1)
c.592_613del22/c.1139C>T	1 (%1)
c.592_613del22/c.898G>T	1 (%1)
c.631C>A/c.631C>A	1 (%1)
c.631C>A/c.898G>T	1 (%1)
c.688G>A/c.1208C>T	1 (%1)
c.688G>A/c.143T>C	1 (%1)
c.688G>A/c.688G>A	1 (%1)
c.688G>A/c.721C>T	1 (%1)
c.688G>A/c.782G>A	1 (%1)
c.688G>A/c.826delA	1 (%1)
c.688G>A/c.842C>T	1 (%1)
c.688G>A/IVS9-1G>T	1 (%1)
c.721C>T/c.1218A>G	1 (%1)
c.721C>T/c.721C>T	1 (%1)
c.722G>A/c.1139C>T	1 (%1)
c.722G>A/c.1208C>T	1 (%1)
c.734T>C/c.1208C>T	1 (%1)
c.781C>T/c.898G>T	1 (%1)
c.782G>A/c.898G>T	1 (%1)
c.809G>A/c.1237C>T	1 (%1)
c.842C>T/c.898G>T	1 (%1)
c.898G>T/c.1028A>G	1 (%1)
c.898G>T/c.1169A>G	1 (%1)
c.898G>T/c.1208C>T	1 (%1)
c.898G>T/c.721C>T	1 (%1)
c.898G>T/c.781C>T	1 (%1)
c.898G>T/c.965C>G	1 (%1)
c.898G>T/IVS4+5 G>T	1 (%1)
IVS10-11G>A/c.1139C>T	1 (%1)
IVS10-11G>A/c.1187A>G	1 (%1)
IVS10-11G>A/c.1208C>T	1 (%1)
IVS10-11G>A/c.506G>A	1 (%1)
IVS10-11G>A/c.688G>A	1 (%1)
IVS10-11G>A/c.898G>T	1 (%1)
IVS10-7C>A/IVS10-7C>A	1 (%1)
IVS11+1G>C/c.1208C>T	1 (%1)
IVS11+1G>C/c.898G>T	1 (%1)
IVS4+6T>C/c.836C>T	1 (%1)
Toplam	96 (%100)

* Koyu puntolu yazılan genotipler sadece bu grupta saptanan genotiplerdi.

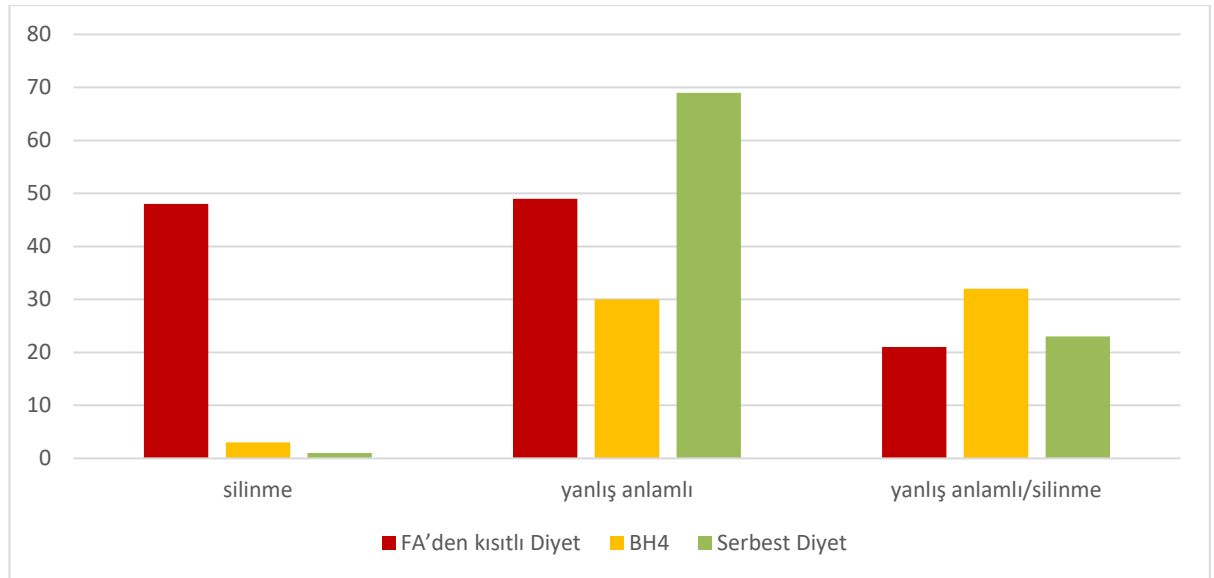
Hastalar almakta oldukları tedavi tipleri ile mutasyon tiplerine göre karşılaştırıldığında ise fenilalaninden kısıtlı diyet ile izlenen grupta yanlış anlamlı ve silinme mutasyonlarının çoğunlukta olduğu görüldü (Tablo 4.45.). BH4 tedavisi

almakta olanlarda ise yanlış anlamlı mutasyon içeren genotiplerin tek başına çoğunluğu oluşturduğu saptandı. Serbest diyet ile izlenen hastalarda ise en sık görülen mutasyonların homozigot veya allel eşi bulunamamış yanlış anlamlı genotiplerin tek başına önemli bir çoğunluk oluşturduğu gözlemlendi.

Tablo 4.45. Hastaların almakta oldukları tedavi ile mutasyon tiplerininin karşılaştırılması

	Tedavi		
	FA'den Kısıtlı Diyet	BH4	Serbest Diyet
silinme	48 (%38.1)*	3 (%4.3)	1 (%1)
yanlış anlamlı	49 (%38.9)	30 (%43.5)	69 (%71.9)*
anlamsız	3 (%2.4)	0	0
yanlış anlamlı/silinme	21 (%16.7)	32 (%46.4)*	23 (%24)
anlamsız/silinme	1 (%0.8)	0	0
yanlış anlamlı/anlamsız	4 (%3.2)	4 (%5.8)	3 (%3.1)
Toplam	126 (%100)	69 (%100)	96 (%100)

(*yanlış anlamlı, silinme ve yanlış anlamlı/silinme mutasyonları kendi aralarında karşılaştırıldığında, almakta oldukları tedavi açısından anlamlı farklar bulunmuştur $p<0.05$)



Grafik 4.17. Silinme ve yanlış anlamlı mutasyon tiplerine göre tedavi gruplarının dağılımı

Anlamsız mutasyonların sayısının yetersiz olması nedeniyle yanlış anlamlı, silinme ve yanlış anlamlı/silinme mutasyon tipleri arasında almakta oldukları tedavi açısından karşılaştırıldıklarında da anlamlı bir fark bulunmuştur. Buna göre homozigot veya allel eşi bulunamamış silinme mutasyonu olan hastalarda fenilalaninden kısıtlı diyet alanların oranı en yüksek iken, homozigot veya allel eşi bulunamamış yanlış anlamlı mutasyonu olan hastalarda serbest diyet alanların oranı ve heterozigot yanlış anlamlı/silinme olan hastalarda da BH4 alanların oranı en yüksektir ($p<0.05$). Buna göre yanlış anlamlı mutasyonların ağır klinikleri daha hafif hale getirdiği de öngörülebilir.

Fenilalaninden kısıtlı diyet alan hastalar ile BH4 kullanan hastaların allelleri arasında yapılan karşılaştırmada pek çok ortak allel saptanmıştır. Tek örneklem ki-kare testi varsayımına göre anlamlı fark saptanan beş allel bulunmuştur. BH4 yanıtı olan hastaların %11.3'ünde (n: 16) c.1169A>G ve %8.5'ünde (n: 12) c.898G>T bulunurken, fenilalaninden kısıtlı diyet alan hastalarda bunun oranı %2 (n: 5) ve %1.2 (n: 3) olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Fenilalaninden kısıtlı diyet alan hastalarda %9.3 (n: 23) olarak bulunan c.782G>A, %6.5 (n: 16) olarak bulunan c.842C>T ile %23.4 (n: 58) bulunan IVS10-11G>A allelleri; BH4 alan hastalar ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (%2.1, n: 3; %2.1, n: 3; %12.7, n: 18) (Tablo 4.46.).

Tablo 4.46. Fenilalaninden kısıtlı diyet ile BH4 alan hastaların mutasyonları arasında arasında anlamlı olarak farklı olan alleller ($p<0.05$)*.

	FA'den kısıtlı diyet	BH4
c.1169A>G	5 (%2)	16 (%11.3)*
c.782G>A	23 (%9.3)*	3 (%2.1)
c.842C>T	16 (%6.5)*	3 (%2.1)
c.898G>T	3 (%1.2)	12 (%8.5)*
IVS10-11G>A	58 (%23.4)*	18 (%12.7)

Klasik FKU olan hastalar ile serbest proteinli diyet ile takip edilenler tek örneklem ki-kare testi varsayımına göre karşılaştırıldığında altı allelde anlamlı olarak fark bulunmuştur. Klasik FKU olan hastalarda c.898G>T %0.5 (n: 1) saptanmışken, serbest proteinli diyet ile takip edilenlerde %19.5 (n: 36) saptanmıştır.

Klasik FKU olan hastalarda görülen IVS10-11G>A, c.842C>T, c.782G>A, IVS10-7C>A, IVS2+5G>C allelleri serbest proteinli diyet alan hastalardan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. İstatistiksel olarak karşılaştırılmayan; ancak klinik olarak bakıldığında c.116_118delTCT alleli %2.5 (n: 5) oranında sadece klasik FKU olanlarda tespit edilmiştir. Aynı şekilde c.1208C>T %17.3 (n: 32), c.688G>A %8.1 (n: 15), c.1139C>T %3.8 (n: 7), c.1169A>G %3.2 (n: 6), c.721C>T %2.7 (n: 5) oranlarıyla sadece serbest proteinli diyet alan hastalarda bulunmuştur (Tablo 4.47.).

Tablo 4.47. Klasik FKU olan ile serbest proteinli diyet alan hastalar arasında ortak olmayan alleller ile anlamlı olarak farklılık bulunan ortak allel ($p<0.05$)*.

	Klasik FKU	Serbest Diyet
c.898G>T	1 (%0.5)	36 (%19.5)*
IVS10-11G>A	62 (%31)*	11 (%6)
c.842C>T	22 (%11)*	5 (%2.7)
c.782G>A	15 (%7.5)*	2 (%1.1)
IVS10-7C>A	9 (%4.5)*	2 (%1.1)
IVS2+5G>C	9 (%4.5)*	2 (%1.1)
c.116_118delTCT	5 (%2.5)	
c.1208C>T		32 (%17.3)
c.688G>A		15 (%8.1)
c.1139C>T		7 (%3.8)
c.1169A>G		6 (%3.2)
c.721C>T		5 (%2.7)

Fenilalaninden kısıtlı diyet alan hastalar ile BH4 yanıtı hastaların genotipleri karşılaştırıldığında ortak genotipler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$); ancak ortak olmayan genotipler açısından sayısal olarak yorumda bulunmak mümkün olmuştur (Tablo 4.48.).

Tablo 4.48. Fenilalaninden kısıtlı diyet ile BH4 alan hastaların genotiplerinin karşılaştırılması (p>0.05)*

	FA'den kısıtlı diyet	BH4
IVS10-11G>A/IVS10-11G>A	23 (%18.3)*	
IVS10-11G>A/c.1169A>G		3 (%4.1)*
IVS10-11G>A/c.898G>T		3 (%4.1)*
c.143T>C/c.143T>C	2 (%1.6)	5 (%6.8)
.c.782G>A/c.782G>A	7 (%5.6)	1 (%1.4)
IVS10-7C>A/IVS10-7C>A	3 (%2.4)	4 (%5.5)
c.1169A>G/c.143T>C	1 (%0.8)	1 (%1.4)
c.1169A>G/c.842C>T	1 (%0.8)	1 (%1.4)
c.1208C>T/-	1 (%0.8)	1 (%1.4)
c.143T>C/c.1222C>T	2 (%1.6)	1 (%1.4)
c.836C>T/c.836C>T	2 (%1.6)	1 (%1.4)

Serbest proteinli diyet alan hastalar ile klasik FKU fenotipinde olan hastaların genotipleri karşılaştırıldığında ortak genotipler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05); ancak ortak olmayan genotipler açısından sayısal olarak yorumda bulunmak mümkün olmuştur (Tablo 4.49.).

