



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

FENİLALANİN METABOLİZMA BOZUKLUĞU OLAN OLGULARIN BH4  
YÜKLEME TESTİNE CEVAPLILIĞI VE MOLEKÜLER ANALİZLERLE  
İLİŞKİSİNİN  
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Pınar KUDRETOĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2020



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

**FENİLALANİN METABOLİZMA BOZUKLUĞU OLAN OLGULARIN BH4  
YÜKLEME TESTİNE CEVAPLILIĞI VE MOLEKÜLER ANALİZLERLE  
İLİŞKİSİNİN  
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

**Dr. Pınar KUDRETOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Halil SAĞLAM**

**BURSA-2020**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş .....	1
Gereç ve Yöntem.....	28
Bulgular.....	31
Tartışma ve Sonuç.....	57
Kaynaklar.....	67
Teşekkür.....	75
Özgeçmiş.....	76

## ÖZET

Hiperfenilalaninemi (HFA), esansiyel bir aminoasit olan fenilalaninin karaciğerde tirozine dönüşümünü sağlayan fenilalanin hidroksilaz enzimi (PAH) veya bu enzimin kofaktörü olan tetrahidrobiyopterin (BH4) eksikliği sonucu ortaya çıkan otozomal resesif kalıtılan metabolik hastalıktır.

Bu çalışmada; fenilalanin metabolizma bozukluğu olan hastaların demografik özellikleri, klinik fenotipleri, genotipleri, aldıkları tedaviler, tanı anındaki kan fenilalanin düzeyleri, izlemdeki ortalama kan fenilalanin düzeyleri, BH4 yükleme testine yanıtlılıkları, mental düzeyleri ve takip durumları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada, özellikle genetik incelemesi yapılan hastalarda, altta yatan mutasyonun bilinmesi durumunda BH4 yükleme testine yanıtlılık konusunda daha sağlıklı kararlar verilip verilemeyeceğinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma polikliniğine 01.06.2011-01.11.2018 tarihleri arasında başvuran fenilalanin metabolizma bozukluğu olan 329 hasta değerlendirmeye alındı. Bu hasta grubunun 242 tanesinden mutasyon analizi çalışıldı.

BH4 yükleme testi 329 hastanın 82'sine (%25) yapılmış olup yapılanların 51'i (%62,2) BH4 testine yanıtlı olarak kabul edilmiştir. BH4 testine yanıt verenlerin 41'i (%80,4) hafif HFA, 7'si (%13,7) hafif PKU, 3'ü (%5,9) ise klasik PKU fenotipindeydi.

Hastalarımızda en sık görülen mutasyon IVS10-11G>A olarak saptanmıştır. BH4 tedavisi alan hastaların alelleri incelendiğinde en fazla sayıda c.1169A>G, c.782G>A olduğu görüldü. Bu aleli sırasıyla IVS10-11G>A, c.721C>T, c.898G>T, c.631C>A alelleri takip etti.

Sonuç olarak bu çalışmada; genetik mutasyon analiziyle BH4 yanıtlılık durumunun öngörülmesinin mümkün olabileceği gösterilmiştir. PAH enzim aktivitesi yüksek olan hafif HFA ve hafif PKU'lu hastaların BH4 yükleme testine daha yüksek oranda yanıt verdiği görülmüştür. HFA nedeniyle izlenen hastaların kan fenilalanin değeri yükselme eğilimine girdiğinde bu çalışmada

BH4 yanıtılığı ile ilişkili bulunan genotiplere sahip hastalarda BH4 yükleme testi ve BH4 tedavisi akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperfenilalaninemi, ocuklar, BH4, genotip

## SUMMARY

### **Retrospective evaluation of BH4 Loading Test Response and Molecular Analysis Correlation in Patients with Phenylalanine Metabolism Disorders**

Hyperphenylalaninemia (HPA) is an autosomal recessive inherited metabolic condition characterized by either deficiency of phenylalanine hydroxylase (PAH), an enzyme responsible for the conversion of an essential amino acid, phenylalanine, to tyrosine in the liver, or deficiency of its cofactor, tetrahydrobiopterin.

In this study, demographic features, clinical phenotypes, genotypes, treatments, blood phenylalanine levels at the time of diagnosis, average blood phenylalanine levels during follow-up sessions, BH4 responsiveness, mental status and continuity of the care in patients with phenylalanine metabolism disorders were retrospectively evaluated. The purpose of this study was to investigate the possibility of BH4 loading test response prediction by different genetic mutations. We collected detailed data of 329 patients with phenylalanine metabolism disorder, referred to Pediatric Metabolism Clinics at Bursa Uludag University, Faculty of Medicine between 1 June 2011 and 1 November 2018. Mutation analysis was performed for 242 of them.

BH4 loading test results of 82 (%25) of 329 patients revealed that 51 (%62.2) of the tests were positive. Of the patients with a positive BH4 loading test, 41 patients (%80.4) showed mild HPA phenotype, 7 of them (%13.7) showed mild PKU phenotype and 3 of them (% 5.9) showed classic PKU phenotype.

The most common mutation was IVS10-11G>A for all patients included in the study. The most common mutations for the patients who underwent BH4 treatment were c.1169A>G, c.782G>A, IVS10-11G>A c.721C>T, c.898G>T, c.631C>A respectively.

To conclude; in this study, it was shown that it is possible to estimate BH4 loading test response by genetic mutation analysis. The patients with higher enzyme levels which were grouped into mild HPA or mild PKU had a higher tendency of positive test results. We should consider BH4 loading test or BH4 treatment for those patients whose blood phenylalanine levels tend to increase during follow-ups.

**Keywords:** Hyperphenylalaninemia, child, BH4, genotype

## GİRİŞ

Hiperfenilalaninemi (HFA), esansiyel bir aminoasit olan fenilalaninin karaciğerde tirozine dönüşümünü sağlayan fenilalanin hidroksilaz enzimi veya bu enzimin kofaktörü olan tetrahidrobiyopterin (BH4)'in eksikliği sonucu ortaya çıkan otozomal resesif kalıtılan bir metabolik hastalıktır.

HFA'lar fenilalanin hidroksilaz eksikliğinin derecesine göre sınıflandırılır. Eğer PKU'da tedavi edilmezse nörotoksik etki sonucunda yapısal beyin hasarı, ciddi mental retardasyon ve psikiyatrik bozukluklara yol açar. Hastalığın semptomlarının önlenmesi veya azaltılması için erken tanı ve tedavi gereklidir. Yenidoğan tarama programlarının ortaya çıkması ile hastalığın en ciddi nöropsikiyatrik bulguları önlenebilir.

HFA'nın görülme sıklığı ülkeden ülkeye göre farklılıklar göstermektedir. Ülkemizde akraba evliliklerinin yüksek oranda olması nedeniyle siktir.

HFA'lı vakaların yaklaşık olarak %98'inin sebebi fenilalanin hidroksilaz (PAH) eksikliği iken, %1-2 oranında ise sebep BH4 metabolizması bozukluklarıdır. PAH'da 1000'den fazla patojenik varyant tanımlanmıştır. Hem genetik hem de çevresel bileşenler etkilenen bir bireyin toplam plazma fenilalanin düzeyine katkıda bulunurken, belirli bir genetik hakkındaki bilgi, uzun vadeli yönetim için yararlı bilgiler sağlayabilir.

Bu çalışmada; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalında fenilalanin metabolizma bozukluğu tanısı alan olguların BH4 testine yanıtıllığı ve genetik analizleri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmada fenilalanin metabolizması bozukluğu olan hastaların genotiplerinin belirlenmesi; böylece genotip ile BH4 yanıtıllık durumu arasında herhangi bir ilişki olup olmadığının ve BH4 yükleme testine yanıtıllık konusunda daha güvenilir değerlendirmeler yapıp yapılamayacağını ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.



## Genel Bilgiler

### 1. Hiperfenilalaninemi

Esansiyel bir aminoasit olan fenilalanin, karaciğerde katabolik yolağının ilk basamağında fenilalanin hidroksilaz enzimi ile tirozine dönüştürülür. Fenilalanin hidroksilaz enziminin kofaktörü tetrahidrobiyoterin, oksijen ve demirdir. Fenilalanin hidroksilaz enziminin aktivitesine göre HFA'lar gruplara ayrılır. Aktivitesinin azalması veya yokluğunda fenilalanin düzeyleri artarken, tirozin düzeyleri azalır. Hiperfenilalaninemilerin yaklaşık %2'si BH4 metabolizmasındaki bozukluklardan kaynaklanır (1, 2).

#### 1.1. Tarihçe

Fenilketonüri (PKU) ilk kez 1934 yılında Norveç'li Dr. Asbjörn Fölling tarafından tanımlanmış, mental geriliği olan ve değişik bir vücut kokusuna sahip dört ve altı buçuk yaşındaki iki kardeşin idrar örneklerinde keton varlığını anlamak için demir-üç-klorür ilave ettiğinde kahverengimsi bir renk oluşması gerekirken yeşil renk oluştuğunu görmüş, daha sonraki çalışmalarla idrarla atılan bu bileşiğin fenilpirüvik asit olduğunu ortaya koymuştur. Mental retardasyonu olan bu hastaların saç ve göz renklerinin açık oluşu, egzema şeklindeki deri lezyonları dikkatini çekmiştir. Yeni tanımladığı bu hastalığa bilişsel gelişim üzerine olan etkisini de vurgulamak amacıyla "Imbecilitas phenylpyrouvica" ismini vermiştir (1, 3).

Daha sonra İngiltere'de Penrose tarafından 1935 yılında fenilketonüri terimi tanımlanmıştır (4). George Jervis (ABD) ve Horst Bickel (İngiltere) tarafından 1953 yılında fenilalaninden kısıtlı diyetinin tedavideki yerini gösterilmiştir (4). 1960'ların başında PKU için ilk tarama testinin Robert Guthrie tarafından geliştirilmesi, tüm yenidoğanlarda PKU ve diğer HFA formlarının hızlı ve ucuz bir şekilde tespit edilmesini mümkün kılmıştır (4).