Tablo 4.49. Serbest proteinli diyet alan hastalar ile klasik FKU olan hastaların genotiplerinin karşılaştırılması (p>0.05)*

	Klasik FKU	Serbest Diyet
IVS10-11G>A/IVS10-11G>A	23 (%0.23)*	
c.842C>T/c.842C>T	8 (%0.08)*	
c.1208C>T/c.1208C>T		6 (%6.3)*
c.898G>T/c.898G>T		4 (%4.2)*
IVS10-7C>A/IVS10-7C>A	3 (%0.03)	1 (%1)
c.1222C>T/c.898G>T	1 (%0.01)	1 (%1)
c.143T>C/-	1 (%0.01)	1 (%1)
c.143T>C/c.143T>C	1 (%0.01)	1 (%1)

4.10.4. Genotip ve Denver/WISC-R Test Sonuçlarının Karşılaştırması

Anlamsız mutasyonların sayısının yetersiz olması nedeniyle yanlış anlamlı, silinme ve yanlış anlamlı/silinme mutasyon tipleri WISC-R testi olan 6 yaş üstü hastalar ile karşılaştırıldıklarında anlamlı bir fark bulunmuştur. Buna göre homozigot veya allel eşi bulunamamış silinme mutasyonu olan hastalarda mental retardasyon (hafif, orta, ağır) oranı en yüksek iken, heterozigot yanlış anlamlı/silinme mutasyonu

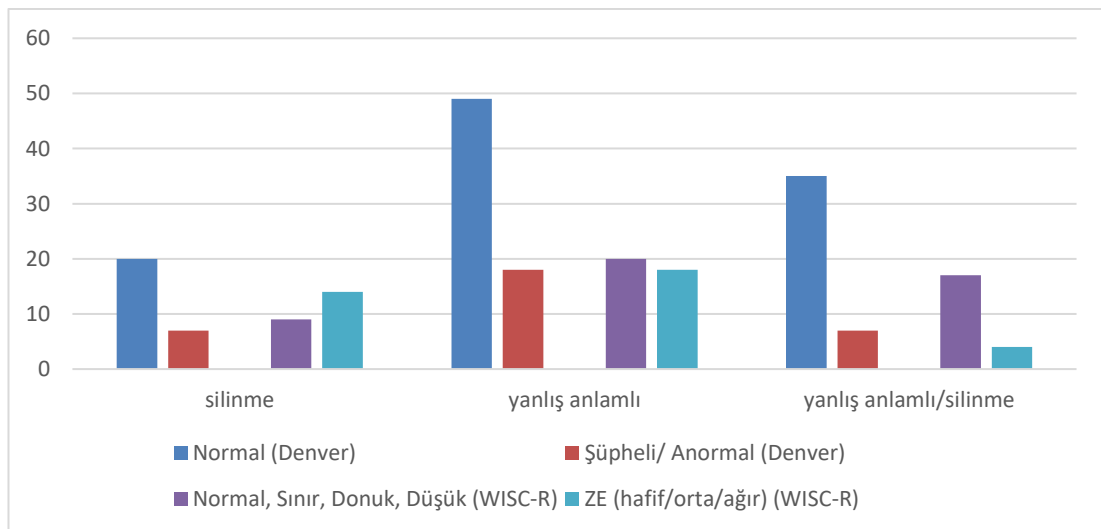
olan hastalarda normal (sınır, donuk veya düşük ile parlak) olanların oranı daha yüksektir ($p<0.05$) (Tablo 4.50.).

Tablo 4.50. Hastaların gelişimsel ve psikometrik değerlendirmeleri ile mutasyon tiplerinin karşılaştırılması

	Denver		WISC-R			
	Normal	Şüpheli/ Anormal	Normal, Sınır, Donuk, Düşük	ZE (hafif/orta)	Ağır ZE	Parlak
silinme	20 (%18.3)	7 (%21.9)	9 (%16.7)	13 (%34.2)*	1 (%100)	1 (%11.1)
yanlış anlamlı	49 (%45)	18 (%56.3)	20 (%37)	18 (%47.4)	0	7 (%77.8)
anlamsız	0	0	3 (%5.6)	0	0	0
yanlış anlamlı/silinme	35 (%32.1)	7 (%21.9)	17 (%31.5)*	4 (%10.5)	0	1 (%11.1)
anlamsız/silinme	0	0	0	3 (%7.9)	0	0
yanlış anlamlı/anlamsız	5 (%4.6)	0	5 (%9.3)	0	0	0
Toplam	109 (%100)	32 (%100)	54 (%100)	38 (%100)	1 (%100)	9 (%100)

(*yanlış anlamlı, silinme ve yanlış anlamlı/silinme mutasyonları kendi aralarında WISC-R sonuçları açısından normal (sınır, donuk veya düşük ile parlak) ve mental retarde (hafif, orta, ağır) olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklar bulunmuştur $p<0.05$)

Bu verilere göre, silinme mutasyonu olan hastaların ilerleyen dönemlerde zeka puanlarının daha düşük olacağı öngörülebilir.



Grafik 4.18. Silinme ve yanlış anlamlı mutasyon tiplerine göre gelişimsel ve psikometrik değerlendirmelerinin dağılımı

4.10.5. Fenilalanin Değeri Normal Olup Mutasyon Saptanan Hastalar

PAH geninde mutasyon analizi yapılan tüm hastalarda, heterozigot mutasyon saptanan sadece 2 hastada yenidoğan tarama testinde yüksek FA düzeyi olup başvuru anında ise FA 2mg/dl altında gelmiştir ve serbest diyet ile takip edilmiştir.

- c.688G>A/c.688G>A
- c.143T>C/-

4.10.6. BH4 Tedavisine Direnç Geliştiren Genotipler

Çalışmamızda 13 hasta BH4 yanıtı olduğu halde, izlemlerinde direnç geliştirerek fenilalanininden kısıtlı diyetle geri dönmüştür. Bu hastaların 10'unda kan FA düzeyi mg/dl üstünde seyretmiş, 3'ünde ise 4-6mg/dl arasında seyretmiştir. Bu sonuca göre BH4 tedavisi başarısız olan hastaların diyet tedavisine uyum sağlamakta zorlandıkları görülmüştür. BH4 tedavisi başarısız olan kız hastaların tamamının maternal FKU açısından riskli grupta oldukları düşünülmüştür. BH4 tedavisine direnç geliştiren vakaların genotipleri Tablo 4.51.'de verilmiştir.

Tablo 4.51. BH4 tedavisine direnç geliştiren hastaların genotipleri

Genotip	Sayı (Yüzde %)
c.782G>A/c.782G>A	2 (%15.38)
c.1114A>T/IVS10-11G>A	1 (%7.69)
c.1238G>C/c.992T>C	1 (%7.69)
c.1241A>G/IVS10-11G>A	1 (%7.69)
c.1252A>C/IVS10-11G>A	1 (%7.69)
c.1289T>C/c.1289T>C	1 (%7.69)
c.143T>C/c.143T>C	1 (%7.69)
c.311C>A/c.311C>A	1 (%7.69)
c.728G>A/c.1223G>A	1 (%7.69)
c.842C>T/c.143T>C	1 (%7.69)
IVS10-11G>A/IVS10-7C>A	1 (%7.69)
IVS11+5G>T/c.1012G>T	1 (%7.69)
Toplam	13 (%100)

BH4 tedavisine en sık direnç alleller %15.4 oranlarında saptanan c.782G>A ve IVS10-11G>A olarak bulundu. IVS10-11G>A alleli BH4 alanlarda (n: 19, %14) tek örneklem ki-kare testine göre BH4 dirençlilere (n: 4, %15.4) göre anlamlı olarak daha fazla bulundu; ancak bu test sıklıklar üzerinden sonucu gösterip yüzdeler açısından

her iki grupta benzer bulunduğu için anlamlı kabul edilmedi. Aynı şekilde c.143T>C allelinin de BH4 alanlarda (n: 16, %11.8) sıklık olarak anlamlı şekilde BH4 dirençlilere (n: 3, %11.5) göre daha fazla olduğu halde yüzdeleri benzer sonuçlandı. c.782G>A alleli ise BH dirençlilerde (n: 4, %15.4), BH4 alanlara (n: 1, %0.7) göre daha fazla sayıda bulundu (Tablo 4.52.).

Tablo 4.52. BH4 tedavisine direnç geliştiren hastaların allelleri

Genotip	Sayı (Yüzde %)
c.782G>A	4 (%15.4)
IVS10-11G>A	4 (%15.4)
c.143T>C	3 (%11.5)
c.1289T>C	2 (%7.7)
c.311C>A	2 (%7.7)
c.1012G>T	1 (%3.8)
c.1114A>T	1 (%3.8)
c.1223G>A	1 (%3.8)
c.1238G>C	1 (%3.8)
c.1241A>G	1 (%3.8)
c.1252A>C	1 (%3.8)
c.728G>A	1 (%3.8)
c.842C>T	1 (%3.8)
c.992T>C	1 (%3.8)
IVS10-7C>A	1 (%3.8)
IVS11+5G>T	1 (%3.8)
Toplam	26 (%100)

5. TARTIŞMA

İlk tanımlanan ve en yaygın metabolik hastalıklardan olan fenilketonüri hakkında günümüze kadar yurt içi ve yurt dışında pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda FKU hastalarının genotipleri, demografik özellikleri, fenotipleri, aldıkları tedaviler, mental düzeyleri ve takip durumları açısından karşılaştırmalar yapılmıştır. Kalıtsal metabolik hastalıkların moleküler patolojilerinin aydınlatılmasındaki nihai amaç hastalıklara özgü fenotip-genotip ilişkisinin kurulması ve bu bilgi doğrultusunda hastanın tanı, tedavi ve izlem ile ilgili yol haritasının en sağlıklı biçimde baştan belirlenmesidir. Bununla birlikte otozomal çekinik hastalıklar için tek gen-tek hastalık kavramı görüşü tamamen değişmiştir. Hücre içi proteinlerin rol aldığı yollar arası karmaşık ilişkiler ve pek çok epigenetik faktörler aynı genotipe sahip hastaların farklı fenotipe sahip olmasının nedeni olarak ileri sürülmektedir. Dolayısı ile otozomal çekinik kalıtılan metabolik hastalıklarda genotip fenotip ilişkisinin doğrusal bir ilişki şeklinde kurulması hipotetik olarak mümkün olmayabilir. Bununla birlikte büyük kohortlu çalışmalar ile hastaların genotip ile demografik ve ayrıntılı fenotipik özelliklerinin bir arada değerlendirilmesi, bu hastaların tanı, tedavi ve izleminde yol gösterici olacak ortak protokollerin belirlenmesine büyük katkıda bulunmaktadır.

Bu tez çalışmasında ülkemizde yenidoğan tarama programının başlatılmasını sağlayan ve ülke çapında bir referans hastane olarak nadir hastalıklar açısından ülkenin her yerinden hasta popülasyonunun geldiği merkez olarak Hacettepe Üniversitesi'nde takipli olan ve genotipleme tamamlanan 422 hiperfenilalaninemili hastanın demografik bilgileri, tanı kan FA düzeyleri, izlemde ortanca kan FA düzeyleri, uygulanan tedavi yöntemleri, gelişim ve psikometrik değerlendirme parametreleri retrospektif olarak değerlendirilerek genotip fenotip ilişkisinin ortaya konulması ve çekirdek bir veri tabanı oluşturulması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda *PAH* geninde mutasyon analizi yapılan 422 fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi hastası değerlendirilmiştir. Mutasyon analizi yapılan 373 vaka metabolizma bilim dalında takipli hastayken, 49 vaka dış merkezlerden genetik analiz

için sadece kan örneği gönderilen vakalardı. *PAH* geninde mutasyon bulunamayan 5 hastada *DNAJC12* geninde mutasyon analizi yapıldı.

Çalışma kapsamına alan hastaların cinsiyet dağılımında kızların oranı (%55.9) erkeklere (%44.1) göre daha yüksek oranda bulundu (Tablo 4.1.).

Hastalarımızın yarısından fazlasının yenidoğan döneminde başvurduğu (%59.7), bunu %36.5 ile süt çocukluğu döneminin izlediği görüldü. Sadece 8 vaka (%2.3) çocukluk yaş döneminde, 5 vaka ise (%1.4) erişkin dönemde başvurmuştu. Ülkemizde Hacettepe Üniversitesi öncülüğünde başlatılan ve 2006 yılında Sağlık Bakanlığı'na devredilen yenidoğan tarama programının oldukça başarılı olduğunu ve hastalık ile ilgili sağlık çalışanlarımızın duyarlılığının yüksek olduğunu söyleyebiliriz (Tablo 4.2. ve Grafik 4.1.).

Hastalar kayıtlı oldukları illere göre değerlendirildiğinde, kayıtlarına ulaşılabilen 365 hastadan büyük kısmının İç Anadolu Bölgesi'nden (%40.8) geldiği, bunu sırası ile Karadeniz (%28.2), Akdeniz (%8.2), Güneydoğu (%7.7), Ege (%5.5), Doğu Anadolu Bölgesi (%5.2) ve Marmara Bölgesi (%4.4) izliyordu (Tablo 4.3. ve Grafik 4.2.). 1990 yılında yapılan bir çalışmada tarama testi yapılan hastaların %60'nın Ankara'dan geldiği rapor edilmiştir (58). Sağlık Bakanlığı tarama programında Eskişehir ilinin doğusunda kalan iller için Ankara, batısında kalan iller için İstanbul, Ege ve Akdeniz bölgelerindeki metabolizma merkezleri hastaların yönlendirme merkezleri olarak belirlenmiştir. ***Buna göre fenilketonüri ile ilgili tarama programındaki organizasyon yapısındaki değişikliğe bağlı olarak bu verilerde değişkenlikler görülebilecektir.***

Kayıtlardan akrabalık bilgisine ulaşılabilen 293 vakanın akrabalık derecesine bakılmaksızın yaklaşık yarısında (%44) ebeveynler arasında akrabalık olduğu belirlendi (Tablo 4.4. ve Grafik 4.3.). Çalışmamızda 1. derece akrabalık oranı ise %19.8 bulunmuştur. Otozomal çekinik hastalıklarda 1. derece akrabalık oranı esas risk faktörü olarak alınmaktadır. Hacettepe Üniversitesi tarafından 1990 yılında yapılan bir çalışmada FKU hastalarındaki toplam akrabalık oranı ise %72 olarak rapor edilmiştir (58). 1991 yılında bilim dalımızda yapılan bir çalışmada fenilketonüri hastalarında 1. derece kuzen evlilik oranı %52.43 olarak verilmiştir. 1995 yılında

yapılan diğ er bir çalışmada ise toplam akrabalık oranı % 45.7 olarak rapor edilmiştir (59). Bizim çalışmamızda FKU hastalarının akrabalık oranı benzer şekilde toplam olarak %44, 1. derece akrabalık oranı %19.8 olarak belirlendi. Buna göre toplam akrabalık oranlarında 1995 yılından sonra çok belirgin dūřüklük olmasa da 1. derece akrabalık oranlarında belirgin dūřüklük görülmektedir. ***Bu sonucun ölkemizde fenilketonüri hastalığının sıklığı ile hastaların fenotip, genotip ve tedavi tipleri üzerine yansımaları belirgin şekilde görülmektedir.***

Ölkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2017 tarihli "Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları Kontrol Programı 2018-2021" bültenine göre fenilketonüri insidansı 1/4500, FKU taşıyıcılık sıklığı %4 olarak rapor edilmiştir. 1990'da yapılan bir çalışmada ölkemizde total FKU (başvuru kan FA>10mg/dl) insidansı 1/4370 ve hafif HFA (başvuru kan FA: 2-10mg/dl) insidansı 1/8971 olarak rapor edilmiştir (58). Sağlık Bakanlığı'nın en son verilerine göre ölkemizde fenilketonüri sıklığı 1/5200 olarak kabul edilmektedir. Buna göre ölkemizde her yıl 300-350 yeni FKU'lu vakanın doğduğu öngörülmektedir. Çeşitli ölkelerdeki FKU insidansı ile ilgili oranlar Tablo 5.1.'de görülmektedir.

Tablo 5.1. Ölkelere göre fenilketonüri hastalık insidansı (41,60-62)

Asya	Çin Kore Japonya Suudi Arabistan	1 : 17,000 1 : 41,000 1 : 125,000 1 : 14,623
Avrupa	İrlanda İskoçya Çekoslovakya Macaristan Danimarka Fransa Norveç Birleşik Krallık İtalya Finlandiya	1 : 4,500 1 : 5,300 1 : 7,000 1 : 11,000 1 : 12,000 1 : 13,500 1 : 14,500 1 : 14,300 1 : 17,000 1 : 200,000
Kuzey Amerika	Birleşik Devletler (Beyaz) Kanada	1 : 10,000 1 : 22,000
Okyanusya	Avustralya	1: 10,000

Hastaların fenotiplerinin belirlenmesinde Camp ve arkadaşlarının önerdiği şekilde başvuru anındaki kan FA düzeyleri kriter olarak alınmıştır. Vakalarımızın **bütün yaş grupları değerlendirilerek** yaptığımız çalışmada fenotip olarak en büyük grubunu %36.8 ile tedavi gerektirmeyen HFA grubunun oluşturduğu, bunu %30.1 ile klasik FKU'nun izlediği daha sonra %14.2 ile HFA-gri bölge grubu, %11.5 ile hafif FKU ve %7.2 ile orta derecede FKU tiplerinin izlediği belirlendi (Tablo 4.5. ve Grafik 4.4.). Çalışmamızda **yenidoğan döneminde** başvuran hastaların %23.6'sı klasik FKU, %18.2'si hafif-orta FKU ve %58.1'i HFA kliniğinde başvurmuştur. Öte yandan 2001 yılında bilim dalımızda **yenidoğan döneminde başvuran hastalar** kriter alınarak yapılan fenotip değerlendirmesinde klasik FKU oranı %57.4 (tanı kan FA >20mg/dl), hafif-orta FKU oranı %27.1 (tanı kan FA 10-20mg/dl) ve HFA oranı %15.4 (tanı kan FA 2-10mg/dl) olarak rapor edilmiştir (29). Buna göre gerek klasik FKU oranı ile hafif HFA oranları arasında büyük oranda tamamen ters bir yönelim bulunduğu görülmektedir. Şöyle ki klasik FKU hasta sıklığında %50 oranında düşüklük varken, HFA sıklığında ise 4 kat artış tespit edilmiştir. ***Buna göre gerek kendi çalışma grubumuz içinde başvuru yaşlarına göre, gerekse 2001 yılında yapılan çalışmaya göre hastalık fenotiplerinin farklılık göstermesi, akrabalık oranının giderek azalması ile birlikte daha hafif forma neden olan birleşik heterozigot genotipe sahip hastaların sıklığının artması, tarama testlerinin yaygınlaşması ve ölçüm yöntemlerinin değişmesiyle birlikte daha düşük düzeyde kan FA yüksekliği olan hastaların da takibe girmeye başlaması ile açıklanabilir. Bu sonuçlara göre bir projeksiyon yaptığımızda özellikle 1. derece akrabalık oranlarında azalma ile birlikte klasik FKU oranlarının giderek azalacağı, hafif HFA fenotipinin giderek artacağını öngörebiliriz.*** İlginç olarak tüm yaş grupları birlikte değerlendirilerek Rusya'da yapılan bir çalışmada klasik FKU %43.5, hafif-orta FKU oranı %35.4 ve HFA %21 oranlarında rapor edilmiştir, Çin'de yapılan benzer bir çalışmada fenotipler klasik FKU %50.82, hafif-orta FKU %27.26 ve HFA %19.66 oranlarında bulunmuştur (63, 64). Bu sonuçlar ülkemizde hafif HFA vakalarının bu ülkelere göre neredeyse iki kat fazla olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalarda toplumdaki genel akrabalık oranları ve çalışılan gruptaki akrabalık oranları

verilmemiştir. Bu nedenle karşılaştırmalı bir yorum yapma olanağımız bulunmamaktadır.

Çalışmamızda başvuru yaşlarına göre sadece (diğer grupların sayıları istatistiksel olarak yeterli olmadığı için) yenidoğan ile süt çocuğu grupları fenotip açısından karşılaştırılmıştır. Yenidoğanlarda hafif HFA (%58.1), süt çocuklarında ise klasik FKU fenotipi (%39.7) anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.6. ve Grafik 4.5.). İsveç'te 1965-2014 arası yenidoğan FKU taraması yapılmış hastaların genotip-fenotip karşılaştırılması ile ilgili bir çalışmada benzer şekilde hafif fenotiplerin sıklığının giderek arttığı görülmüştür (65). Biz yenidoğan tarama testi sayesinde hastaların erken dönemde düşük kan FA düzeylerinde yakalanabilme şansının artması yanında hastalarımızda 1. derece akrabalık oranlarında belirgin azalmaya bağlı olarak birleşik heterozigot genotipe sahip vakaların artmasının yenidoğanlarda hafif HFA vakalarını artmasını açıklayabileceğini düşünmekteyiz. Süt çocukluğu dönemindeki başvurularda daha yüksek kan FA düzeyi olan vakaların yaklaşık yarısı (%48.4) tarama programında yakalanan fakat merkezimize yenidoğan döneminden sonra başvuran hastaları oluşturmaktadır. Diğer vakalar ise semptomatik olarak başvuran ve bir kısmı taramadan kaçan hastaları oluşturmaktadır. ***Buna göre tarama programında vakaların asemptomatik dönemde merkezlere ulaşmaları konusunda daha duyarlı olunması gerektiği çok açıktır. Ayrıca mevcut tarama programında yanlış negatif sonuçların oranları ve nedenleri konusunda ayrıntılı bir çalışma yapılması gerekmektedir.***

Çalışmamızda izlemdeki ortanca FA düzeylerine göre hastalar **kontrol grubu** olarak 3 grupta değerlendirildi. **Kötü kontrol** ortanca kan FA düzeyi > 6mg/dl, **iyi kontrol** < 4 mg/dl olarak belirlendi, son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere santral sinir sisteminin etkilenme riski açısından ortanca değeri 4-6mg/dl olanlar da **riskli grup** olarak isimlendirildi.

Çalışmamızda 367 hastanın %70'inde ortanca kan FA düzeyleri 6mg/dl altında (iyi kontrol ve riskli grup), %30'unda ise ortanca FA düzeyi 6mg/dl üzerindedir (kötü kontrol). Almanya'da yapılan bir çalışmada 10 yaşına kadar olan hastaların % 60'ında, İngiliz-Avustralya ortak çalışmasında ise 10 yaşından sonra vakaların %50-80'inde kan

FA düzeylerinin istenilen aralıktan yüksek olduğu (>6mg/dl) saptanmıştır (66, 67). ABD’de erişkin FKU hastalarının %70’ten fazlasının sosyoekonomik nedenlerden dolayı tedaviye ulaşımında güçlük yaşadığı görülmüştür (68). ***Bu verilere göre hastalarımızdaki FA takibinin Batı toplumuna göre çok daha iyi durumda olduğu görülmektedir.***

Başvuru yaşı olarak kontrol grubu değerlendirmesinde istatistiksel olarak yenidoğan ile süt çocuğu grupları alındı. Yenidoğan döneminde başvuran hastaların büyük bir kısmının %43.4 ile iyi kontrol grubunda (ortanca kan FA <4mg/dl) yer aldığı, süt çocuklarında ise iyi kontrol grubunu % 27, kötü kontrol grubunun ise (ortanca kan kan FA > 6mg/dl) %48.4 olduğu bulundu (Tablo 4.9. ve Grafik 4.7.). Ayrıca yenidoğan ve süt çocukluğu grupları arasında WISC-R testi açısından süt çocukluğu döneminde başvuran hastalarda anlamlı olarak WISC-R testi anormal bulunmuştur. Yenidoğan döneminde başvuran hastalarda anormal WISC-R testi %21.9 bulunurken, süt çocukluğu döneminde başvuran hastalarda anormal WISC-R testi %46.1 olarak bulunmuştur. ***Tüm bu veriler, hastaların en erken dönemde merkezimize başvurmasının fenilalaninin toksik etkisinin önlenmesi açısından çok önemli olduğunu göstermektedir.***

Çalışmamızda hastaların aldıkları **tedavi şekli** ile **izlem ortanca FA düzeyleri** arasındaki ilişki hastaların diyetle uyumu açısından değerlendirildi. Hastalarımızın aldıkları tedavi seçenekleri **fenilalaninden kısıtlı diyet, serbest diyet, BH4 tedavisi** olarak 3 başlık altında değerlendirildi. Sadece 5 vaka FA’den kısıtlı diyet ile birlikte nötral aminoasit aldığı için bu hastalar FA’den kısıtlı diyet grubu içinde değerlendirildi.