PAH için genin 1980'lerde klonlanması, PKU'nun genetiği hakkındaki mevcut anlayışımız için bir dönüm noktası oldu (4). Hafif PKU'lu hastalarda BH4 ile fenilalanin düzeylerinin düşürülebileceği ilk kez 1999 yılında rapor

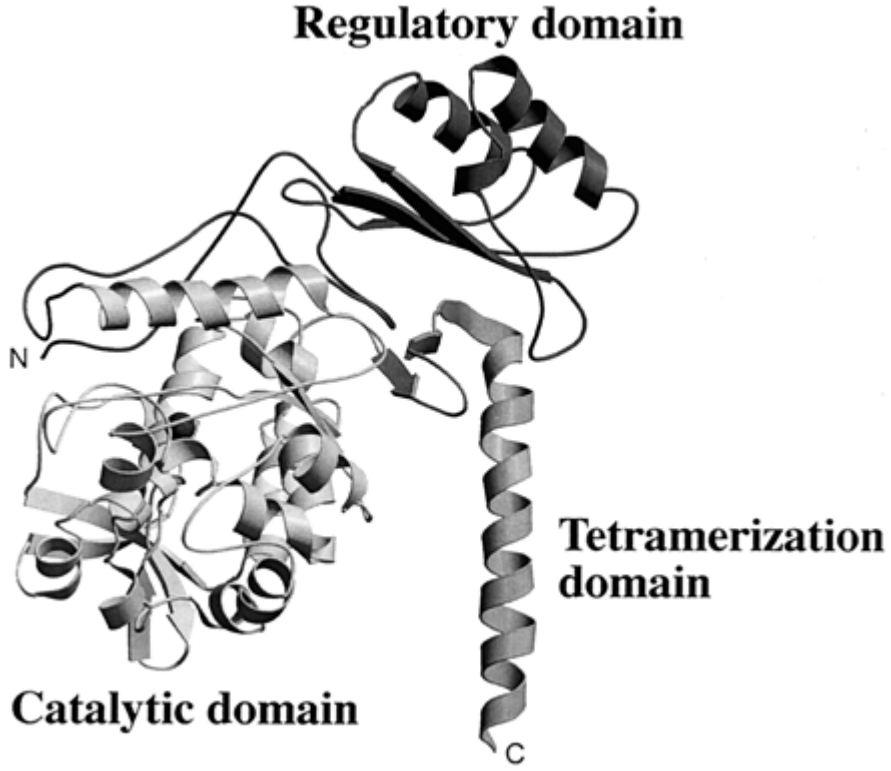
edildi (5). Bu kısa inceleme, tıbbın bu öncülerinin çalışmalarına dayanarak PKU genetiğini anlamada kaydettiğimiz ilerlemeyi özetliyor (4).

## **1.2. Patogenez**

Fenilalanin hidroksilaz (fenilalanin-4-monooksijenaz) esansiyel bir amino asit olan L-fenilalaninin L-tirozine geri dönüşümsüz hidroksilasyonunu katalizleyen kompleks bir enzim sistemidir (4). Bu reaksiyonda kofaktör olarak BH4 ve oksijen kullanır. Karaciğerde bulunan bu enzim sistemi fenilalanin katabolizması için hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur (6).

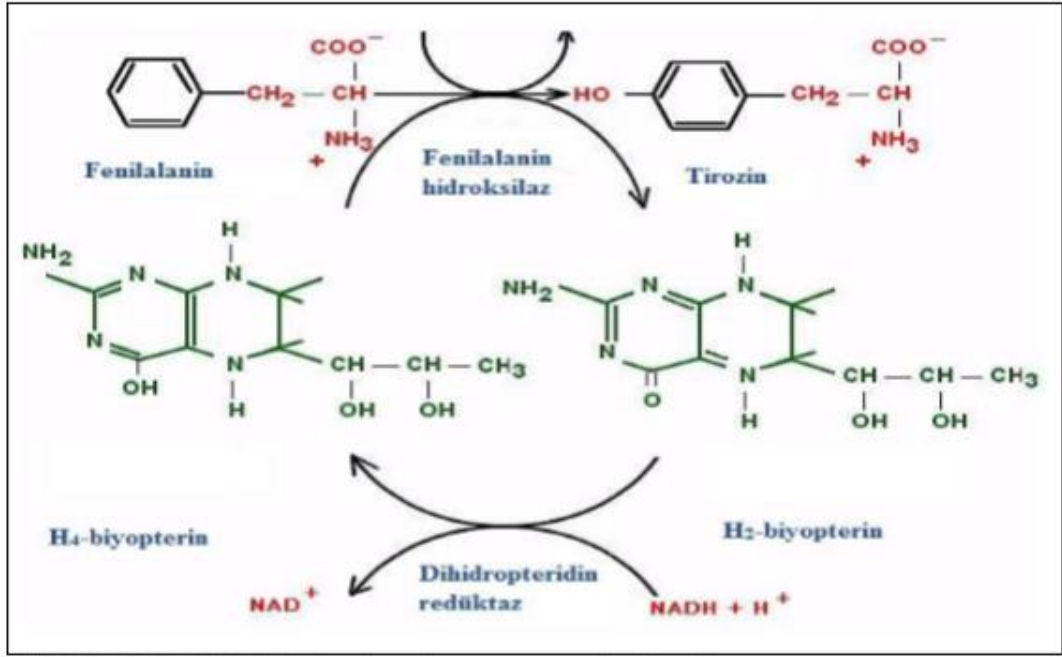
İnsan PAH enzimi 452 amino asitten oluşur, karaciğerde dimer veya aktif formu olan tetramerler şeklinde bulunur. Ortamdaki fenilalanin konsantrasyonu arttığında dimerik formlar tetramerik forma dönüşür (7). Tetramerik ve dimerik formları oluşturan monomerlerin her biri, üç alt birimden oluşur: N-terminal düzenleyici alt birim, katalitik alt birim ve C-terminal tetramerizasyon alt birimi. Katalitik alt birimin merkezinde bulunan aktif bölgede bir üç değerlikli demir atomu ve iki su molekülünün varlığı gösterilmiştir (8).

Fenilalanin hidroksilaz enzimi üzerinde BH4 bağlanması için iyi korunan 27 amino asitlik bir bölge vardır ve bu 27 amino asitin 10 tanesi aktif bölgededir. Pterinler demire bağlanırken bağlanma bölgesindeki amino asitler ve su molekülü ile de hidrojen bağları kurarlar. Pterin bağlanması sonrasında 245-250. pozisyonlardaki aminoasit rezidüleri demir yönüne kayar, iki değerlikli oksijenin demir ve pterin arasında köprü oluşturacak şekilde yerleşmesi sağlanır ve fenilalaninin hidroksilasyonu gerçekleşir. Pterin bağlanması sonrasında gerçekleşen konformasyonel değişiklikler pterinlerin PAH üzerinde düzenleyici etkisi olduğunu göstermektedir. BH4 düzenleyici etkisini, bir cAMP protein kinazı inhibe edip, düzenleyici alt birimde 16. pozisyonundaki serinin fosforilasyonunu inhibe ederek gösterir (7, 8).



**Şekil-1:** Fenilalanin hidroksilazın tam uzunluktaki bir modeli. Düzenleyici alt birim, katalitik alt birim, tetramerizasyon alt birimi gösterilmiştir (8).

PAH enzim sistemi bileşenlerinde herhangi bir bozukluk sonucu fenilalanin vücutta birikir. Vücutta biriken fenilalanin transaminasyonla fenilpirüvik aside dönüştürülür ve idrarla atılır (5).



**Şekil-2:** Fenilalaninin tirozine dönüştüğü metabolik yol

### 1.3. Sınıflandırma

HFA, plazma fenilalanin değerinin  $>120 \mu\text{mol/L}$  ( $>2\text{mg/dL}$ ) oluşudur. Fenilalanin değeri enzim eksikliğinin derecesinden etkilenir. Fenilalanini tirozine dönüştüren hidroksilasyon reaksiyonunun yavaşlaması sonucu merkezi sinir sistemi ve vücut sıvılarında fenilalanin düzeyi ile fenilalanin/ tirozin oranı artar. Fenilalanin/ tirozin oranı primer HFA'larda  $\geq 3$ , heterozigot taşıyıcılarda 1,2-2,5 (normalde 0,6-1,5) arasındadır (9). Çocuklarda normal kan fenilalanin düzeyleri (ortalama 8 yaş civarında)  $62 \pm 18 \mu\text{mol/L}$  (26-98), adölesanlarda (ortalama 16 yaş civarında)  $60 \pm 13 \mu\text{mol/L}$  (34-86), erişkinlerde normal kan fenilalanin düzeyleri ise  $58 \pm 15 \mu\text{mol/L}$  (42-74)'dir. Adölesan erkeklerin kan fenilalanin düzeyleri kızlarınkinden biraz daha yüksektir. Yenidoğan ve daha büyük çocuklarda normal kan fenilalanin düzeyleri erişkinlerdeki gibidir (10, 11).

$\text{BH}_4$ , fenilalanin hidroksilaz enziminin kofaktörü olduğundan eksikliğinde (sentez veya rejenerasyon bozuklukları) kanda fenilalanin artar. Geçmişte malign PKU olarak adlandırılan bu bozukluklar günümüzde eksik olan enzimin adıyla ifade edilmektedir. Karaciğerde fonksiyon bozukluğuna bağlı HFA'larda tirozin, metiyonin, lösin, izolösin gibi diğer aminoasitler de

artar; fenilalanin/tirozin oranı normal ya da 3'ün altındadır. Yüksek proteinli diyet almakta olan prematüre bebeklerde de kan fenilalanin düzeyleri yüksek bulunabilirse de beraberinde diğer aminoasitlerin de artmış olması ayırıcı tanı yapılmasının sağlar (5).

### **1.3.1. Klasik Fenilketonüri**

Klasik PKU, fenilalanin hidroksilaz enzimin tam ya da tama yakın eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif geçişli bir kalıtsal hastalıktır (12). Karaciğerde PAH enzim aktivitesi normalin %1'inden daha azdır (9). Kan fenilalanin düzeyleri 1200  $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olan ve fenilalanin düzeylerini 360  $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında tutabilmek için fenilalanin toleransı 250 mg/gün'den fazla olmayan hastalık grubunu oluşturmaktadır (5, 13). Tedavisiz hastalarda kan fenilalanin düzeyi ilk haftalardan itibaren 20 mg/dL'nin üzerindedir (9, 14).

#### **1.3.1.2. Klinik Bulgular**

Tedavi edilmeyen ya da iyi tedavi edilmeyen PKU'lu hastalarda en çarpıcı klinik bulgu, mental geriliktir (5). Tedavi edilmezse hastaların %50-70'inin IQ düzeyi 35'in altında, %88-90'nın ise 65'in altındadır (15). Diyet ile tedavisi mümkün olduğundan hastalığın erken tanısı çok önemlidir. Hasta çocuk doğumda asemptomatiktir, yenidoğan döneminde tek ipucu idrardaki fenilasetik asit atılımına bağlı küf kokusu olabilir. Sinsi ilerleyiş sonrası nörolojik bulgular, kas tonusu değişiklikleri, büyümede yavaşlama, baş çevresinin küçük oluşu ve gelişim basamaklarını yakalayamama dikkati çeker (5, 16). Elektroensefalogram (EEG) anormallikleri ve nöbetler de sıklıkla tabloya eşlik eder. Diğer fizik muayene bulguları arasında; melanin yapımındaki azalmaya bağlı olarak saç, cilt ve göz rengindeki hipopigmentasyon ile karakterize fenotip, küf benzeri idrar ve ter kokusu, egzama tarzı deri lezyonlarıdır. Tedavi edilmemiş olgularda yürüme bozuklukları ve Parkinsonian özellikler sıklıkla gözlenir (5, 15, 16). Otistik davranış, tremor ve serebral palsy sık görülür. Belirgin maksilla, geniş aralıklı yerleşim gösteren dişler, mine tabakası hipoplazisi ve büyüme geriliği diğer sık karşılaşılan morfolojik bulgulardır (16, 17). Reaksiyon zamanları uzamıştır ve eş zamanlı kan fenilalanin düzeyleri ile ilgilidir. Davranış bozuklukları ve psikiyatrik belirtiler de görülebilir (9).