İzlemde değerlendirilen ortanca FA düzeyleri ile (kötü, iyi ve riskli grup kontrol grupları) tedavi seçenekleri (fenilalaninden kısıtlı diyet, BH4 tedavisi ve serbest diyet) arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, çalışmamızda **fenilalaninden kısıtlı diyet** ile izlenen 144 hastanın yaklaşık yarısının (%49.3) kötü kontrol olan grupta (ortanca kan FA >6mg/dl) yer aldığı görüldü. **BH4 tedavisi** alanların çoğunda %62.9 ile riskli kontrol grubu (ortanca kan FA düzeyi 4-6mg/dl) en büyük grubu oluşturmaktaydı. Serbest diyet alan hastaların ise yine büyük kısmı iyi kontrol grubundaydı (%66) (ortanca kan FA <4mg/dl). ***Buna göre fenilalaninden kısıtlı diyet verdiğimiz hastalarımızın***

yarısında başarılı olunamadığı, bu konu ile ilgili tüm birimlerin çok daha fazla çaba göstermesi gerektiğini düşünüyoruz. Öte yandan maternal fenilketonüri açısından kan FA düzeyinin 4mg/dl üzerinde olması riskli olarak kabul edilmektedir. Buna göre BH4 tedavisi alanların toplam olarak %72.9'unda ve serbest diyet alanların %34'ünde izlem ortanca FA değerlerinin 4mg/dl üzerinde olduğu göz önüne alınarak ileri dönemlerde bu hastaların maternal fenilketonüri açısından çok daha yakın takiplerinin yapılması ve eğitimlerinin verilmesi gerektiği açıkça görülmektedir (Tablo 4.13. ve Grafik 4.9.). **Ayrıca son yapılan çalışmalarda 4 mg/dl üstündeki FA değerlerinin hastaları nörolojik olarak etkileme açısından riskli olduğu kabul edilecek (15, 44) olursa tek başına BH4 tedavisinin verilme seçeneğinin yeniden gözden geçirilmesi, ayrıca serbest diyet alan vakaların yaklaşık 1/3'ünün değerlendirmesinin çok dikkatli yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.**

Çalışmamızda 48 saatlik yükleme testi ile 87 vakanın BH4 tedavisine yanıtı olduğu belirlendi (%27.7). Dört vaka kendi isteği ile BH4 tedavisi yerine FA'den kısıtlı diyet almak istediğini bildirmiştir. İlginç olarak BH4 yükleme testine yanıtı 13 vakada sonradan BH4'e direnç gelişmiştir. Rusya'da 2579 hastada, Polonya'da 1286 vakalık bir çalışmada BH4 tedavisine yanıtı vaka oranı % 28.2 bulunmuştur (63, 69). Bu veriler ile BH4 yanıtı vakaların oranı benzerlik göstermektedir. Çalışma grubumuzda 13 vaka, yenidoğan veya süt çocukluğu döneminde yapılan yükleme testi ile BH4 yanıtı iken daha sonra BH4 tedavisine direnç geliştirmiş ve FA'den kısıtlı diyet alan tedavi grubuna sokulmuştur. Buna göre BH4 yanıtı vakalarda sonradan direnç geliştirme oranı %15.7 olarak bulundu. Hastaların direnç geliştirme yaşları 1.5-2 yaş arasındaydı. Fenilalaninden kısıtlı diyete geçildikten sonra 13 vakanın 10'unda (%76.9) ortanca kan FA değerlerinin 6mg/dl üstünde seyrettiği (kötü kontrol), geri kalan 3 vakada ise ortanca kan FA düzeylerinin 4-6mg/dl (riskli grup) olduğu belirlendi. **Bu sonuçlar, 1 yaşından sonra normal gıda örüntüsünde yer alan gıdaları tadan hastaların diyete uyumlarının son derece güç olması ile açıklanabilir. Öte yandan kan FA düzeyi > 4mg/dl olan değerlerin sinir sistemini etkileme riski olması nedeniyle bu 13 vakalık serinin tümünün sinir sisteminin etkilenme açısından risk altında olduğu görülmektedir. Bu hastaların maternal fenilketonüri açısından da risk altında**

düşünülebilir. BH4 yükleme testi ile ilgili literatürde birkaç protokol önerilmiştir. Bunlardan en çok kullanılanı yüksek doz BH4 (genelde 20mg/kg) verildikten 48 saat sonra kan FA düzeyi ile yanıtın değerlendirilmesidir. Bu yöntemin hastalarda uzun süreli BH4 yanıtı değerlendirmede yeterli olduğu rapor edilmiştir (70). Biz de hastalarımızda 48 saatlik protokolü uygulamaktayız. Bununla birlikte gerek BH4'e sonradan direnç geliştiren vakalar, gerekse BH4 yükleme protokolleri ile sonradan direnç geliştiren vakaları karşılaştıran bir çalışma yoktur. Bu verilere göre BH4 tedavisi değerlendirilirken BH4'e yanıtı vakaların %15'ten fazlasında direnç gelişebildiği, bunun daha sonra tedaviye uyum açısından büyük risk taşıdığı aileye anlatılmalıdır. **Çalışmamız sonuçları ile BH4'e direnç geliştiren vakaları hasta genotipleri ile öngörmek şu an için mümkün değildir. Sonuç olarak biz BH4'e yanıt veren vakaların 2 yaşına kadar FA'den kısıtlı diyet ile izlenmesi, 2 yaşından sonra tekrar yükleme yapılarak yanıt vermesi durumunda hastanın tedavi seçeneğinde BH4'ün tekrar değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.**

Çalışmamızda FA'den kısıtlı diyet, serbest diyet ve BH4 alan hastalar arasında özel eğitim ihtiyacı olan toplam 39 hasta tespit edilmiştir. Bu hastaların yaklaşık yarısında (%43.6) kan FA düzeyinin 6mg/dl altında seyrettiği halde nörogelişim düzeylerinin geri olduğu görülmüştür (Tablo 4.14.). **Kan FA düzeyi düşük seyreden fakat nörogelişim düzeylerinin geri olan hastalarda öncelikle gelişim geriliğine neden olabilecek diğer genetik ve epigenetik faktörlerin aranması gerekir.**

Çalışmada 373 hastanın %27.1'inin takiplerini bıraktığı belirlenmiştir. Bu hastaların bir kısmının yakın bir metabolizma merkezinde takibe girmek istedikleri belirlenmiş, fakat büyük bir kısmında takipsizliğin nedenine dair bilgiye ulaşamamıştır. Takibi bırakan vakaların %57.4'inin kız olması maternal fenilketonüri açısından risk faktörü oluşturmaktadır (Tablo 4.15.). Takibi bırakan hastaların toplam olarak yaklaşık yarısının kötü kontrol grubu (ortanca FA >6mg/dl) ya da riskli grupta (ortanca FA 4-6mg/dl) olduğu belirlendi (oranları sırası ile %29.9 ve %21.2) (Tablo 4.16 ve Grafik 4.10).

ABD'de protein kısıtlı diyeti bırakmış FKU hastalarının uzun dönem takiplerine yönelik yapılan bir çalışmada, 6 yaşından önce diyeti bırakanlar ile 10-12 yaşından

sonra diyeti bırakan hastalar arasında zekâ kapasitesi açısında belirgin bir fark olduğu görülmüştür. Bu durum cinsiyetten bağımsız bulunmuştur. Yaştan bağımsız olarak diyeti bırakan hastalarda sayısal becerilerde düşüş, tedavi başlangıcının zamanından bağımsız olarak beyin MRG ile EEG bulgularında kötüleşme görülmüştür. Diyetsiz izlendiği durumda kan FA düzeyi 12mg/dl altında olan hastalarda ise mental etkilenme daha az bulunmuştur (71). Kayıtlarımızın yeterli olmaması nedeniyle çalışmamızda takibi bırakan hastalarımızla ilgili benzer istatistik verileri elde etmek ve yorumlamak mümkün değildir. Bununla birlikte genel olarak hastalarda en azından adölesan döneme ve özellikle kız hastalarda üreme çağına kadar olan diyetin sıkı bir şekilde takibi önerilmektedir, aksi takdirde artan maternal FKU riski ile birlikte, yenidoğan tarama testlerinin getirdiği avantajların da klinik öneminin azalmaya başlayacağı öngörülmüştür.

Çalışmamızda 6 yaş altında yapılan Denver testi ile 6 yaş üstünde yapılan WISC-R testlerinin kontrol grupları açısından (kötü, iyi ve riskli grup) kendi aralarında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.18 ve Grafik 4.12.). Verilerimize göre Denver testinin hiperfenilalaninemi vakalarında kontrol grupları arasında ayırt ediciliğinin olmadığı görüldü. WISC-R test sonuçlarının da benzer şekilde kontrol grupları arasında bağımsız olması, santral sinir sistemi gelişiminin 6 yaşın altında tamamlanmış ve bu yaştan sonra olan FA yüksekliklerinin zekâ puanı seviyesini kategori atlatacak kadar etkilememesine bağlı olarak açıklanabilir. Brezilya'da yapılan bir çalışmada erken yaşta tanı alan ve kan FA düzeyi 4mg/dl'den düşük ve yüksek seyreden iki grup karşılaştırılmıştır. Kan FA düzeyi > 4mg/dl olan hastalarda kişisel-sosyal ve dil alanlarında gelişim basamakları anlamlı şekilde geri bulunmuştur (72). Bizim çalışmamızda hastaların kayıtlarında standart şekilde Denver testinin alt gruplarının sonuçları bulunamamıştır. Bizim verilerimiz Denver testinin genel anlamda kontrol gruplarında (kötü kontrol, iyi kontrol ve riskli grup) ayırt edici özelliğinin olmadığını işaret etmekle birlikte vakalarımızda Denver testini oluşturan 4 parametrenin ayrıntılı istatistik verisi yoktur. Bu nedenle hastaların izleminde Denver testinin yeterliliği konusunda kesin bir sonuca varmak mümkün olmamıştır. Şili'de yapılan bir çalışmada 31 ayın altındaki HFA ve FKU tanılı hastalara Bayley Bebekler İçin Gelişim Ölçeği (1993)

uygulanmış ve HFA olan hastalar lehine anlamlı olarak fark bulunmuştur (73). ***Sonuç olarak hastalarımıza uygulanan Denver testinin daha dikkatli ve bu konuda eğitim alan kişiler tarafından yapılması ve rutin değerlendirme kapsamına Bayley Bebekler İçin Gelişim Ölçeği'nin eklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.***

ABD'de yapılan bir çalışmada her 1.7mg/dl FA düzeyi yüksekliğinin, WISC-R testinde 1.3-3.9 arası zekâ puanı düşüklüğüne yol açtığı gösterilmiştir (43). Bizim çalışmamızda ise hastaların zekâ puanları rakamsal yerine kategorik olarak (normal/sınır, hafif/orta/ağır ZE ve parlak) ayrılmış olduğu için kategoriler arasında ortanca kan FA düzeylerine göre rafine bir veri elde edilememiştir. WISC-R testinde gruplar için zekâ puanları hafif ZE için 50-70, orta ZE için 35-50, ağır ZE için 20- 35, sınır için 70-90, normal için 90-110 ve parlak için 110-125 olarak alındığı göz önünde alındığında, ***bizim hastalarımızdaki gibi kategorik değerlendirme yönteminin hastaların kognitif fonksiyonlarını rafine olarak değerlendirmede yeterli olmadığı görülmüştür.*** Şili'de yapılan çalışmada WISC-R testinde zeka düzeyi kan FA > 10mg/dl olan FKU hastalarında, kan FA >10mg/dl olan HFA'lı hastalara göre daha düşük bulunmuştur (73).

Bizim çalışmamızda WISC-R testi yapılan hastalar içinde, kontrol grupları (kötü, iyi, riskli grup) ile zekâ kategorileri ilişkisinde 3 grupta da anlamlı fark görmedik. Diğer bir anlatımla kötü kontrol, iyi kontrol ve riskli gruplarda WISC-R testi oranları benzer bulundu (sırası ile %50.8, %50 ve %58.9). Macaristan'da erişkin FKU hastalarında yapılan psikometrik değerlendirme sonuçlarına göre, diyetle uyum ve uymayan FKU hastaları arasında yine bizim çalışmamıza benzer şekilde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (74). Öte yandan gruplar içinde WISC-R sonucu düşük olan hastaların kötü kontrol grubunda olanları %69.2 olarak bulunurken, WISC-R testi normal çıkan grupta kötü kontrol oranı ise %49.2 olarak bulunmuştur. ***Bu veri ile WISC-R testi anormal çıkan hastanın geçmişteki diyet uyumunun çok yüksek olasılıkla kötü olduğu sonucuna varılabilir fakat WISC-R testi normal bulunan bir hastanın geçmişteki diyet uyumunun iyi ya da kötü olduğu konusunda bir öngörüle bulunulamayacağı gösterilmektedir.*** Başka bir çalışmada tedavi gerektirmeyen HFA hastalarında WISC-R testi ile yapılan psikometrik

değerlendirmede hastaların IQ skorları, sağlıklı bireylerle aynı bulunmasına karşın bu hastalarda karar verici fonksiyonlarda zorluk yaşandığı saptanmıştır (75). ***Buna göre WISC-R testi yanında, hastaların nörobilişsel etkilenmelerinin değerlendirilmesinde daha rafine testlerin uygulanması gerekir.***

5.1. Genotip – Fenotip Değerlendirmesi

Çalışmamızda PAH geninde mutasyon tespit edilen 405 hastada 95 farklı allel ve 236 farklı genotip belirlendi. Çalışmamızda 13 novel mutasyon bulundu. Yanlış anlamlı mutasyonlar (%72.3) en büyük allel frekansına sahipti. Genotipler içinde birleşik heterozigotlar %53.1 ile en büyük grubu oluşturuyordu. En sık görülen mutasyon olarak IVS10-11G>A (%8.9) bulundu (Tablo 4.21., Tablo 4.22. ve Grafik 4.15.).