Hastalığın klinik, biyokimyasal ve genetik yönü çok iyi bilinmesine karşın mental geriliğin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır (9). Kronik olarak yükselmiş kan fenilalanin düzeyleri ile ilişkilidir. Fenilalanin düzeylerinin normal sınırlara düşürülmesiyle, oluşabilecek nörotoksisitenin engellenebildiği bilinmektedir. L-tipi aminoasit taşıyıcısı fenilalanin, tirozin, triptofan gibi büyük nötral aminoasitlerin (large neutral aminoacids-LNAA) kan beyin bariyerini geçmelerinin tek yoludur ve bu taşıyıcı için kendi aralarında yarışır. PKU'da yüksek fenilalanin değerine bağlı kan beyin bariyerinin nasıl bozulduğunu ve bu bozulmada LNAA'ların etkisini açıklayan 3 hipotez öne sürülmüştür. İlk hipotez; beyin fonksiyon bozukluğunun öncelikle nörotoksik yüksek fenilalanin konsantrasyonlarının sonucu olduğunu belirtir. İkinci hipotez; PKU'da beyinde bozulmuş protein sentezi nedeniyle LNAA'ların yetersiz bulunmasını belirtir. Üçüncü hipotez; özellikle bozulmuş serebral monoaminerjik nörotransmitter sentezinin özel bir önem taşıdığını varsayar (18, 19).

### **1.3.2. Hafif Hiperfenilalaninemi**

Kan fenilalanin düzeyleri 120-600 µmol/L arasındadır. Enzim aktivitesi %30'un üzerindedir. Fenotip normaldir (5, 9).

### **1.3.3. Hafif Fenilketonüri**

Fenilalanin hidrosilaz eksikliğinin orta derecede olduğu vakalarda plazma fenilalanin değeri 600-1200 µmol/L arasındadır. Hastalık tablosu hafiftir. HFA saptanan her bebek idrar neopterin, biyopterin düzeyleri ve Guthrie kartı üzerine alınmış kan örneklerinde dihidropterin redüktaz (DHPR) enzim aktivitesi ölçülerek BH4 metabolizması bozukluğu yönünden incelenmelidir. Kalıcı HFA saptanan vakaların %1-2'sinde BH4 metabolizması bozukluğu vardır (5, 10).

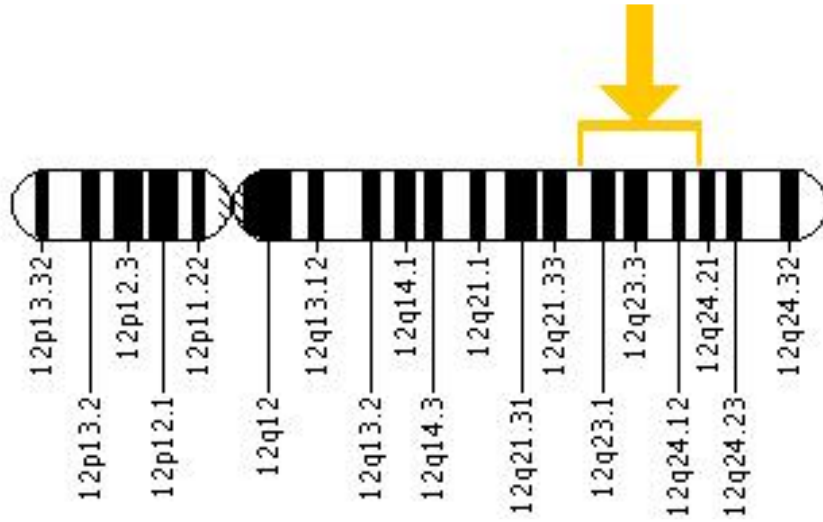
## **1.4. İnsidans**

Yeryüzündeki PKU görülme sıklığı değişkenlik göstermektedir. Avrupa'nın ortalama görülme sıklığı 1/10 000'dir. Avrupa'nın bazı bölgelerinde sıklık daha yüksektir. Türkiye'de akraba evliliğinin yüksek oranda olması nedeniyle PKU'ya 1/4000 sıklıkta rastlanmaktadır (5). Ülkemizde ortalama yılda 250-300 çocuk bu hastalıkla doğmaktadır. Bu yüksek oranın nedeni ülkemizde toplum genelinde 20-25 kişiden birinin taşıyıcı olması ve akraba

evliliğinin çok sık (birinci derece kuzenler arası %21) gerçekleşmesidir (10, 20). Diğer ülkelerdeki PKU prevalansı ise Tayland'da 1/200 000, Finlandiya'da 1/1000 000, Amerika'da 1/15 000 şeklinde değişkenlik gösterir (16, 21).

### 1.5. Genetik

Fenilalanin hidroksilazı kodlayan gen 12.kromozomun uzun kolunda q22-q24.1 band bölgesinde lokalizedir. Bu genin tüm gen sekansı 90 kb'dan fazladır, 13 ekzon içerir ve 2,4 kb'lık mRNA'yı kodlar (5, 22, 23).



**Şekil-3:** FAH geninin 12. kromozom üzerindeki lokalizasyonu (23).

Mutasyonlar fenotipte herhangi bir değişikliğe neden olmayan nötral mutasyonlar olabileceği gibi, enzim yapısını veya fonksiyonunu bozan patojenik mutasyonlar da olabilir (24). İnsanlarda PKU'ya neden olan 1000 den fazla mutasyon tanımlanmıştır (25). Günümüzde devamlı olarak güncellenen BIOPKU veri tabanında 16000'den fazla hastanın genotipi bulunmaktadır, veri tabanında birçok mutasyon birden fazla fenotip ile ilişkilendirilmiştir, ancak mutasyon sonuçları ile klinik sınıflandırma arasında her zaman ilişki kurulamamıştır. Buna rağmen erken evredeki mutasyon tayini, klinik prognozu ön görmede ve tedavi açısından yol gösterici olabilmektedir (26). Hem genetik (belirli patojenik varyant) hem de çevresel (diyet tüketimi) bileşenler etkilenen bir bireyin toplam plazma fenilalanin düzeyine katkıda bulunurken, belirli genetik neden hakkındaki bilgi, uzun vadeli yönetim için yararlı bilgiler sağlayabilir (13). Klasik PKU'daki çoğu varyasyon mutant alellerin heterojen

olmasından kaynaklanmaktadır, birçok hasta belirli bir mutant alel için homozigot olmaktan ziyade bileşik heterozigottur. Fenilalanin hidroksilaz enzim aktivitesinin tam ya da tama yakın eksikliğine yol açan mutasyonlar “null” mutasyon olarak adlandırılır. PAH geninde meydana gelen mutasyonlar; yanlış anlamlı (missense) (%63), splice site (bağlanma defektleri) (%11) ve anlamsız (nonsense) (%5) mutasyonlarla küçük delesyon (%13) ve insersiyonlardır. Avrupa ve Doğu toplumlarında PAH mutasyon profilleri farklıdır (27, 28). Türkiye’de klasik PKU vakalarında en sık izlenen mutasyonlar IVS10nt11g/a ve R261Q mutasyonları olarak saptanmıştır (29) (Şekil-4).

TURKEY			
patients included from: Dobrowolski et al			
Genotype	Patients	Frequency in %	
1 IVS10-11G>A / IVS10-11G>A	84	33.33	landscape
2 Arg261Gln / Arg261Gln	27	10.71	landscape
3 Pro281Leu / Pro281Leu	27	10.71	landscape
4 Arg408Trp / Arg408Trp	15	5.95	landscape
5 IVS10-11G>A / Arg408Trp	13	5.16	landscape
6 IVS10-11G>A / Leu48Ser	13	5.16	landscape
7 Leu48Ser / Leu48Ser	12	4.76	landscape
8 c.441+5G>T / c.441+5G>T	11	4.37	
9 IVS10-11G>A / Ala300Ser	10	3.97	landscape
10 IVS10-11G>A / Pro281Leu	10	3.97	landscape
11 Ala300Ser / Ala300Ser	9	3.57	
12 Glu390Gly / Glu390Gly	8	3.17	
13 Arg252Trp / Arg252Trp	7	2.78	landscape
14 Arg241Cys / Arg241Cys	6	2.38	
Total: 252			

**Şekil-4:** Türkiye’deki fenilalanin hidroksilaz gen mutasyonlarının sıklığı (30)

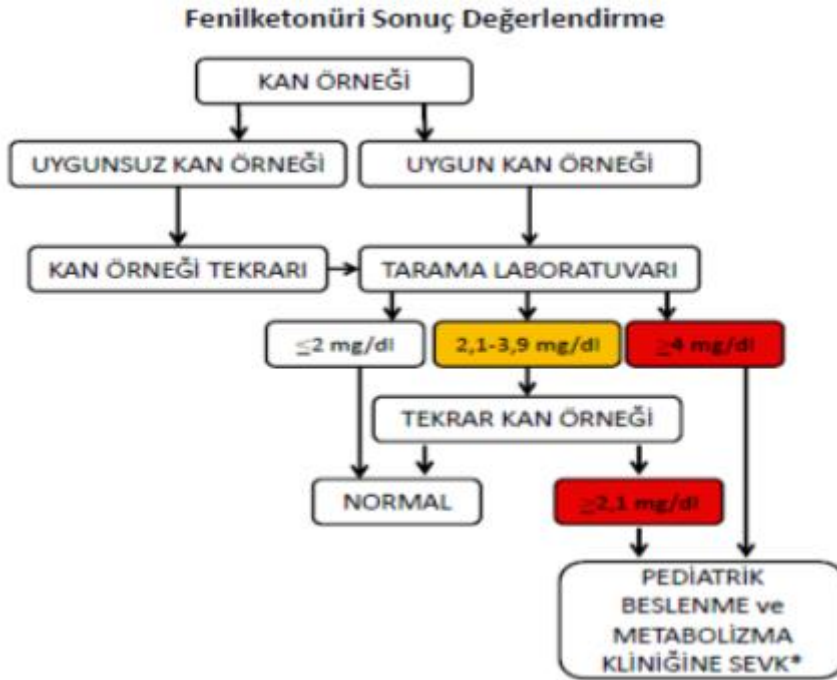
Avrupa’da c.1222C>T (p.Arg408Trp) en yaygın mutasyonken, c.728G>A (p.Arg243Gln) mutasyonu Asyalılarda en sık görülen mutasyon olarak bilinmektedir (24).

### 1.6. Tanı ve Yenidoğan Taraması

Birçok ülkede PKU yenidoğan döneminde taranmaktadır. Topuktan alınan kurutulmuş kan örneğinde fenilalanin/tirozin oranının artmış olması pozitif kabul edilir. Kan fenilalanin düzeyinin cut-off değeri ülkeden ülkeye değişmektedir. Ülkemiz için bu değer 2,0 mg/dL (120 µmol/L) olarak saptanmıştır. PKU da Türkiye’de yenidoğan döneminde taranan ilk hastalıktır.



Bu programda kan örneklerinin alım zamanı olarak en ideal zamanın 48-72.saatler olduğu belirtilmiştir. Kan örneği yeterli beslenmeden önce alınırsa, ebeveynlere yeni bir kan örneği için yaşamın ilk haftası içinde en yakın sağlık kuruluşuna başvurmaları tavsiye edilmelidir (5, 31). Yenidoğan tarama sonucu pozitif çıkan, ileri değerlendirme gereken vakalarda plazma fenilalanin ve tirozin düzeyleri kantitatif olarak belirlenir ve sekonder HFA nedenleri açısından ayırıcı tanı yapılır (9). Yenidoğan taramalarında bugün önerilen yöntem tandem kütle spektrometrisidir. Bu yöntem fenilalanin ve tirozin düzeylerinin yanı sıra fenilalanin/tirozin oranı açısından da bilgi verir ve bu şekilde ilk 24 saatte alınan örneklerde de HFA tanısına olanak sağlar (9). PKU taramasında izlenecek yol Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Çocuk ve Ergen Sağlığı Genel Müdürlüğüne belirlenmiştir. Yenidoğan tarama programlarında HFA'lı olduğu saptanan bütün yenidoğanlarda kan örneklerinde pterinlerin ve DHPR enzim aktivitesi ölçümü ile BH4 eksiklikleri ayırt edilmelidir (5).