Çalışmamızda klasik FKU olan hastaların mutasyon profillerinde delesyonlar %70.3 ile en büyük grubu oluşturuyordu. Buna karşılık tedavi gerektirmeyen serbest diyet alan ve gri bölge fenotipinde olan hafif HFA vakalarının tamamına yakınında yanlış anlamlı mutasyonlar bulunmaktaydı (sırasıyla %98.4 ve %94.6) (Tablo 4.23 ve Grafik 4.16). Genotip olarak anlamsız homozigot ve anlamsız/delesyon genotiplerinin tamamı kan FA düzeyi 15mg/dl üzerinde olan gruplarda (orta ve klasik FKU) bulunuyordu, buna karşın yanlış anlamlı mutasyon içeren birleşik heterozigot genotipler daha hafif fenotiplerde daha sık görülüyordu. ***Buna göre delesyon veya anlamsız mutasyonların fenotipi kötüleştirdiği, yanlış anlamlı mutasyonların ise daha hafif fenotipe yol açtığı öngörülebilir.*** İran'da 2018'de yapılan bir çalışmada, benzer şekilde delesyon ve anlamsız mutasyonları olan hastaların başvuru kan FA düzeylerinin yanlış anlamlı mutasyonu olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (76). Bu verilere göre yanlış anlamlı mutasyonların ağır klinikleri daha hafif hale getirdiği de söylenebilir.

Fenotiplere göre allel sıklıkları açısından bakıldığında tanı kan FA düzeyi >10mg/dl olan klasik, orta ve hafif FKU olan fenotiplerde IVS10-11G>A, c.842C>T (p.Pro281Leu) ve c.782G>A (p.Arg261Gln) allellerinin ilk üç sırayı aldığı görüldü (Tablo 4.24., Tablo 4.26., Tablo 4.28.). Bu allellerin literatürle uyumlu şekilde FA'den kısıtlı diyet alan hastalarda da yüksek olduğu bulundu. Kan FA düzeyi <10mg/dl olan hafif

HFA-gri bölge ve tedavi gerektirmeyen hafif HFA fenotiplerinde ise c.898G>T (p.Ala300Ser) ve c.1208C>T (p.Ala403Val) allellerinin daha sık görüldüğü, özellikle c.688G>A (p.Val230Ile) allelinin sadece tedavi gerektirmeyen HFA grubunda (tanı kan FA 2-6mg/dl) olan 18 vakada bulunması dikkat çekici idi (Tablo 4.30., Tablo 4.32). Bütün fenotipler arasında genotiplere bakıldığında c.842C>T/c.842C>T, c.782G>A/IVS10-11G>A ve c.1089delG/c.1089delG mutasyonlarının sadece klasik FKU olan hastalarda, c.1208C>T/c.1208C>T (p.Ala403Val/p.Ala403Val) genotipinin ise sadece tedavi gerektirmeyen hafif HFA hastalarında olduğu görüldü (Tablo 4.25., Tablo 4.33.). ***Buna göre p.Val230Ile mutasyonu ve p.Ala403Val/p.Ala403Val genotipinin tanı kan FA düzeyi 2-6mg/dl olan tedavi gerektirmeyen vakalar için özgül olduğu, c.842C>T/c.842C>T, 782G>A/IVS10-11G>A ve c.1089delG/c.1089delG genotiplerinin de klasik FKU hastalar (tanı kan FA >20mg/dl) için özgül olduğunu söyleyebiliriz. Bu veriler üzerinden fenilketonürlü hastalarda genotip fenotip ilişkisi kurulabileceğini düşünüyoruz.***

Çalışmamızda izlem ortanca FA düzeylerine göre belirlenen kontrol grupları (iyi kontrol <4mg/dl, riskli grup 4-6mg/dl, kötü kontrol >6mg/dl) ile mutasyon verileri değerlendirilerek c.1208C>T ve c.688G>A allelleri iyi kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.34.). Kötü kontrol grubunda ise IVS10-11G>A ve c.782G>A allelleri ve IVS10-11G>A/IVS10-11G>A genotipi anlamlı olarak yüksek bulundu. ***Kontrol gruplarına göre spesifik olan diğer tanımla sadece belli bir grupta görülen mutasyonlar göz önüne alındığında, c.1208C>T/c.1208C>T, c.898G>T/c.898G>T ve c.1208C>T/c.898G>T genotiplerin iyi kontrol grubu için (Tablo 4.35.), c.638T>C alleli ve c.842C>T/c.898G>T genotipinin riskli grup için (Tablo 4.36., Tablo 4.37.), c.782G>A/c.782G>A ve IVS4+5G>T/IVS4+5G>T genotiplerinin ise kötü kontrol grubunda bulunduğu (Tablo 4.38., Tablo 4.39.) tespit edildi. Buna göre bu veriler ile hastaların genotipleri değerlendirilerek hastaların kontrol grupları hakkında bir öngörüde bulunabilir ve hastalar prognoz açısından daha rafine değerlendirilebilir.***

Benzer şekilde hasta genotipleri ile WISC-R test sonuçları karşılaştırıldığında homozigot delesyon mutasyonu içeren hastalarda zihinsel engellilik oranı en yüksek

iken, yanlış anlamlı/delesyon mutasyonu olan hastalarda normal/sınır ve parlak hastaların sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 4.51. ve Grafik 4.18.). **Bu veri WISCR- sonuçlarının hasta genotiplerinin diğer parametrelerle olan ilişkisiyle paralellik göstermektedir. Dolaylı olarak WISC-R testinin güvenilirliğinin daha iyi olduğunu göstermektedir.**

5.2. Genotip – Tedavi Tipi Değerlendirmesi

Çalışmamızda tedavi grupları ile mutasyonlar arasındaki ilişki karşılaştırıldığında IVS10-11G>A/IVS10-11G>A, c.782G>A/c.782G>A, c.842C>T/c.842C>T, IVS4+5G>T/IVS4+5G>T, c.1089delG/c.1089delG genotiplerinin sadece FA'den kısıtlı diyet alan grupta olduğu görüldü (Tablo 4.41.). BH4 alan hastaların mutasyonlarına bakıldığında özgül olarak sadece IVS10-11G>A/c.1169A>G genotipi saptandı (Tablo 4.43.). Serbest diyet alan hastalarda ise özgül olarak c.1208C>T/c.1208C>T, c.898G>T/c.898G>T, c.1208C>T/c.898G>T, c.688G>A/IVS10-11G>A, c.898G>T/- genotipleri saptandı (Tablo 4.45). Spesifik genotipe sahip gruplar sayısal olarak değerlendirildiğinde vakaların %21.5 sini oluşturmaktadır. **Buna göre bazı genotipler üzerinden giderek hastaların yaklaşık 1/5'inde (% 21.5) tedavi şekilleri tanı konulduğu andan itibaren öngörülme potansiyeline sahiptir.**

Mutasyon tipleri ile aldıkları tedavi grupları (FA'den kısıtlı diyet, BH4, serbest diyet) açısından karşılaştırıldıklarında homozigot delesyon mutasyon içeren hastaların FA'den kısıtlı diyet (%38.1), yanlış anlamlı/delesyon mutasyonu olan hastaların BH4 tedavisi (%46.4), homozigot yanlış anlamlı mutasyon içeren hastaların serbest diyet (%71.9) aldıkları oranlar anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.46 ve Grafik 4.17). **Bu verilere göre tedavi tipleri-genotip ilişkisi, genotip-fenotip ilişkisi ile benzerlik göstermektedir.**

Çalışmamızda tedavi tipleri ile genotip ilişkisi ayrıntılı olarak değerlendirildi. Çalışmamızda c.1169A>G alleli (p.Glu390Gly) BH4 alan hastalarda, FA'den kısıtlı diyet alanlara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Hırvatistan'da yapılan bir genotip çalışmada bu allel Balkan ülkelerinde sıklıkla bulunan hafif bir mutasyon olarak, BH4 yanıtı değerlendirilmiştir ve homozigot genotipin rezidüel enzim aktivitesi %70 olarak bildirilmiştir (63, 77-79). Çalışmamızda fenilalaninden kısıtlı diyet

alan hastalarda c.782G>A (p.Arg261Gln) ve c.842C>T (p.Pro281Leu) allelleri, BH4 alan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Çeşitli yayınlarda c.782G>A alleli olan bireylerde ağır bir mutasyon olarak tanımlanmış, rezidüel enzim aktivitesi %30 olarak rapor edilmiştir (80). Türkiye’de yapılan bir çalışmada bu mutasyona sahip bireylerde kısmi BH4 yanıtı olduğu bildirilmiş, Brezilya’da yapılan diğer bir çalışmada c.782G>A için homozigot olan hastalarda klasik FKU fenotipleri ağırlıkta bulunmuştur (78, 79, 81). Diğer yandan bazı yayınlarda Doğu Avrupa ve Orta Doğu’da sıklıkla görülen c.842C>T allelinin ağır fenotipe neden (rezidüel enzim aktivitesinin <%1) olduğu bildirilmiştir (63, 79, 80). **Buna göre verilerimiz literatür ile uyumludur.**

Çalışmamızda c.898G>T (p.Ala300Ser) allelinin tanı esnasında kan FA düzeyi 2-6mg/dl olan tedavi gerektirmeyen grupta (43 vaka) anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Bu allele sahip bir vakada tanı kan FA düzeyi >20mg/dl, 3 vakada 10-20 mg/dl aralığında ve 6 vakada 6-10 mg/dl bulundu. İlginç olarak bu vakalardan 36’sı serbest diyet ile izlenirken 3 vakanın FA den kısıtlı diyet ile izlendiği belirlendi. FA den kısıtlı diyet alan hastaların genotiplerinde (p.Ala300Ser) alleleline 2 vakada c.842C>T (p.Pro281Leu) ve c.1222C>T (p.Arg408Trp) allelinin eşlik ettiği görüldü. p.Pro281Leu mutasyonunun klasik FKÜ hastalar için özgül olduğunu belirlemiştik, buna karşın p.Arg408Trp mutasyonu açısından değerlendirme parametreleri ile ilgili bir özgülük bulunamadı. Ayrıca çalışmamızda BH4 yanıtı 12 hastanın p.Ala300Ser mutasyonuna sahip olduğu, ortanca kan FA düzeyi 4-6mg/dl olan 18 vakanın ise p.Ala300Ser alleli taşıdığı tespit edildi. BH4 tedavisi altında izlenen ve p.Ala300Ser alleleline sahip 12 vakanın 5 tanesinin orta kan FA düzeyleri riskli bölgede (ortanca kan FA 4-6mg/dl) bulundu. **Sonuç olarak çalışmalarımızda p.Ala300Ser allelinin hafif bir mutasyon olduğu, homozigot genotiplerinin serbest diyet ile izlenebileceği, fakat riskli bölgede de sıklıkla görüldüğü göz önüne alındığında bu hastaların bu açıdan daha dikkatli izlenmesi gerektiği, hastaları riskli bölgeden çıkarmak için yani kan FA düzeyini 4mg/dl altına indirmek için BH4 tedavisinin yeterli olmayabileceği öngörülebilir. p.Ala300Ser allelinin yanına diğer mutasyonlar geldiğinde (özellikle p.Pro281Leu) hastanın fenotip ve buna bağlı olarak tedavi şeklinin değişebileceği konusuna özellikle dikkat edilmelidir.** p.Ala300Ser allelinin Türk popülasyonunda

BH4 yanıtı olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (78, 80). Aynı zamanda Avrupa'da düşük oranda bulunmakla birlikte Orta Doğu toplumlarında sık görülmektedir (63).