**Şekil-5:** Ulusal Fenilketonüri Taraması Akış Şeması (5).

PKU'lu çocuk ve erişkinlerin beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde serebral beyaz cevher anormalliklerine sıklıkla rastlanır. İleri yaş, uyumu kötü ve tedavi edilmeyen olgularda kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntülemelerde daha ciddi bulgulara sahiptir. Beyaz cevher değişiklikleri daha çok yakın zamandaki fenilalanin düzeyleri ile ilişkili olup fenilalanin düzeyleri normal sınırlara indirildiğinde 2 ay içerisinde bu değişiklikler geriler.

PAH mutasyon analizi de yapılabilir ancak tanı için gerekli değildir.

### **1.7. Tedavi**

HFA tedavisinde amaç; kan fenilalanin düzeylerini düşürerek normal beyin gelişimini sağlamaktır. Kan fenilalanin düzeyleri diyet ve rezidüel enzim aktivitesi ile ilişkilidir. Diyetle protein alımı kısıtlanarak fenilalanin alımı kısıtlanmış olur (9). PKU tedavisi için sınırlı bir diyetin kullanımı ilk olarak 1953'te tanımlanmıştır. Başlangıçta, diyet 3-4 yaşında bırakılmıştır; bununla birlikte, Ulusal PKU İşbirliği Çalışması (1967-1983), diyet yapanların, diyetin kesilenlerden daha fazla bilişsel işlevsellik becerileri gösterdiğini açıkça göstermiştir. Bu, sonunda tüm ABD ve uluslararası klinikler tarafından PKU tedavisi için en iyi uygulama olarak kabul edilen “yaşam için diyet” politikasına yol açmıştır. Fenilalanin kısıtlı diyetin içeriği düşük fenilalanin içeren kısıtlama olmayan doğal besinlerden (karbonhidrat, yağ ve bazı sebze-meyveler), orta düzey fenilalanin içeren ürünler (patates, ıspanak, brokoli) ve fenilalanin içermeyen amino asit ürünlerinden oluşmaktadır. Orta düzey içerenler ölçülü miktarda kullanılmalıdır. Et, peynir, balık ve süt tüketiminden yüksek fenilalanin içeriği nedeniyle kaçınılmalıdır. Vitamin, mineral ve eser elementlerin alımı sağlanır. Yapay tatlandırıcı aspartam yüksek miktarda fenilalanin içerdiğinden kaçınılmalıdır. Yenidoğan ve süt çocuklarında fenilalaninden kısıtlı mamalar ile birlikte, kan fenilalanin düzeyi yakından takip edilerek anne sütü ile beslenmeye devam edilebilir (9, 32). Diyet tedavisi alan hastaların kan fenilalanin düzeyleri yakından izlenmelidir. Hedef fenilalanin düzeyleri ve izleme sıklığı bir ülkeden diğerine değişkenlik göstermektedir. PKU'da fenilalanin ihtiyaçlarını tanımlamak özellikle zordur. Bu nedenle PKU'lu hastalar için fenilalanin gereksinimi, protein sentezi ve büyüme için gerekli

fenilalanin alımını temsil etmelidir. PKU'da bireysel diyet fenilalanin toleransı pragmatik olarak belirlenir ve birçok faktörden etkilenir. Hedef aralıkta plazma fenilalanin konsantrasyonlarına ulaşmak için tolere edilen vücut ağırlığı başına fenilalanin miktarı olarak tanımlanır. PKU'da genellikle fenilalanin gereksinimi erken bebeklik döneminde en yüksektir; 0-3 aylık dönemde 55 mg/kg/gün ile 3-12 aylık dönemde 27 mg/kg/gün değerine düşmektedir. Bir yaşından sonrada yavaş yavaş fakat sürekli bir düşüş gözlenir. Klasik PKU'lu çocukların genellikle günlük tolere edebilecekleri fenilalanin miktarı 200-500 mg/gün arasında değişir (Tablo-1). Fenilalanin toleransını etkileyen faktörler; in vivo fenilalanin hidrosilasyon hızı, protein katabolizması, büyüme hızı, yaş, cinsiyet, diyet uyum, fenilalaninsiz tıbbi mama dozu, BH4 tedavisi, hedef kan fenilalanin düzeyleri ve gebeliktir (33).

**Tablo-1:** Çocuklarda yaşa göre önerilen fenilalanin miktarı (34).

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

Tanı anında birçok bebeğin fenilalanin düzeyi 1000  $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde saptanır ve mümkün olan en kısa dönemde tedavi başlanarak fenilalanin içermeyen mamalar ile hızla kan düzeyleri 360  $\mu\text{mol/L}$ 'nin altına düşürülmeye

çalışılır. Böyle bir diyet ile günlük 400 µmol/L düzeyinde bir düşüş gerçekleşmesi hedeflenir (boşaltma tedavisi). Tahmini olarak yalnızca fenilalaninsiz mama alacağı gün hesaplanır ve fenilalanin düzeyleri de kontrol edilerek diyete tekrar fenilalanin eklenir (10). Kan fenilalanin düzeylerinde kontrol sağlanabildiği sürece anne sütü ile beslemeye devam edilebilir. Anne emziremezse fenilalanin içeren bebek mamaları kan fenilalanin düzeylerine göre titre edilir (35). PKU'da tirozin vazgeçilmez bir amino asittir, çünkü fenilalanin hidroksilasyon yoluyla veya sadece çok sınırlı bir dereceye kadar endojen olarak tedarik edilmez; diyetle desteklenmesi önemlidir. L- tirozin, katekolamin nörotransmitterleri (dopamin, norepinefrin ve epinefrin), tiroksin ve melanin deri pigmentleri dâhil olmak üzere biyolojik olarak aktif birkaç maddenin öncüsüdür. Kantitatif olarak, katekolamin ve tiroid hormon sentezi için gerekli tirozin miktarı azdır. PKU'lu 6-9 yaş arası çocuklarda tirozin gereksiniminin 16,3 ila 19,2 mg/kg/gün olduğu tahmin edilmiştir. Günlük tirozin alımı 100-120 mg/kg/gün olacak şekilde ayarlanmalıdır (33). Yaşa göre alınması gereken protein miktarları Tablo-2'de belirtilmiştir.

**Tablo-2:** Çocuklarda yaşa göre önerilen protein miktarı (34).

Yaş (yıl)	Önerilen total protein miktarı (gr/kg/gün)
Prematürite	3,2
0-3 ay	3,0
3-6 ay	2,5
6-12 ay	2,4
1-3 yaş	1,9
4-6 yaş	1,7
7-9 yaş	1,6
>10 yaş	1,5
Gebelik	1,3

Destek tedavilerini kesip, protein kısıtlamaya devam eden adolesan ve erişkinlerde vitamin B12 eksikliği ciddi bir risk oluşturmaktadır. Diğer vitaminlerin ve ender de olsa demir, selenyum ve kalsiyum gibi minerallerin eksikliği görülebilir. Kemik mineral yoğunlukları ve çoklu doymamış yağ asidi (LCPUFA) düzeyleri düşüktür. LCPUFA ile destek önerilmekte ise de ne kadar verilmesi gerektiği ve LCPUFA desteğinin nörolojik gelişim üzerindeki etkisi açık değildir. Diyetin ömür boyu sürdürülmesi önerilmektedir. Bu önerinin temelini hastalardaki hafif nörofizyolojik bozukluklar ve manyetik beyaz cevher değişiklikleri oluşturmaktadır. Diyet tedavisini serbestleştiren erişkin ve adolesanlar entelektüel olarak normal görünse de algılama fonksiyonlarında bozulma, konsantrasyon süresinde kısalma, unutkanlık, depresyon, anksiyete, agorafobi, benlik saygısında azalma ve ani nörolojik tablolar geliştirebilmektedir (5, 36). PKU'da yaşa göre hedeflenen fenilalanin düzeyleri Tablo-3'te belirtilmiştir.

**Tablo-3:** PKU tedavisinde yaşa göre hedeflenen kan fenilalanin düzeyleri (5).

Yaş(yıl)	Hedeflenen Kan Fenilalanin Düzeyleri( $\mu\text{mol/L}$ )
<1	120-360
1-3	120-360
4-10	120-360
11-16	<720
Erişkin (>16)	<900
Maternal PKU	120-300

Santral sinir sistemi bozukluklarının önlenmesinde uygun diyet tedavisinin önemi büyüktür. Hastaların çoğunda uygun diyet tedavisi ile gelişim normal olmakta, beklenen eğitim düzeylerine erişmekte, erişkin hayatta tek başlarına yaşamlarını idame ettirebilmekte, normal arkadaşlıklar kurabilmekte

ve iş sahibi olabilmektedir. Optimum sonuçların elde edilmesi diyetle metabolik kontrolün iyi olmasına bağlıdır. Erişkin dönemde kadın hastaların takipsiz kalması, maternal PKU açısından çok önemli bir risk faktörüdür. Kan fenilalanin düzeyindeki oynamalar da kognitif işlevleri etkilemektedir. Kan fenilalanin düzeylerini normal sınırlarda tutmak kadar, bu değerlerin stabil tutulması da önemlidir (5, 37).

Serum fenilalanin düzeyinin 360 µmol/L ve altında tutulduğu hastalarda zekâ puanında etkilenme beklenmemekle birlikte son dönemde yapılan çalışmalarda 240 µmol/L üzeri kan fenilalanin değerlerinin nörobilişsel etkilenme ve dikkat eksikliği yönünden etkilenme yapabileceği gösterilmektedir. Diyet kontrolü kaybının daha erken yaşta olması, bir çocuğun kardeşleri veya ebeveynleriyle karşılaştırıldığında, 8 ve 10 yaşlarında daha düşük bir IQ'ya karşılık gelmektedir. Fenilalanin değerindeki her 100 µmol/L'lik bir artış, IQ'da 1,3 ila 4,1 puanlık bir azalmayla sonuçlandı (38, 39). Yaşa göre izlem sıklığı Tablo-4'te belirtilmiştir.

**Tablo-4:** PKU tedavisinde yaşa göre izlem sıklığı (5).

Yaş(yıl)	Kan Fenilalanin Düzeyi Ölçüm Sıklığı
<1	1/ay (anne sütü alanlarda: 1/hafta)
1-3	2 ayda bir
4-10	4-6 yaş 2 bir, 7-10 yaş 3 ayda bir
11-16	2/yıl
Erişkin(>16)	1/yıl
Maternal PKU	1/hafta

PKU'da tedavi sonuçları başarılıdır. Eğer düşük fenilalaninli diyet tedavisine erken başlandı ise (ilk 3 hafta içerisinde) ve kan fenilalanin düzeyleri kabuk edilebilir sınırlar içerisinde tutuldu ise akranları ve sağlıklı kardeşlerine göre hafif düşüklükler olsa da IQ normal sınırlar içindedir. Sonuçlar, kan

fenilalanin düzeylerinin kontrolündeki kaliteye bağlıdır. Nörolojik bulgular saptanan az sayıdaki erişkin ve adolesanların diyetleri gözden geçirildiğinde kan fenilalanin düzeyi kontrolünün iyi olmadığı görülür (5).

### **1.7.1. Fenilketonüride Yeni Tedavi Yaklaşımları**

Diyet, PKU tedavisinde oldukça başarılı olmakla beraber, uzun süreli diyetle uyumda sorunlar yaşanmakta ve bazı besin ögesi eksiklikleri görülebilmektedir. Diyet tedavisi sırasında yaşanabilecek böylesi sorunlar araştırmacıları yeni tedavi arayışlarına yöneltmiştir. Sapropterin (BH4), large nötral amino asitler (LNAA) ve fenilalanin ammonia liyaz (PAL) yeni tedavi yaklaşımlarından bazılarıdır (5).

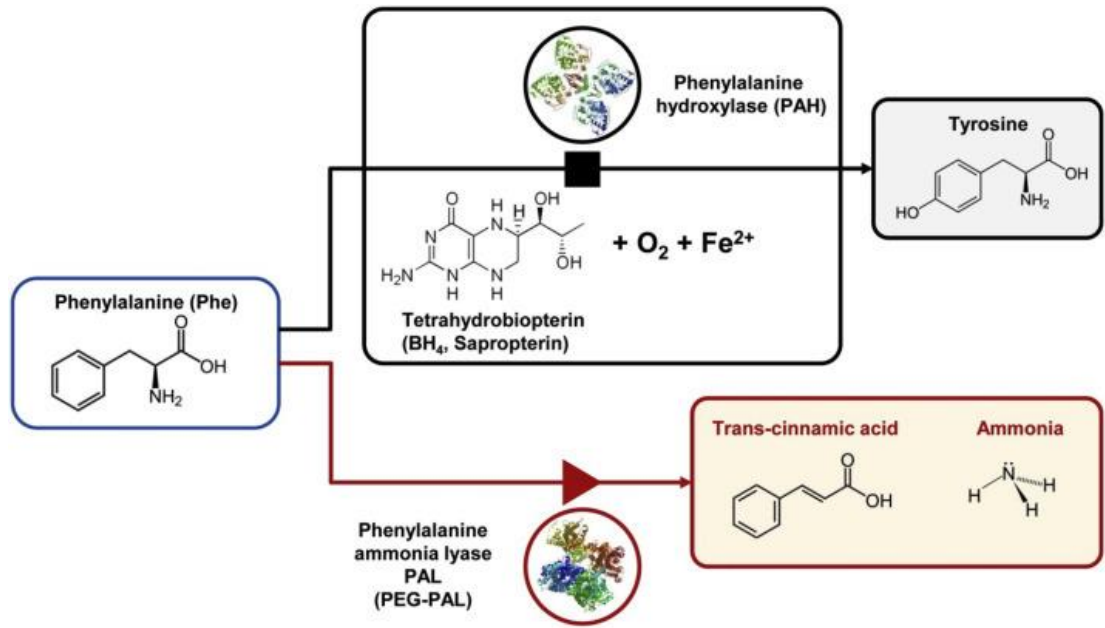
#### **1.7.1.1. Large Nötral Amino Asitler (LNAA)**

PKU'da normalde fenilalanini tirozine dönüştüren hepatik enzim fenilalanin hidrosilazı kodlayan gendeki mutasyonlar, kanda ve beyinde fenilalaninin toksik birikimine neden olur. Bu patofizyolojik kavramın ardından, ciddi bir fenilalanin kısıtlı diyet son 65 yılda tedavinin temel taşı olmuştur. Bu başarılarla rağmen erken ve sürekli tedavi edilen PKU hastalarında bile nöropsikolojik sonuç yetersiz kalmaktadır. Dolayısıyla, bu sorunlara özellikle değinen alternatif tedavi stratejileri takip edilmektedir, bunlardan biri de LNAA tedavisidir. Fenilalanin ve LNAA kan beyin bariyerini geçerken aynı transport yolunu paylaşır ve birbirleriyle yarışır. LNAA takviyesinin beyin nörotransmitterini ve fenilalanin konsantrasyonlarını iyileştirdiğini gösterilmiştir (18, 40). Özellikle diyetle uyumu iyi olmayan adolesan ve erişkin hastalarda uygulanabilecek ek bir tedavi seçeneğidir (5).

#### **1.7.1.2. Fenilalanin Amonyak Liyaz (PAL)**

Karaciğer veya kasta normal PAH ekspresyonu için somatik gen terapileri kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır, ancak bu seçenekler deneysel aşamada kalmaktadır. Lizozomal depo bozukluklarının birçoğunda etkili olan enzim replasman tedavisi, PAH instabilitesi ve bununla ilişkili diğer karmaşıklıklar nedeniyle PKU için henüz mümkün değildir. Bununla birlikte, fenilalanini PAH'dan farklı bir yol ile parçalayan bir enzim olan fenilalanin amonyak liyaz (PAL) ile enzim ikame tedavisi, PKU'daki fenilalanin seviyesini kontrol etmek için diyet dışı bir yol olarak umut vermektedir. Bu enzim

fenilalanini toksik olmayan trans-cinnamic asit ve serbest amonyağa dönüştürür. Bu enzim bir kofaktöre ihtiyaç duymaz. Bu tedavi enteral, subkutan ve intraperitoneal yolla verilmesi denenmiştir. Fare deneylerinde enzim enteral yolla, intraperitoneal enjeksiyonla ya da fenilalanin amonyak liyaz eksprese eden rekombinant E. coli hücreleri ile verildiğinde kan fenilalanin düzeyinde düşüş saptanmıştır. Enzime polietilen glikol eklenerek stabilitesi artırılmış form olan PEG-PAL ise Mayıs 2018’de ABD’de enzim tedavisi olarak onaylanmıştır (41) (Şekil-6).



**Şekil-6:** Fenilalanin amonyak liyaz enziminin etki mekanizması (41).

### 1.7.1.3. Glikomakropeptid (GMP)

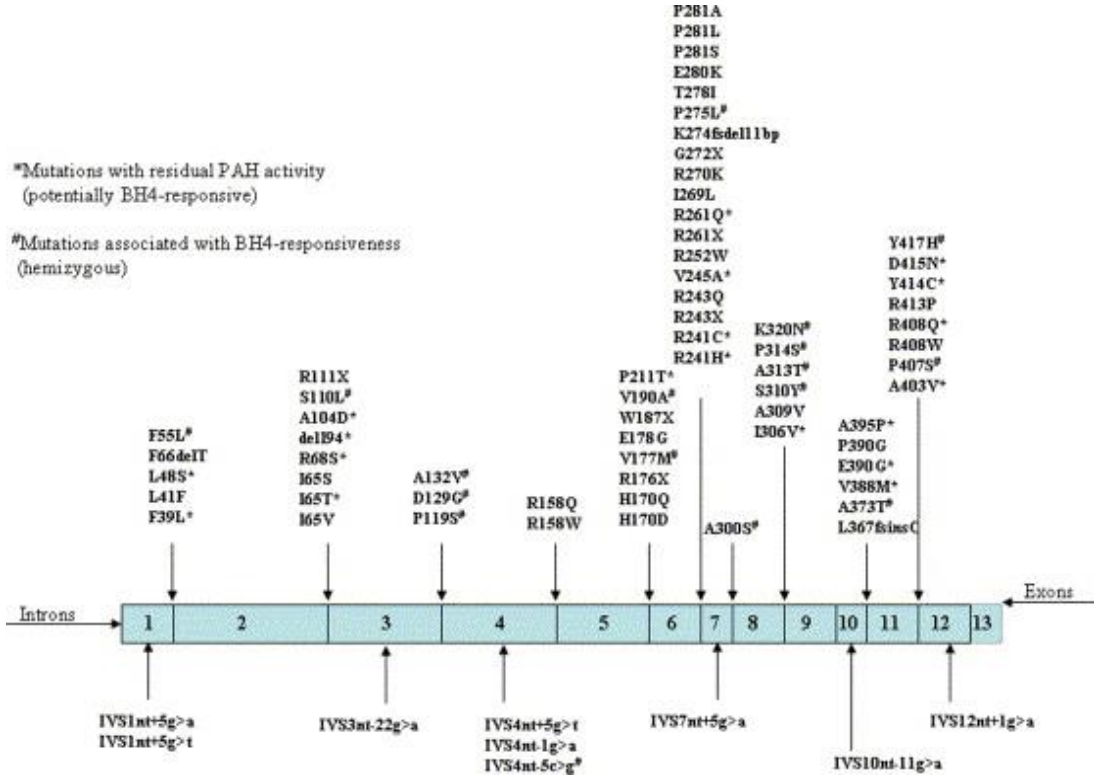
PKU diyet tedavisinde kullanılan ve whey’den (peynir altı suyu) elde edilen bir proteindir. Fenilalanin düzeyi düşük bir doğal proteindir. Birincil protein kaynağı olarak GMP kullanan çeşitli düşük fenilalaninli yiyecek ve içecekler geliştirilmiştir. Sentetik amino asitlerin aksine, GMP, iyi ısı stabilitesi ve asitte çözünürlük de dâhil olmak üzere gıda yapmak için uygun fonksiyonel özelliklere sahiptir. Amino asit bazlı düşük fenilalanin diyeti, sentetik amino asitlerden protein ihtiyacının yaklaşık %80’ini ve öncelikle meyve ve sebzelerde bulunan doğal proteinden %20’sini sağlar. Buna karşılık, GMP bazlı düşük fenilalanin diyeti GMP, meyve ve sebzelerde bulunan doğal



proteinden protein ihtiyacının yaklaşık %70'ini karşılar. GMP' nin tadının iyi olması diyetle uyumu artırmakta ve hastaların beslenme durumunu düzeltmektedir (42).

#### **1.7.1.4. Sapropterin Tedavisi**

Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisini sürdürebilmenin zorlukları, bu hastalar için farklı tedavi yöntemlerinin denenmesine yol açmıştır. Pterin yolağındaki bozukluklar için BH4 tedavisi bugüne kadar kullanılmamıştır. Sentetik BH4 preparatları ile tedavi BH4 yükleme testine cevap veren hastalarda fenilalaninden kısıtlı diyet ile birlikte veya tek başına uygulanabilmektedir. Tarihsel olarak, 1975 yılında ilk BH4 yükleme testi (2 mg BH4/kg) Danks ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. Sonrasında sapropterin dihidroklorür yükleme testi için literatürde sıklıkla 20 mg/kg/gün dozu önerilmektedir. Bu test sonrasında fenilalanin değerinde ilk 8-24 saat içinde %30'luk azalma olması durumunda duyarlı kabul edilmiştir. Genotipin fenotipi belirlediği iyi bilinmesine rağmen, bileşik heterozigot durumdaki tek bir mutasyonun heterotetramerik varyant PAH'ın yapısını, stabilitesini ve kinetiğini nasıl etkilediği hakkında çok az şey bilinmektedir (5, 43, 44). BH4 tedavisinde hafif PKU ve hafif HFA hastalarının %60'ından fazlasının BH4 yanıtı olduğu ve kofaktör tedavisinden yararlanabileceği kabul edilmektedir. Klasik PKU vakalarında BH4 yanıtılık nadirdir (9, 45).