Gruplar arasındaki karşılaştırmada c.116_118delTCT alleli klinik olarak sadece klasik FKU olan (serbest diyet alanlara kıyasla) hastalarda bulunmuştur, ancak bazı çalışmalarda bu allel iyi BH4 yanıtı olarak da tanımlanmıştır (78). Serbest diyet ve klasik FKU (FA'den kısıtlı diyet alanlar) olan hastalar karşılaştırıldığında c.1208C>T (p.Ala403Val), c.688G>A (p.Val230Ile), c.1139C>T (p.Thr380Met), c.1169A>G (p.Glu390Gly), c.721C>T (p.Arg241Cys) allellerinin sadece serbest diyet alanlarda görüldüğü tespit edildi. Literatürde c.1208C>T ve c.1169A>G allellerinin hafif FKU fenotipinde ve BH4 yanıtı olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (63, 80). Benzer şekilde c.688>A alleli de hafif bir mutasyon olarak BH4 yanıtı değerlendirilmiştir (80). İtalyan hastalarda sık görülen, rezidüel PAH aktivitesi %28 olup hafif mutasyonlardan olan c.1139C>T allelinin ise %83 oranında BH4 yanıtı bulunmuştur (82). Doğu Asya'da sık görülen mutasyonlardan olan (83) c.721C>T allelinde rezidüel PAH aktivitesi %25 saptanarak, BH4 yanıtı %40 bulunmuştur ve %50 oranında hafif HFA'ya, %17 oranında klasik FKU'ya yol açacağı öne sürülmüştür (79). ***Sonuç olarak bu alleleri sahip hastalar serbest diyet ile takip edilmekte olsalar da hastaların izlemlerinde kan FA değerleri yükselme eğilimine girerse, FA'den kısıtlı diyete geçilmeden önce BH4 yanıtı özellikle akla gelmelidir.***

Fenilalaninden kısıtlı diyet ile BH4 tedavisi alan hastaları genotipleri açısından incelediğimizde IVS10-11G>A/IVS10-11G>A (kırpılma) genotipi sadece diyet alan hastalarda bulunmuştur. Akdeniz ülkelerinde sık görülen mutasyonlardan olarak, ağır bir varyant olup zayıf BH4 yanıtı saptanmıştır ve allel olarak Türkiye'deki en sık rastlanan FKU mutasyonlarından (63, 84). Hali hazırda, ağır bir mutasyona yol açan allelin homozigot olması durumunda protein kısıtlı diyete bağımlı bir tabloya yol açabileceği öngörülebilir. Brezilya'da yapılan bir çalışmada IVS10-11G>A/IVS10-11G>A genotipi klasik FKU ve orta FKU hastalarında bulunmuştur (81). Çalışmamızda ilginç olarak IVS10-11G>A mutasyonunun bulunduğu birleşik heterozigot genotiplerden bazılarının (IVS10-11G>A/c.1169A>G ve IVS10-11G>A/c.898G>T) BH4

yanıtlı hastalarda bulunurken FA'den kısıtlı diyet alanlarda bulunmadığı tespit edilmiştir. **Buna göre IVS10-11G>A e eşlik eden c.1169A>G (p.Glu390Gly) c.898G>T (Ala300Ser) yanlış anlamlı mutasyonların fenotipi anlamlı derecede hafiflettiği düşünülebilir.** Nitekim bazı çalışmalarda ağır mutasyon olan IVS10-11G>A allelinin yanında bulunan c.1169A>G (p.Glu390Gly) allelinin yapılan çalışmalarda heterozigot eşinden bağımsız %100 BH4 yanıtı oluşturduğu öne sürülmüştür (77). Çalışmamızda ayrıca c.1222C>T (p.Arg408Trp) alleli eşlik eden 2 hastanın FA'den kısıtlı diyet ile takip edildiği saptandı. Literatürde c.1222C>T alleleline sahip birleşik heterozigot genotiplerde rezidüel enzim aktivitesinin %30'dan fazla olduğu ve BH4'e yanıt verebileceği rapor edilmiştir. **Bu durumda c.1222C>T alleleline sahip hastaların BH4 yanıtı açısından değerlendirilmeleri gerektiğini düşünüyoruz.** Ayrıca heterozigot IVS10-11G>A/c.898G>T (kırılma/p.Ala300Ser) genotipine sahip olan hastalarda c.898G>T allelinin BH4 yanıtını iyileştirdiği ve hafif FKU fenotipine neden olduğu rapor edilmesine karşın klasik FKU olan vakalarda da c.898G>T olduğu belirtilmiştir (79, 80, 85). Bu veriler bizim çalışmamızdaki bulgular ile uyumludur. **Çalışmamızda FA'den kısıtlı diyet alan hastalar ile BH4 yanıtı olanlar ortak genotipler açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.**

Çalışmamızda klasik FKU olan hastalar ile serbest diyet ile takip edilenlerin genotiplerini karşılaştırdığımızda IVS10-11G>A/IVS10-11G>A (kırılma) ve c.842C>T/c.842C>T (p.Pro281Leu) genotipleri sadece klasik FKU olan hastalarda saptanmıştır. Ağır bir mutasyon olan IVS10-11G>A allelinin homozigot genotipi, beklenildiği üzere FA'den kısıtlı diyet alan hastalarda görülmekte ve dolayısıyla klasik FKU fenotipine yol açmaktadır (63). Homozigot olan c.842C>T genotipinin de ağır mutasyona yol açtığı ve bu genotipde rezidüel PAH enzim aktivitesinin %1'den az olduğu bildirilmiştir (77, 80, 81). Çalışmamızda serbest diyet alan hastalarda görülen c.1208C>T/c.1208C>T (p.Ala403Val) ve c.898G>T/c.898G>T (p.Ala300Ser) genotipleri ise klasik FKU olan hastalarda bulunmamıştır. BH4 yanıtı iyi hastalarda bulunan, ancak literatürde klasik FKU vakasına da eşlik ettiği görülmüş c.898G>T (p.Ala300Ser) allelinin homozigot mutasyonunda enzim aktivitesinin daha da yüksek çıkması

beklenebilecek bir sonuçtur (79, 80). Daha hafif bir mutasyona yol açan c.1208C>T (p.Ala403Val) alleli de hafif FKU ve hafif HFA kliniklerine yol açmaktadır (63, 80).

Çalışmamızda serbest diyet alan hastalar ile klasik FKU olan hastaların ortak genotiplerini karşılaştırdığımızda da aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda genotip-fenotip ilişkisinin kurulmasına yönelik hastaların mutasyonlar ile fenotiplerinin, izlem ortanca FA düzeylerinin ve tedavi gruplarının karşılaştırılması sonucunda fenilketonüri nedeniyle takipli hastalarda tanı, tedavi ve izlem ile ilgili yol haritasının çıkarılmasında yararlı olabileceği düşünülmüştür. İlerleyen çalışmalarda hasta sayısının ve dolayısıyla genotip sayılarının artmasıyla birlikte istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar çıkacağı öngörülmüştür.

6. KISITLILIKLAR

- Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı hastaların dosyalarından elde edilen verilerde eksiklik olması nedeniyle karşılaştırılan birden çok alanda daha yüksek bir popülasyonda çalışılmamasıdır.
- Çalışmamız retrospektif olması nedeniyle hastaların kayıtları üzerinden değerlendirme yapılmıştır ve takibi bırakmış olan hastaların izlemleri eksik kalmıştır.
- Çalışmamızda hastaların kan FA alım zamanları periyodik olarak standardize edilememiştir, bu nedenle izlem kan FA ortanca düzeyleri bütün kan sonuçları içinden hesaplanmıştır.
- Çalışmamızda hastaların kayıtlarında gelişim testleri ile psikometrik değerlendirmelerin alt gruplarının sonuçları bütün hastalar için standardize şekilde, alt grupları ve puanlarını içerecek şekilde, olmadığı için toplam sonuç üstünden değerlendirilmiştir.

7. SONUÇLAR

- Çalışmada Hacettepe Üniversitesi Çocuk Metabolizma Polikliniği'nde hiperfenilalaninemi ve fenilketonüri klinikleriyle takipli mutasyonu tanımlanmış 422 hastada dosya taraması yapıldı.
- Mutasyonu tanımlanmış 422 hastanın 236'sının (%55.9) kız, 186'sının (%44.1) ise erkek olduğu bulundu.
- Tanı yaşına ulaşılan 345 hastanın 206'sının (%59.7) yenidoğan, 126'sının (%36.5) infant, 8'inin (%2.3) çocukluk ve 5'inin (%1.4) erişkin dönemde polikliniğe başvurdukları gözlemlendi.
- Geldikleri şehir bilgilerine ulaşılan 365 hastadan 149'unun (%40.8) İç Anadolu, 103 hastanın (%28.2) Karadeniz, 30 hastanın (%8.2) Akdeniz, 28 hastanın (7.7) Güneydoğu, 20 hastanın (%5.5) Ege, 19 hastanın (%5.2) Doğu Anadolu ve 16 hastanın (%4.4) Marmara bölgelerinden geldikleri görüldü.
- Toplam akrabalık oranlarında 1995 yılından itibaren sonra çok belirgin düşüklük olmasa da, 1. derece akrabalık oranlarında belirgin düşüklük görüldü. Bu sonucun ülkemizde fenilketonüri hastalığının sıklığı ile hastaların fenotip, genotip ve tedavi tipleri üzerine yansımaları belirgin şekilde izlendi.
- Yıllar içinde klasik FKU sıklığının azalması hafif HFA sıklığının artması; akrabalık oranının giderek azalması ile birlikte daha hafif forma neden olan birleşik heterozigot genotipe sahip hastaların sıklığının artması, tarama testlerinin yaygınlaşması ve ölçüm yöntemlerinin değişmesiyle birlikte daha düşük düzeyde kan FA yüksekliği olan hastaların da takibe girmeye başlaması ile açıklanabilir. Bu sonuçlara göre bir projeksiyon yaptığımızda özellikle 1. derece akrabalık oranlarında azalma ile birlikte klasik FKU oranlarının giderek azalacağı, hafif HFA fenotipinin giderek artacağını öngörebiliriz.
- Yenidoğan döneminde başvuran hastalarda hafif HFA, süt çocuğu döneminde başvuran hastalarda klasik FKU sıklığı daha fazla bulunmuştur. Süt çocukluğu dönemindeki başvurularda daha yüksek kan FA düzeyi olan vakaların yaklaşık yarısı (%48.4) tarama programında yakalanan fakat merkezimize yenidoğan

döneminden sonra başvuran hastaları oluşturmaktadır. Buna göre tarama programında vakaların asemptomatik dönemde merkezlere ulaşmaları konusunda daha duyarlı olunması gerektiği çok açıktır. Ayrıca mevcut tarama programında yanlış negatif sonuçların oranları ve nedenleri konusunda ayrıntılı bir çalışma yapılması gerekmektedir.

- Hastaların 110'unda (%30) kan FA değeri 6mg/dl üstünde, 132'sin (%36) kan FA değeri 4-6mg/dl arasında ve 125'inde (%34) kan FA değeri 4mg/dl altında hesaplandı.

Hastalarımızdaki FA takibinin Batı toplumuna göre çok daha iyi durumda olduğu saptandı.

- Maternal FKU açısından bakıldığında 202 kız hastanın 134'ünün (%66.3) kan FA düzeylerinin 4mg/dl üstünde seyrettiği için riskli grupta olduğu tespit edildi.
- Yenidoğan döneminde başvuran hastaların iyi kontrolde, süt çocuğu döneminde başvuran hastaların ise daha yüksek oranda kötü kontrolde oldukları görüldü. Hastaların en erken dönemde merkezimize başvurmasının fenilalaninin toksik etkisinin önlenmesi açısından çok önemli olduğunu görüldü. Yenidoğan ve süt çocuğu döneminde başvuran hastaların ortalama olarak 6-7 yıl takip sonrasında riskli gruba (ortanca kan FA 4-6mg/dl) girmeye başladıkları görüldü.
- Fenilalaninden kısıtlı diyet verdiğimiz hastalarımızın yarısında başarılı olunamadığı, tek başına BH4 tedavisi alanların yaklaşık 2/3'ünün veya serbest diyet alan vakaların yaklaşık 1/3'ünün riskli kontrol grubunda çoğunlukta olması ve bununla birlikte BH4 direnci sonradan gelişen tüm hastaların riskli veya kötü kontrol gruplarında olmaları bu hastaların sinir sisteminin etkilenmesi ve maternal fenilketonüri açısından risk altında olduklarını göstermektedir.
- BH4'e sonradan direnç geliştiren vakaların tamamı riskli ve kötü grupta olduğu için bu vakaların 2 yaşına kadar FA'den kısıtlı diyet ile izlenmesi, 2 yaşından

sonra tekrar yükleme yapılarak yanıt vermesi durumunda hastanın tedavi seçeneğinde BH4'ün tekrar değerlendirilmesi gerektiğini düşündürdü.