**Şekil-7:** BH4 testine yanıt veren hastalarda görülen mutasyonlar (45).

### 1.7.1.5. Gen Tedavisi

Rekombinant adeno-associated virüs vektör ile PKU fare modelinde başarılı sonuçlar alınmıştır ancak insanlarda henüz denenmemiştir (5). PKU teorik olarak gen terapisi için ideal bir modeldir, çünkü karaciğerdeki enzimatik aktivitenin restorasyonu plazma fenilalanin seviyelerini ve dolayısıyla tüm semptomatolojiyi normalleştirecektir. İlk denemeler 20 yıldan daha eskidir ve eğer bu tip terapötik yaklaşım fare modellerinde çalışıyorsa, bu terapötik yaklaşımda, özellikle immünolojik olarak karşılaşılan birçok problem, bu tip tedavinin PKU'da yıllarca mümkün olmadığına işaret etmektedir (46).

## 2. Maternal Fenilketonüri

Anneden fetüse aktif fenilalanin transportu nedeniyle fetüste aminoasit düzeyi, sistein dışında annedekinden yüksektir. İlk kez 1956 yılında Charles Dent PKU olmayan çocuklarda maternal PKU'nun olumsuz nörolojik sekellerini rapor etmiş ve fenilalaninin fetal beyin gelişimi üzerindeki toksisitesini düşündürmüştür. Maternal HFA'da, erken gebelik döneminden itibaren

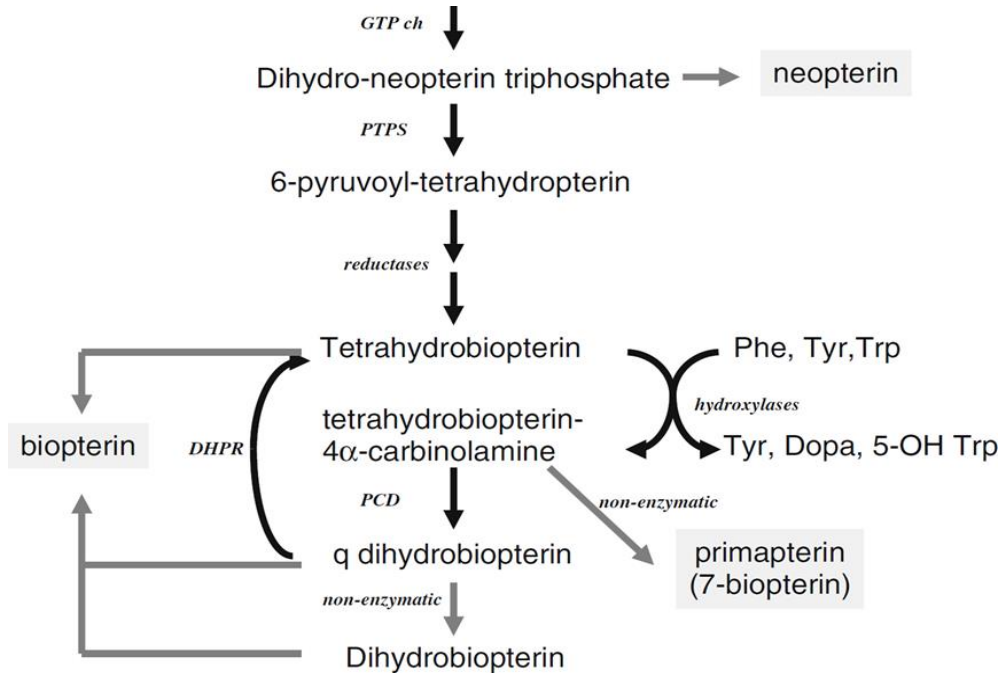
fetal/maternal fenilalanin oranı yüksektir. Plasental transportta fenilalanin diğer nötral aminoasitlerle yarışa girerek fetüsün büyümesini yavaşlatır, organların normal gelişimini engeller. Kan fenilalanin değeri yüksek olan annelerden doğan bebeklerde düşük doğum ağırlığı, dismorfik yüz görünümü, mikrosefali, kal ve büyük damarları ilgilendiren doğumsal malformasyonlar, postnatal büyümede yavaşlama gibi patolojiler görülmektedir. Özofagus atrezisi, trakeoözofageal fistül, bağırsak malrotasyonu, mesane ekstrofisi ve diğer ürogenital anomaliler nadir görülmektedir. Küçük palpebral fisürler, epikantal katlantılar, uzun filtrum ince üst dudak tablosuyla fetal alkol sendromuna benzer. Annenin fenilalanin düzeyi ne kadar yüksekse risk o derece artmaktadır (9, 47). Kontraseptif stratejiler, en az 2 hafta boyunca hedef aralıkta stabil fenilalanin konsantrasyonlarına ulaşıldıktan sonra kesilmelidir. Kan fenilalanin düzeyi hamilelik sırasında herhangi bir zamanda 120 µmol/L veya daha az olduğunda, fenilalanin alımı günde 50-100 mg artırılmalıdır. Bununla birlikte, tedavi edilmemiş kan fenilalanin konsantrasyonları 360 µmol/L'den düşükse, tedavi gerekmez. Kan fenilalanin düzeyi gebelikte haftada en az bir kez kontrol edilmelidir. Hedef aralığın (120-360 µmol/L) üzerindeki yüksek kan fenilalanin değerleri, yüksek riskli bir hamilelik anlamına gelir, bu da 18-22 haftalık hamilelikte organ gelişimi taramasıyla fetal ultrason gerektirir (48, 49).

Kan fenilalanin düzeyi yüksekken hamile kalan PKU'lu bayanlarda maternal PKU önemli bir risk oluşturmaktadır. PKU'lu kız çocukları küçük yaşlardan başlayarak maternal PKU konusunda bilgilendirilmelidir (5).

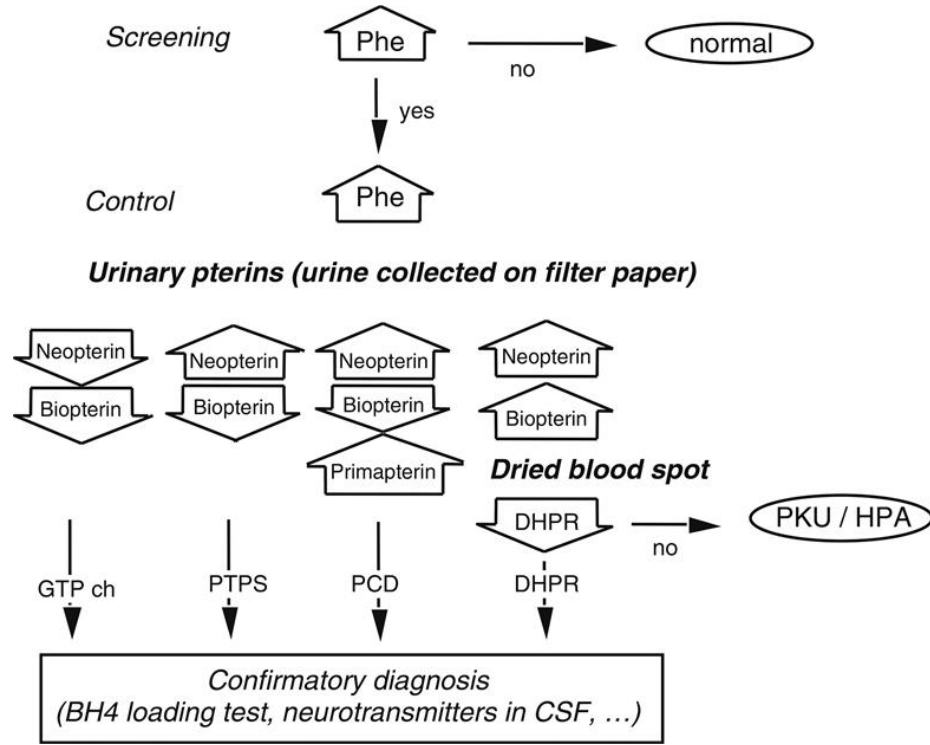
### **3. Tetrahidrobiopterin Eksikliği**

BH4, fenilalanin hidrosilaz, dopamin ve serotonin nörotransmitterlerinin biyosentezinden sorumlu tirozin ve triptofan hidrosilazlar ile arjininden nitrik oksit oluşumunu katalize eden nitrik oksit sentazın kofaktörüdür. BH4 eksikliği, PKU vakalarının %1-2'sini oluşturmaktadır. Bu bozukluk, BH4 sentez ve yeniden dönüşümünde görevli enzim eksiklikleri sonucu gelişmektedir. BH4 sentez ve yeniden dönüşüm bozuklukları yalnız fenilalanin birikimine yol

açmaz; dopamin, serotonin, nöradrenalin ve adrenalin sentezi de bozulur. Vücut sıvılarında bu aminler ve metabolitleri azalır. Semptomlar nörotransmitter eksiklikleri sonucu oluşur (9). BH4 metabolizma bozukluğu olan ilk hastalar 1969 yılında Tada ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. 1970'lerde HFA'lı bir hasta alt grubunun derhal diyet tedavisine rağmen nörolojik komplikasyonlar geliştirdiği ortaya çıkmıştır. Bu hastalarda tetrahidrobiyoperin sentezi veya rejenerasyonu için gerekli genlerdeki mutasyonların neden olduğu atipik PKU formları tanımlanmıştır. BH4 guanozin trifosfattan (GTP) başlayarak dört basamakta ve üç enzimin katalizlediği reaksiyonlarla sentezlenir. İlk basamağı guanozin trifosfat siklohidrolaz (GTPCH) katalizler ve GTP den 7,8-dihidroneopterin trifosfat oluşturulur. Bir sonraki basamakta 6-pürivoyl-tetrahidrobiyopterin sentaz (PTPS) enziminin katalizlediği bir reaksiyonla 7,8-dihidroneopterin trifosfat 6-pürivoyl-tetrahidrobiyopterin dönüşür. Son iki basamakta sepiapterin redüktaz (SR) enzimi rol oynar ve BH4 sentezlenir. Aromatik aminoasitlerin hidroksilasyonu sırasında BH4 iki basamakta rejenerasyonu için rol oynayan iki enzim pterin-4a-karbinolamin dehidrataz (PCD) ve DHPR'dir (5) (Şekil-8).



**Şekil-8:** Basitleştirilmiş BH4 yolağı (50).



**Şekil-9:** Hiperfenilalaninemi ayırıcı tanısı için algoritma (50).

BH4 eksikliği görülme sıklığı ülkelere göre değişiklik göstermekle birlikte 1/1 000 000 olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan bir çalışmada 1995-2011 yılları arasında BİODEF veri tabanı incelenmiş ve 626 BH4 eksikliği vakasının tanımlandığı görülmüştür. Teşhis edilen hastaların neredeyse %50'si Türkiye, ABD, Almanya, Fransa ve Çin'den gelmiş olarak değerlendirilmiştir. Bu vakaların 355'i PTPS, 217'si DHPR, 31'i GTPCH ve 23'ünde ise PCD eksikliği olduğu görülmüştür. Çoğunlukla Türk ve Arap popülasyonlarında akrabalık bildirilmiştir. Ülkemizde ise bu hastalık grubunun çoğunluğunu DHPR eksikliği oluşturmaktadır (5, 51, 52).

### 3.1. Genetik

BH4 eksiklikleri oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Şimdiye kadar 193 farklı mutant alel veya moleküler analiz tanımlanmıştır. BH4 eksiklikleri otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. GTPCH1 enziminin yapısını kodlayan bölge 14. kromozom üzerindedir (14q22.1-q22.2). PTPS enzimini kodlayan bölge 11. kromozom üzerindedir (11q22.3-22.3). DHPR enzimini kodlayan bölge 4p15.3 bölgesinde yerleşiktir ve 7 ekzonu vardır. PCD enzimini kodlayan bölge 10q22 bölgesidir ve 4 ekzondan oluşur (5, 16, 53).

### 3.2. Klinik

BH4 eksikliklerinde karaciğerde fenilalanin hidroksilaz sentezi ve santral sinir sisteminde nörotransmitter sentez eksikliği olur. Bu tip HFA'larda nörotransmitter eksiklikleri de olduğundan daha ağır nörolojik bulgularla seyreder. Serotonin ve katekolamin eksikliği semptom ve bulguları da eşlik eder. BH4 eksikliğinde sadece HFA ile giden az sayıda vaka bildirilmiştir. Çeşitli BH4 eksikliği tipleri arasında başlıca ayırt edici özellikler; PTPS eksikliklerinde düşük doğum ağırlığı sıklığının yüksek oluşu, DHPR eksikliğinde de bazal gangliyonlarda kalsifikasyonlara rastlanmasıdır (5, 54, 55).

GTPCH eksikliği otozomal resesif ve dominant formda ortaya çıkabilir. GTPCH için iki alelden sadece birinde mutasyon olan dominant form, çocukluk çağında başlayan distoni ve düşük dozda levodopaya dramatik ve sürekli bir yanıt ile karakterize edilen dopaya duyarlı distoniye neden olur. Resesif formu olan hastalarda GTPCH için her iki alelde mutasyon vardır ve istisnalar olmasına rağmen genellikle yenidoğan taramasında yüksek fenilalanin nedeniyle saptanır. Hastalar, gövde hipotoni, ekstremitelerin hipertoni, anormal hareketler, titreme, konvülsiyonlar ve bazen otonomik disfonksiyon, gelişimsel gecikmeler ve nörolojik disfonksiyon ile başvururlar (56).

PTPS eksikliği pterin metabolizması bozukluklarının en sık görülenidir. Hastalar hafif ve ağır olmak üzere gruplandırılabilir. Yenidoğan bebeklerin %75'inden fazlası yaşam boyu asemptomatik kalır. Ağır formda prematürite ve düşük doğum ağırlığı riski artar. Bununla birlikte, çoğu durumda, çocuklar doğumda normal görünür ve yaşamın ilk birkaç ayında anormal hareketler ve gecikmiş gelişimsel tablo ile ortaya çıkarlar (5, 56).

Fenilalanin hidroksilasyondan sonra BH4 rejenerasyonu için PCD gereklidir. Bu aktivitenin eksikliği, yenidoğanlarda, idrarda artmış pterin ile hafif HFA tablosuna neden olur. Etkilenen hastalar tamamen normal görünür, ancak doğumda fenilalanin seviyeleri yüksektir. Bazı hastalarda geçici hipotoni bildirilmesine rağmen çoğu hastada semptom gelişmez (56).

DHPR eksikliğinde dihidropterin kinonoid (BH2)'nin BH4'e normal döngüsü bloke olur. Vücut sıvılarında BH2 birikir. Beyin omurilik sıvısında BH4 düzeyi azalmıştır. BH2 aromatik aminoasit hidroksilazların güçlü bir

inhibitördür. HFA yanında amin eksikliğine de neden olur. BH2 ve diğer anormal pterinlerin etkisiyle folat metabolizmasında bozukluk sonucu gelişen ilerleyici nörolojik hasar DHPR eksikliğinin önemli bir bulgusudur. Ani ölüme yatkınlığı vardır (9, 56, 57).

Sepiapterin redüktaz(SR) eksikliği biyopterin sentezinin diğer kusurlarından farklı olarak, artmış fenilalanin seviyeleri ile ilişkili değildir ve genellikle yenidoğan taraması ile tanımlanmaz. Bu hasta grubunda psikomotor gerilik, hipotoni, nöbet ve ekstrapiramidal semptomlar görülebilmektedir (56).

### **3.3. Laboratuvar Bulguları**

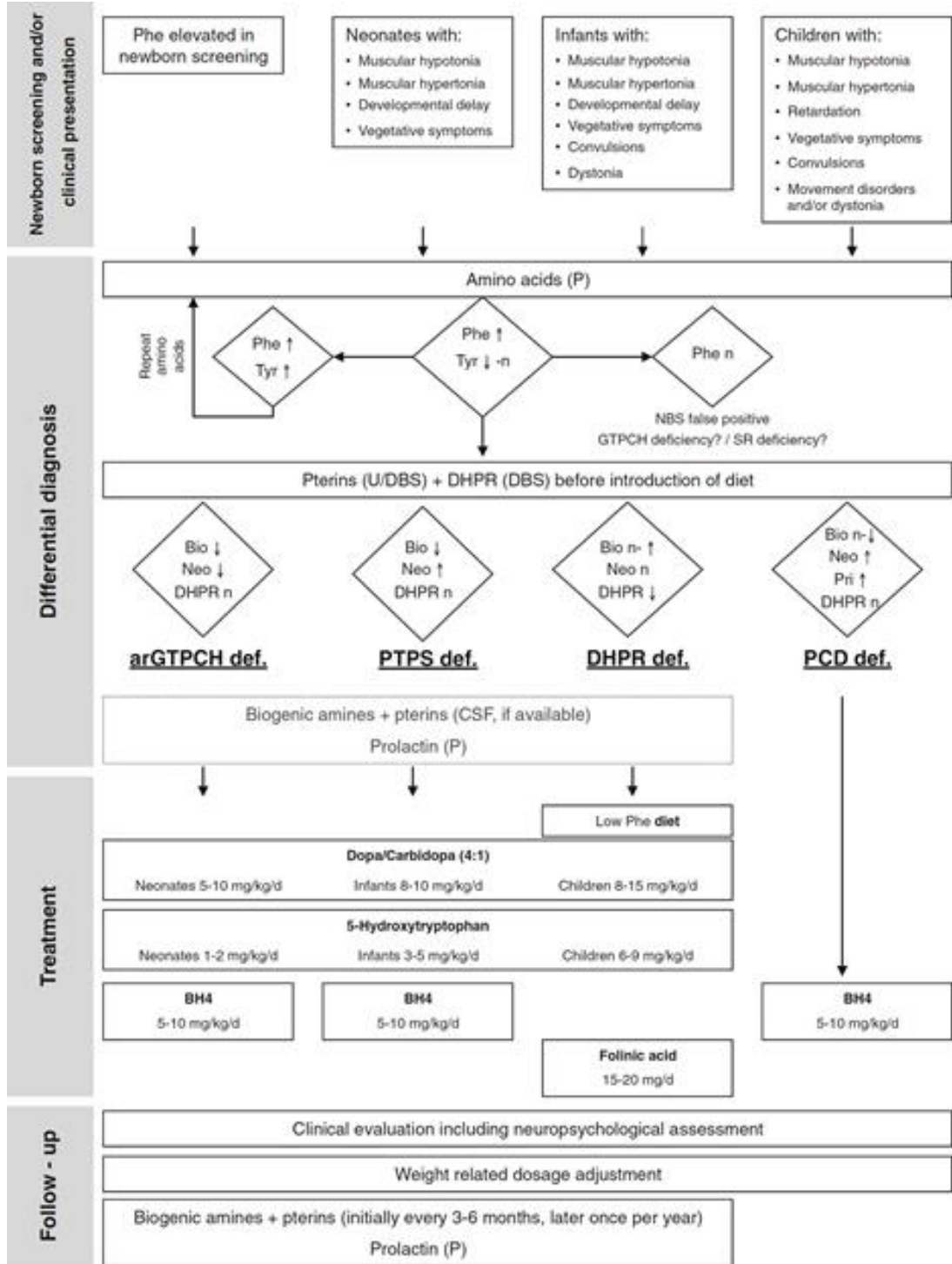
BH4 eksiklikleri için tanı koydurucu başlıca laboratuvar incelemeleri; kan, idrar örneklerinde pterin analizi (neopterin, biopterin ve primapterin) ve kurutulmuş kan örneklerinde DHPR aktivitesi ölçümüdür. Pterin analizinde anormallik veya DHPR aktivitesinde azalma saptandığında beyin omurilik sıvısında (BOS) biyojenik amin, pterin ve folat düzeyi ölçülmelidir. BH4 yükleme testi sonrası kan fenilalanin konsantrasyonlarında azalma, eksikliğin tipine göre değişir. GTPCH, PCD ve PTPS de yükleme sonrası 4-8 saat sonra kan fenilalanin düzeyleri normale iner. DHPR eksikliğinde ise bu azalış orta derecededir. Bu hastalık grubunda nörotransmitter sentezi de etkilendiğinden BOS nörotransmitterlerinin, pterin ve folat düzeylerinin değerlendirilmesi bu bozukluklar için tanının doğrulanmasının temel bir bileşenidir. Ek olarak, prolaktin düzeylerinin ölçümleri (dopamin prolaktin sekresyonunu inhibe eder) bu bozuklukların taranmasına ve tedavinin ayarlanmasına yardımcı olabilir (5, 56, 58).

### **3.4. Tedavi**

BH4 sentez ya da rejenerasyon bozukluklarında santral sinir sisteminde nörotransmitter sentezi yapılamadığından diyet ile fenilalanin düzeyi korunmaya çalışılırken nörotransmitter öncüllerinin de desteklenmesi gerekir. BH4, L-Dopa ve 5-hidroksitriptofan (5-HTP) verilir. GTPCH veya PTPS eksikliğinde BH4 tedavisine yanıt DHPR eksikliğinden daha hızlıdır. Burada BH4 dozu 5-10mg/kg/gün'dür. DHPR eksikliğinde 20mg/kg/gün gibi daha yüksek dozlar gerekebilir. BH4 tedavisi plazma fenilalanin düzeyini düzeltse bile merkezi sinir sisteminin nörotransmitter eksikliği düzeltilmelidir. PTPS

eksikliğinde L-Dopa, 5-hidroksitriptofan ve BH4 desteği verilirken, DHPR eksikliğinde hastalara bunlara ek olarak folinik asit önerilir. BH4 eksikliği olan hastalarda, hipotalamik bölgede prolaktini inhibe eden ana faktör dopamin eksikliğine bağlı hiperprolaktinemi görölür. Trimetoprim sulfametoksazol, metotreksat gibi ilaçlar DHPR aktivitesini engellediğinden bu hastalık grubunda dikkatli kullanılmalıdır (5, 9, 16).





Şekil-10: Fenilalanin metabolizma bozukluğu tanı ve tedavi algoritması (51).