- Özel eğitim alan hastaların yarıya yakınının kan FA düzeyi <6mg/dl olması, kan FA düzeyi düşük seyreden fakat nörogelişim düzeyleri geri olan hastalarda öncelikle gelişim geriliğine neden olabilecek diğer genetik ve epigenetik faktörlerin aranması gerektiğini gösterdi.
- Genel olarak hastalarda en azından adölesan döneme ve özellikle kız hastalarda üreme çağına kadar olan diyetin sıkı bir şekilde takibi önerilmektedir, aksi takdirde artan maternal FKU riski ile birlikte, yenidoğan tarama testlerinin getirdiği avantajların da klinik öneminin azalmaya başlayacağı öngörüldü.
- Denver testi ile izlem ortanca FA düzeyleri arasında fark bulunmaması nedeniyle bu testin daha dikkatli ve bu konuda eğitim alan kişiler tarafından yapılması ve rutin değerlendirme kapsamına Bayley Bebekler İçin Gelişim Ölçeği'nin eklenmesi gerektiği düşünülüyor.
- WISC-R testi anormal sonuçlanan hastaların geçmişteki diyet uyumunun çok yüksek olasılıkla kötü olduğu sonucuna varılabildiği fakat normal bulunan bir hastanın geçmişteki diyet uyumunun iyi ya da kötü olduğu konusunda bir öngöründe bulunulamayacağı gösterildi. Zeka puanı etkilenmemiş bireylerde karar verici ve dikkat mekanizmalarındaki bozuklukların eşlik edebilmesi nedeniyle WISC-R testi yanında, hastaların nörobilişsel etkilenmelerinin değerlendirilmesinde daha rafine testlerin uygulanması gerekebileceği düşünülüyor.
- Delesyon veya anlamsız mutasyonların fenotipi kötüleştirdiği, yanlış anlamlı mutasyonların ise daha hafif fenotipe yol açtığı öngörülebiliyor. Benzer şekilde delesyon mutasyonu olan hastalarda FA'den kısıtlı diyet alanların oranı yüksek bulunmuşken, yanlış anlamlı mutasyonu olan hastalarda BH+ tedavisinin veya serbest diyetin çoğunluk olduğu gözlemlendi.
- p.Val230Ile mutasyonu ve p.Ala403Val/p.Ala403Val genotipinin tanı kan FA düzeyi 2-6mg/dl olan tedavi gerektirmeyen vakalar için spesifik olduğu,

c.842C>T/c.842C>T , 782G>A/IVS10-11G>A ve c.1089delG/c.1089delG genotiplerinin de klasik FKU hastalar (tanı kan FA >20mg/dl) için özgül olduğu söylenebilir.

- c.1208C>T/c.1208C>T, c.898G>T/c.898G>T ve c.1208C>T/c.898G>T genotiplerin iyi kontrol grubu için; c.638T>C alleli ve c.842C>T/c.898G>T genotipinin riskli grup için; c.782G>A/c.782G>A ve IVS4+5G>T/IVS4+5G>T genotiplerinin ise kötü kontrol grubu için özgül olduğu bulundu.
- Homozigot delesyon mutasyonu içeren hastalarda zihinsel engellilik oranı en yüksek iken, yanlış anlamlı/delesyon mutasyonu olan hastalarda normal/sınır ve parlak hastaların sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu veri dolaylı olarak WISC-R testinin güvenilirliğinin daha iyi olduğunu gösterdi.
- IVS10-11G>A/IVS10-11G>A, c.782G>A/c.782G>A, c.842C>T/c.842C>T, IVS4+5G>T/IVS4+5G>T, c.1089delG/c.1089delG genotiplerinin sadece FA'den kısıtlı diyet alan grupta olduğu görüldü. BH4 alan hastaların mutasyonlarına bakıldığında özgül olarak sadece IVS10-11G>A/c.1169A>G genotipi saptandı. Serbest diyet alan hastalarda ise özgül olarak c.1208C>T/c.1208C>T, c.898G>T/c.898G>T, c.1208C>T/c.898G>T, c.688G>A/IVS10-11G>A, c.898G>T/- genotipleri grupta saptandı. Buna göre bazı genotipler üzerinden giderek hastaların yaklaşık 1/5'inde (% 21.5) tedavi şekilleri tanı konulduğu andan itibaren öngörülme potansiyeline sahiptir.
- p.Ala300Ser allelinin hafif bir mutasyon olduğu, homozigot genotiplerinin serbest diyet ile izlenebileceği, fakat riskli bölgede de sıklıkla görüldüğü göz önüne alındığında bu hastaların bu açıdan daha dikkatli izlenmesi gerektiği, hastaları riskli bölgeden çıkarmak için yani kan FA düzeyini 4mg/dl altına indirmek için BH4 tedavisinin yeterli olmayabileceği öngörüldü.
- Klasik FKU olan hastaların allelleri ile karşılaştırıldığında;;c.1208C>T (p.Ala403Val), c.688G>A (p.Val230Ile), c.1139C>T (p.Thr380Met), c.1169A>G (p.Glu390Gly), c.721C>T (p.Arg241Cys) allellerinin sadece serbest diyet alanlarda olduğu tespit edildi. Bu allellere sahip hastaların izlemlerinde kan FA

değerleri yükselme eğilimine girerse, FA'den kısıtlı diyetle geçilmeden önce BH4 yanıtı olabilecekleri düşünüldü.

- IVS10-11G>A e eşlik eden c.1169A>G (p.Glu390Gly) c.898G>T (Ala300Ser) yanlış anlamlı mutasyonların fenotipi anlamlı derecede hafiflettiği düşünüldü.
- c.1222C>T alleline sahip hastaların BH4 yanıtı açısından değerlendirilmeleri gerektiği gözönüne alındı.
- Başvuru FA düzeyi <2mg/dl olup HFA olan 2 hastanın genotipleri c.688G>A/c.688G>A ve c.143T>C/- olarak bulundu.
- Literatür taramasında BH4 tedavisine başlangıçta yanıtı olup izleminde direnç geliştiren hastaların allel ve genotiplerine yönelik özgül bir çalışma bulunamadığı için bu alandaki verilerimiz sonradan direnç gelişimi açısından karşılaştırılmamıştır.

8. KAYNAKÇA

1. Coşkun T. (2003). Amino Asit Metabolizması ve Bozuklukları. 1. basım. Ankara: Alp Ofset.
2. Anikster Y, Haack TB, Vilboux T, Pode-Shakked B, Thöny B, Shen N, Guarani V, Meissner T, Mayatepek E, Trefz FK, Marek-Yagel D, Martinez A, Huttlin EL, Paulo JA, Berutti R, Benoist JF, Imbard A, Dorboz I, Heimer G, Landau Y, Ziv-Strasser L, Malicdan MCV, Gemperle-Britschgi C, Cremer K, Engels H, Meili D, Keller I, Bruggmann R, Strom TM, Meitinger T, Mullikin JC, Schwartz G, Ben-Zeev B, Gahl WA, Harper JW, Blau N, Hoffmann GF, Prokisch H, Opladen T, Schiff M.
Biallelic Mutations in DNAJC12 Cause Hyperphenylalaninemia, Dystonia, and Intellectual Disability. *Am J Hum Genet.* 2017 Feb 2;100(2):257-266.
3. Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR.
Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a metanalysis of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet.* 1997 Dec;61(6):1309-17.
4. Cederbaum SD, Scott CR, Wilcox WR. Amino Acid Metabolism In; Rimo DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds.) *Emery and Rimo DL's Principles and Practice of Medical Genetics*, 3rd ed. Churchill Livingstone, New York, 1997; 1867-1870.
5. Blau, N., Burton, B.K., Thöny, B., van Spronsen, F.J., Waisbren, S. (2010). *Phenylketonuria and BH4 Deficiencies* (1 bs.). Bremen: UNI-MED Verlag AG.
8
6. Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, Harding CO, Bilder DA, Weng HH, Olbertz J, Merilainen M, Jiang J, Larimore K, Gupta S, Gu Z, Northrup H; PRISM investigators. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab.* 2018 May;124(1):27-38.

7. Blau, N., Hennermann, J.B., Langenbeck, U., Lichter-Konecki, U. (2011) Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab*, 104 Suppl, S2-9.
8. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376(9750): 1417–27.
9. Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, François B, Michiels L, Ullrich K, Hoffmann GF, Burgard P, Schmidt H, Meli C, Riva E, Dianzani I, Ponzzone A, Rey J, Güttler F. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet*. 1998 Jul;63(1):71-9.
10. Thöny B, Auerbach G, Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. *Biochem J*. 2000 Apr 1;347 Pt 1:1-16.
11. Flatmark T, Stevens RC (August 1999). "Structural Insight into the Aromatic Amino Acid Hydroxylases and Their Disease-Related Mutant Forms". *Chemical Reviews*. 99(8): 2137–2160.
12. Lichter-Konecki U, Hipke CM, Konecki DS. Human phenylalanine hydroxylase gene expression in kidney and other nonhepatic tissues. *Mol Genet Metab*. 1999 Aug;67(4):308-16.
13. Flydal MI, Martinez A. Phenylalanine hydroxylase: function, structure, and regulation. *IUBMB Life*. 2013 Apr;65(4):341-9.
14. Levy HL, Waisbren SE, Lobbregt D, et al. Maternal mild hyperphenylalaninaemia: an international survey of offspring outcome. *Lancet* 1994; 344:1589.
15. Vockley J¹, Andersson HC², Antshel KM³, Braverman NE⁴, Burton BK⁵, Frazier DM⁶, Mitchell J⁴, Smith WE⁷, Thompson BH⁸, Berry SA⁹; American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutics Committee. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014 Feb;16(2):188-200.

16. Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat.* 2016 Jun;37(6):508-15.
17. de Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ, van Spronsen FJ. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Mol Genet Metab.* 2010;99(Suppl 1):S86–9
18. Surtees R, Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000;159:109–13.
19. Shintaku H. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. *Curr Drug Metab.* 2002;3(2):123.
20. Følling, A. (1934) Utskillelse av fenylpyrodruesyre i urinen som stoffskifteanomali i forbindelse med im becilletet. *Nord Med Tidsskr*, 8, 1054-1059.
21. Jervis GA. Studies on phenylpyruvic oligophrenia; the position of the metabolic error. *J Biol Chem.* 1947 Aug;169(3):651-6.
22. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet.* 1953 Oct 17;265(6790):812-3.
23. Guthrie, R., Susi, A. (1963) A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. *Pediatrics*, 32, 338-343.
24. Lidsky AS, Law ML, Morse HG, Kao FT, Rabin M, Ruddle FH, Woo SL. Regional mapping of the phenylalanine hydroxylase gene and the phenylketonuria locus in the human genome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985 Sep;82(18):6221-5.
25. Paul, D.B. (1997). The History of Newborn Phenylketonuria Screening in the U.S. March 3, 2014. Ağ Sitesi: <https://biotech.law.lsu.edu/research/fed/tfgrt/appendix5.htm>
26. İHSM. (2012). Yenidoğan Tarama Programı, 2014, Ağ Sitesi: www.ihsm.gov.tr/indir/acsap/yenidogan_tarama_programi.doc

27. Tezel, B., Dilli, D., Bolat, H., Sahman, H., Ozbas, S., Acican, D. ve diğ erleri. (2014) The development and organization of newborn screening programs in Turkey. *J Clin Lab Anal*, 28 (1), 63-69.
28. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, Bodamer OA, Brosco JP, Brown CS, Burlina AB, Burton BK, Chang CS, Coates PM, Cunningham AC, Dobrowolski SF, Ferguson JH, Franklin TD, Frazier DM, Grange DK, Greene CL, Groft SC, Harding CO, Howell RR, Huntington KL, Hyatt-Knorr HD, Jevaji IP, Levy HL, Lichter-Konecki U, Lindegren ML, Lloyd-Puryear MA, Matalon K, MacDonald A, McPheeters ML, Mitchell JJ, Mofidi S, Moseley KD, Mueller CM, Mulberg AE, Nerurkar LS, Ogata BN, Pariser AR, Prasad S, Pridjian G, Rasmussen SA, Reddy UM, Rohr FJ, Singh RH, Sirrs SM, Stremer SE, Tagle DA, Thompson SM, Urv TK, Utz JR, van Spronsen F, Vockley J, Waisbren SE, Weglicki LS, White DA, Whitley CB, Wilfond BS, Yannicelli S, Young JM. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab*. 2014 Jun;112(2):87-122.
29. Ozalp I, Coskun T, Tokatlı A, Kalkanoglu HS, et al. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organisation for future. *Turk J Pediatr* 2001 Apr-Jun; 43(2):97-101.
30. Kilpatrick NM, Awang H, Wilcken B, Christodoulou J. The implication of phenylketonuria on oral health. *Pediatr Dent*. 1999;21(7):433–7.
31. Yannicelli S, Medeiros DM. Elevated plasma phenylalanine concentrations may adversely affect bone status of phenylketonuric mice. *J Inherit Metab Dis*. 2002;25(5):347.
32. Coşkun T, Ozalp I, Kale G, Göğüş S. Scleroderma-like skin lesions in two patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 1990 Dec;150(2):109-10.
33. Jones SJ, Turano G, Kriss A, Shawkat F, Kendall B, Thompson AJ. Visual evoked potentials in phenylketonuria: association with brain MRI, dietary state, and IQ. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59(3):260.

34. 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(4):972.
35. Ushakova GA, Gubkina HA, Kachur VA, Lepekhin EA. Effect of experimental hyperphenylalaninemia on the postnatal rat brain. *Int J Dev Neurosci*. 1997;15(1):29.
36. Kienzle Hagen ME, Pederzoli CD, Sgaravatti AM, Bridi R, Wajner M, Wannmacher CM, Wyse AT, Dutra-Filho CS. Experimental hyperphenylalaninemia provokes oxidative stress in rat brain. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1586(3):344.
37. Glushakov AV, Dennis DM, Morey TE, Sumners C, Cucchiara RF, Seubert CN, Martynyuk AE. Specific inhibition of N-methyl-D-aspartate receptor function in rat hippocampal neurons by L-phenylalanine at concentrations observed during phenylketonuria. *Mol Psychiatry*. 2002;7(4):359.
38. Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, Chiarotti F, Carducci C, Levi G, Antonozzi I. Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *J Inher Metab Dis*. 2004;27(2):115-25.
39. Thompson AJ, Tillotson S, Smith I, et al. Brain MRI changes in phenylketonuria. Associations with dietary status. *Brain* 1993; 116 (Pt 4):811.
40. Koch R, Azen C, Friedman EG, Williamson ML (1984) Paired comparisons between early treated PKU children and their matched sibling controls on intelligence and school achievement test results at eight years of age. *J Inher Metab Dis*, 7 (2), 86-90.
41. Scriver CR, Kaufman S. The hyperphenylalaninemias. Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th ed, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds), McGraw-Hill, New York 2001. p.1667.

42. van Calcar SC, Ney DM. Food products made with glycomacropeptide, a low-phenylalanine whey protein, provide a new alternative to amino Acid-based medical foods for nutrition management of phenylketonuria. *J Acad Nutr Diet*. 2012 Aug;112(8):1201-10.
43. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab*. 2007;92(1– 2):63–70.
44. Sivri S. Cognitive and Behavioural Impairment in Mild Hyperphenylalaninemia.
45. Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative Effectiveness of Treatment for Phenylketonuria (PKU). Comparative Effectiveness Review No. 56. Prepared by the Vanderbilt Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-2007-10065-I. AHRQ Publication No. 12-EHC035-EF. 2011.
46. Lou HC, Güttler F, Lykkelund C, Bruhn P, Niederwieser A. Decreased vigilance and neurotransmitter synthesis after discontinuation of dietary treatment for phenylketonuria in adolescents. *Eur J Pediatr*. 1985;144(1):17.
47. Channon S, Goodman G, Zlotowitz S, Mockler C, Lee PJ. Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. *Arch Dis Child*. 2007;92(3):213–8.
48. Muntau AC, Röschinger W, Habich M, Demmelmair H, Hoffmann B, Sommerhoff CP, Roscher AA. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med*. 2002;347(26):2122.
49. Harding CO, Gibson KM. Therapeutic liver repopulation for phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Dec;33(6):681-7.
50. Dent C. Discussion of Armstrong MD: Relation of biochemical abnormality to development of mental defect in phenylketonuria. In: *Etiologic Factors in Mental Retardation: Report of Twenty-Third Ross Pediatric Research*

- Conference November 8–9, 1956. Columbus, OH: Ross Laboratories; 1957:32–33.
51. Allan JD, Brown JK. Maternal phenylketonuria and foetal brain damage: an attempt at prevention by dietary control. In: Holt KS, Coffey VD, eds. *Some Recent Advances in Inborn Errors of Metabolism*. Edinburgh, Scotland: E&S Livingstone; 1968:14–36.
 52. Maillot F, Cook P, Lilburn M, Lee PJ (2007) A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inherit Metab Dis*, 30 (2), 198-201.
 53. Rouse B¹, Azen C, Koch R, Matalon R, Hanley W, de la Cruz F, Trefz F, Friedman E, Shifrin H. Maternal Phenylketonuria Collaborative Study (MPKUUS) offspring: facial anomalies, malformations, and early neurological sequelae. *Am J Med Genet*. 1997 Mar 3;69(1):89-95.
 54. Widaman, K.F., Azen, C. (2003) Relation of prenatal phenylalanine exposure to infant and childhood cognitive outcomes: results from the International Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatrics*, 112 (6 Pt 2), 1537-1543.
 55. Matalon, K.M., Acosta, P.B., Azen, C. (2003) Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics*, 112 (6 Pt 2), 1534-1536.
 56. Levy HL, Guldberg P, Güttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, Trefz F, Azen C, Allred EN, de la Cruz F, Koch R. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatr Res*. 2001 May;49(5):636-42.
 57. Saal HM, Braddock SR, Bull MJ, Enns G, Gruen JR, Mendelsohn NJ. Maternal Phenylketonuria. *Pediatrics* 2008; 122: 445-449.
 58. Ozalp I, Coskun T, Tokol S, Demircin G, Monch E. Inherited metabolic disorders in Turkey. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1990;13(5):732–738.
 59. Ozalp I, Coşkun T, Tokatli A, Kalkanoğlu HS, Dursun A, Tokol S, Köksal G, Özgüç M, Köse R. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr* 2001;43(2):97-101.

60. DiLella AG, Kwok SCM, Ledley FD, Marvit J, Woo SLC. Molecular structure and polymorphic map of the human phenylalanine hydroxylase gene. *Biochemistry* 1986;25(4):743–749.
61. Lee DH, Koo SK, Lee KS, et al. The molecular basis of phenylketonuria in Koreans. *Journal of Human Genetics* 2004;49(11):617–621.
62. [El-Metwally A](#), [Yousef Al-Ahaidib L](#), [Ayman Sunqurah A](#), [Al-Surimi K](#), [Househ M](#), [Alshehri A](#), [Da'ar OB](#), [Abdul Razzak H](#), [AlOdaib AN](#).
The Prevalence of Phenylketonuria in Arab Countries, Turkey, and Iran: A Systematic Review. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 7697210.
63. Gundorova P, Stepanova AA, Kuznetsova IA, Kutsev SI, Polyakov AV. Genotypes of 2579 patients with phenylketonuria reveal a high rate of BH4 non-responders in Russia. *PLoS One* 2019;14(1):e0211048.
64. Li N, He C, Li J, Tao J, Liu Z, Zhang C, Yuan Y, Jiang H, Zhu J, Deng Y, Guo Y, Li Q, Yu P, Wang Y. Analysis of the genotype - phenotype correlation in patients with phenylketonuria in mainland China. *Sci Rep* 2018; 8(1):11251.
65. Olsson A, Bruhn H, Nordenström A, Zetterström RH, Wedell A, and von Döbeln U. The Spectrum of PAH Mutations and Increase of Milder Forms of Phenylketonuria in Sweden During 1965–2014. *JIMD Rep* 2017;34: 19–26.
66. Burgard P, Schmidt E, Rupp A, Schneider W, Bremer HJ.
Intellectual development of the patients of the German Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155(Suppl 1):S33-38.
67. Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Rylance G, Boneh A, Francis DE, Shortland GJ, Schmidt M, Vail A. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* 2002;360(9326):55-57.
68. Berry SA, Brown C, Grant M, Greene CL, Jurecki E, Koch J, Moseley K, Suter R, van Calcar SC, Wiles J, Cederbaum S. Newborn screening 50 years later: access issues faced by adults with PKU. *Genet Med* 2013;15(8):591-599.

69. Bik-Multanowski M, Kaluzny L, Mozrzyk R, Oltarzewski M, Starostecka E, Lange A, Didycz B, Gizewska M, Ulewicz-Filipowicz J, Chrobot A, Mikoluc B, Szymczakiewicz-Multanowska A, Cichy W, Pietrzyk JJ. Molecular genetics of PKU in Poland and potential impact of mutations on BH4 responsiveness. *Acta Biochim Pol* 2013;60(4):613-616.
70. Anjema K, Hofstede FC, Bosch AM, Rubio-Gozalbo ME, de Vries MC, Boelen CC, van Rijn M, van Spronsen FJ. The neonatal tetrahydrobiopterin loading test in phenylketonuria: what is the predictive value? *Orphanet J Rare Dis* 2016;29(11):10.
71. Potocnik U, Widhalm K. Long-term follow-up of children with classical phenylketonuria after diet discontinuation: a review. *J Am Coll Nutr* 1994;13(3):232-236.
72. Silva GK, Lamônica DA. Performance of children with phenylketonuria in the Developmental Screening Test--Denver II. *Pro Fono* 2010;22(3):345-351.
73. de la Parra A, García MI, Waisbren SE, Cornejo V, Raimann E. Cognitive functioning in mild hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab Rep* 2015 Dec; 5: 72–75.
74. Bartus A, Palasti F, Juhasz E, Kiss E, Simonova E, Sumanszki C, Reismann P. The influence of blood phenylalanine levels on neurocognitive function in adult PKU patients. *Metab Brain Dis* 2018;33(5):1609-1615.
75. Campistol J, Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA. Neurocognitive function in mild hyperphenylalaninemia. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(5):405-408.
76. Shirzadeh T, Saeidian AH, Bagherian H, Salehpour S, Setoodeh A, Alaei MR, Youssefian L, Samavat A, Touati A, Fallah MS, Vahidnezhad H, Karimipour M, Azadmehr S, Raeisi M, Bandehi Sarhadi A, Zafarghandi Motlagh F, Jamali M, Zeinali Z, Abiri M, Zeinali S; Additional individual contributors. Molecular genetics of a cohort of 635 cases of phenylketonuria in a consanguineous population. *J Inherit Metab Dis* 2018;41(6):1159-1167.

77. Karacić I, Meili D, Sarnavka V, Heintz C, Thöny B, Ramadza DP, Fumić K, Mardesić D, Barić I, Blau N. Genotype-predicted tetrahydrobiopterin (BH₄)-responsiveness and molecular genetics in Croatian patients with phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency. *Mol Genet Metab* 2009;97(3):165-171.
78. Yildirim S, Tokatli A, Yilmaz E, Coşkun T. Assessment of tetrahydrobiopterin responsiveness in Turkish hyperphenylalaninemic patients. *Turk J Pediatr* 2007;49(1):1-6.
79. Dobrowolski SF, Heintz C, Miller T, Ellingson C, Ellingson C, Ozer I, Gökçay G, Baykal T, Thöny B, Demirkol M, Blau N. Molecular genetics and impact of residual in vitro phenylalanine hydroxylase activity on tetrahydrobiopterin responsiveness in Turkish PKU population. *Mol Genet Metab* 2011;102(2):116-121.
80. Bercovich D, Elimelech A, Zlotogora J, Korem S, Yardeni T, Gal N, Goldstein N, Vilensky B, Segev R, Avraham S, Loewenthal R, Schwartz G, Anikster Y. Genotype-phenotype correlations analysis of mutations in the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene. *J Hum Genet* 2008;53(5):407-418.
81. Santos LL, Fonseca CG, Starling AL, Januário JN, Aguiar MJ, Peixoto MG, Carvalho MR. Variations in genotype-phenotype correlations in phenylketonuria patients. *Genet Mol Res* 2010;9(1):1-8.
82. Trunzo R, Santacroce R, Shen N, Jung-Klawitter S, Leccese A, De Girolamo G, Margaglione M, Blau N. In vitro residual activity of phenylalanine hydroxylase variants and correlation with metabolic phenotypes in PKU. *Gene* 2016;594(1):138-143.
83. Wang ZW, Jiang SW, Zhou BC. PAH mutation spectrum and correlation with PKU manifestation in north Jiangsu province population. *Kaohsiung J Med Sci* 2018;34(2):89-94.
84. Bonyadi M, Omrani O, Moghanjoghi SM, Shiva S. Mutations of the phenylalanine

hydroxylase gene in Iranian Azeri Turkish patients with phenylketonuria.
Genet Test Mol Biomarkers 2010;14(2):233-235.

85. Esfahani MS, Vallian S.
A comprehensive study of phenylalanine hydroxylase gene mutations in
the Iranian phenylketonuria patients. Eur J Med Genet 2018 Oct 30.