#### 4. Tetrahydrobiyopterin Yanıtlı Hiperfenilalaninemi/Fenilketonüri

İlk kez kan fenilalanin düzeyi  $>360$   $\mu\text{mol/L}$  olan Japon hastalarda gösterilmiştir. HFA'nın şiddeti arttıkça teste yanıt oranı azalır. BH4'e yanıtı fenilalanin hidrosilaz eksikliğini ortaya koymak için farklı dozlarda ve farklı sürelerde BH4 kullanılarak uygulanan yükleme testleri önerilmiştir. Bu testler genellikle BH4'ün 10 veya 20 mg/kg'lık dozlarda, tek bir doz halinde veya tekrarlanan dozlar halinde ve eşlik eden fenilalanin ile birlikte veya bunlar olmadan verilmesini içerir. BH4'e yanıt verebilirliğinin yaygın olarak belirtilen tanımı, kan fenilalanin düzeyinde en az %30'luk azalmadır; ancak bireysel hastalar için farklı hedefler belirlenebilir. BH4 duyarlılığını test etme politikaları Avrupa ve ABD arasında farklılık göstermektedir. Avrupa'da 3 günlük bir test uygulanır, ilk gün fenilalanin takviyesi sonrasında 2. ve 3. günlerde 20 mg/kg dan BH4 verilir. BH4 verilmeden önce ve sonrasındaki 8, 16 ve 24. saatlerinde kan fenilalanin düzeylerine bakılır. %30 luk azalma teste cevaplı olarak değerlendirilir. %20 den az azalma ise yanıtızsız olarak değerlendirilir. %20-30 arasında yanıt alınanlarda 1-3 hafta süreyle 20 mg/kg dan BH4 verilip yanıt değerlendirilir. %20'den az ise cevapsız olarak kabul edilir. ABD'de ise bu uygulama; BH4 günlük olarak 20mg/kg dozunda verilir. Hastalardan 1, 7 ve 14. günde evde kan örnekleri alınır. Gerekirse, BH4 2 hafta daha verilir ve kan fenilalanin konsantrasyonları haftada bir kez izlenir.

Yapılan çalışmalarda, BH4 metabolizma bozukluğu olmayan hafif PKU vakalarının yaklaşık %60'ında, HFA ile hafif PKU vakalarında %49 ile %83 arasında değişiklik gösteren oranlarla BH4 tedavisine yanıt gözlenmektedir. HFA'lı hastalarda bazı mutasyonların yanıtılığa işaret edebileceği üzerinde durulmaktadır. Altta yatan mutasyonun bilinmesi durumunda BH4 yükleme testine yanıtılık konusunda daha sağlıklı kararlar verilebileceği düşünülmektedir (5, 59-61).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01.06.2011-01.11.2018 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Bilim Dalı Polikliniğine başvuran 0-18 yaş arasındaki BH4 yüklenme testi yapılmış fenilalanin metabolizma bozukluğu olan olguların BH4 testine yanıtıllığı genetik analizleriyle birlikte değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya toplam 329 hasta dâhil edilmiştir. Genetik incelemesi yapılan hastalarda; alta yatan mutasyonun bilinmesi durumunda BH4 yüklenme testine yanıtıllık konusunda daha sağlıklı kararlar verilip verilemeyeceğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda fenilalanin metabolizma bozukluğu tanısı ile takip edilen Uludağ Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı tarafından mutasyon analizi yapılmış hastaların tanı yaşı, izlem süresi, cinsiyeti, ebeveynler arasındaki akrabalık öyküsü, başvuru nedenleri, klinik fenotipi, başvuru ve takip süresindeki serum fenilalanin düzeyleri, gelişim değerlendirmesi, kraniyal MR görüntülemeleri, BH4 metabolizma bozukluğu tanısı alma ve tedaviye ne kadar süre sonra başlandığı, tedavi ve takip sırasındaki metabolik kontrol durumları ve mutasyon sonuçları değerlendirilmiştir. Bu veriler hastaların hastane bilgi yönetim sistemindeki elektronik dosyaları üzerinden elde edilmiştir.

Hastaların kan fenilalanin düzeyleri etilendiamintetraasetik asit (EDTA) olan tüplere 2 mL kan alınarak Uludağ Üniversitesi Metabolizma Laboratuvarında yüksek performanslı sıvı kromatografisi (High Pressure Liquid Chromatography, HPLC) ile saptandı. Hastaların mutasyon tarama çalışması Uludağ Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında çalışıldı. Mutasyon taramaları ve genotiplendirme için PAH (fenilalanin hidroksilaz) geninin 1-13. ekzonları PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) amplifikasyonu sonrası DNA dizi analizi yapılmıştır.

HFA tanısı alan vakalardan, tanı anında ya da izlemlerinde BH4 metabolizma bozukluğu olabileceği düşünüldüğünde kan ve idrar örnekleri University Children's Hospital Metabolic Center Heidelberg Metabolic

Laboratory’de değerlendirilmiştir. Kan DHPR aktivitesi ve idrar neopterin ve biyopterin analizleri sonuçları değerlendirilmiştir. BH4 metabolizma bozukluğu varlığını gösteren vakalara BH4 yükleme testi yapılış, bu yolla BH4’e yanıtları araştırılmıştır.

BH4 yükleme testi yapılan hastalara, test öncesi ve test sırasında fenilalanin kısıtlaması yapılmamıştır. BH4 verilmeden önce kan fenilalanin düzeyi bakılıp 20 mg/kg BH4 oral yolla verilmiştir. Dört, 8, 16 ve 24. saatlerde kan fenilalanin düzeyi kontrolü için kan rneleri alınmıştır. BH4 verildikten sonra belirlenen kan fenilalanin düzeyi, verilmeden hemen önceki değere göre 24. saatte %30 oranında düşmüş olan hastaların BH4’e yanıt verdikleri kabul edilmiş ve test pozitif olarak değerlendirilmişlerdir.

Vakaların tanı anında ve son kontrol tarihinde ağırlık, boy ve baş vresi değerlendirmeleri “Olcaı Neyzi” normları temel alınarak yapılmıştır. Aynı zamanda standart sapma skoru (SD) kullanılmıştır. Dünya Sağlık rgt (DSÖ) büyüme standartlarına göre yaşa göre boy uzunluğunun -2 z skorunun altında olması kısa boyluluk, yaşa göre ağırlığın -2 z skorunun altında olması düşük kiloluluk ve yaşa göre VKİ değerinin -2 z skorunun altında olması ise zayıflık olarak sınıflandırılmıştır. DSÖ ocuk büyüme standartlarında +1 z skorunun üzerini fazla kilolu, +2 z skorunun üzerini obezite, +3 z skorunun üzerini ise morbid obezite olarak belirlemiştir.

Gelişimsel değerlendirme altı yaşından küçük ocuklarda Denver Gelişim Testi uygulanarak yapıldı.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 6 Kasım 2018 tarih ve 2018-19/9 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı.

## **İstatiksel İncelemeler**

Verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 26.0 software for MacOS (International Business Machines Corporation, Armonk, NY) kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik verilerinde (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) sayı ve yüzde; kategorik değişkenler için minimum, maksimum;

sayısal değişkenler ise ortalama değerler verilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için iki grup arasındaki ortalamalar student's t testi ile karşılaştırıldı. Nonparametrik kategorik değişkenlerin korelasyon analizinde Spearman korelasyon testleri, parametrik kategorik değişkenlerin korelasyon analizinde Pearson korelasyon testi, kategorik değişkenlerin bağımsızlık analizlerinde ise çapraz tabulasyon (cross tabulation) ve Ki-Kare testleri kullanılmış olup  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

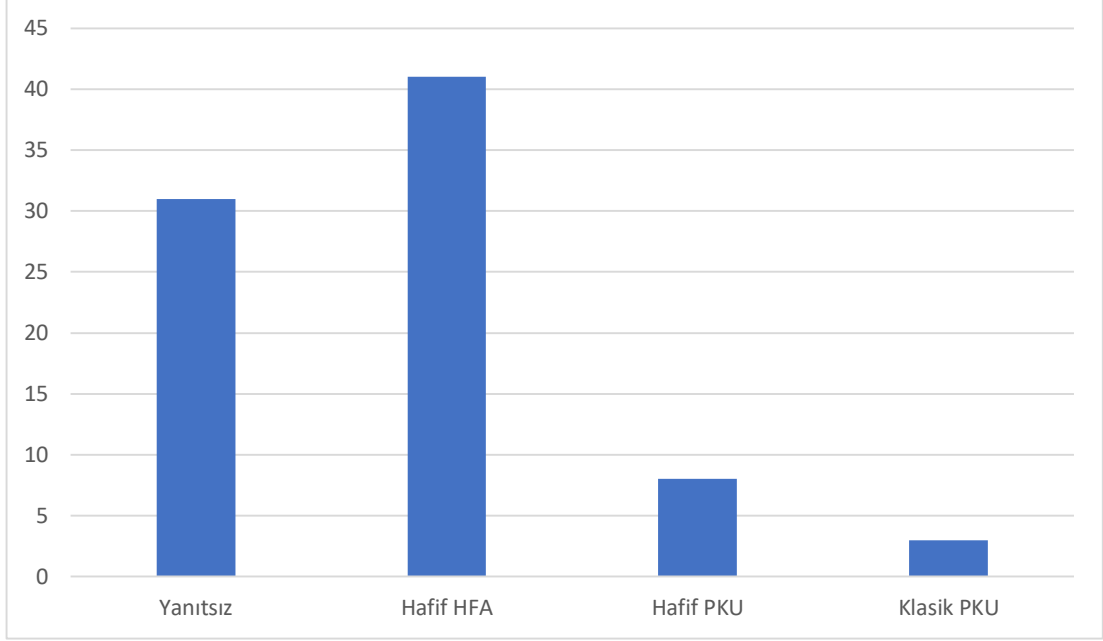
## BULGULAR

Çalışmamızda 01.06.2011-01.11.2018 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı polikliniğine başvuran 166'sı kız (%50,5), 163'ü erkek (%49,5) toplam 329 fenilalanin metabolizma bozukluğu olan hasta değerlendirmeye alındı. Bu hasta grubunun 242'sinden (%74) mutasyon analizi çalışıldı. Hastaların fenotiplerinin belirlenmesinde tanı esnasında bakılan kan fenilalanin düzeyleri kriter olarak alınmıştır. Başvuru kan fenilalanin düzeylerine bakılan 329 hastanın en büyük grubunu 240 vaka (%73) ile hafif HFA fenotipi oluştururken, en az görülen fenotip 19 hasta (%6) ile hafif PKU idi. Klasik PKU'lu hastaların sayısı ise 70 (%21) idi (Tablo-5).

**Tablo-5:** Hastaların ilk başvurularındaki kan fenilalanin düzeylerine göre sınıflandırması

Kan FA düzeyi ( $\mu\text{mol/L}$ )	n (%)
Klasik PKU (>1200)	70 (21)
Hafif PKU (600-1200)	19 (6)
Hafif HFA (120-600)	240 (73)
Toplam	329 (100)

BH4 yükleme testi 329 hastanın 82 tanesine (%25) yapılmış olup yapılanların 51 tanesi (%62,2) BH4 testine yanıtı olarak kabul edilmiştir. BH4 testine yanıt verenlerin 41'i (%80,4) hafif HFA, 8'si (%15,7) hafif PKU, 2'ü (%3,9) ise klasik PKU fenotipindeydi. (Şekil-11).



**Şekil-11:** BH4 yükleme testi sonuçlarının hastaların fenotiplerine göre dağılımı

Hastalar; hafif HFA, klasik PKU, hafif PKU, BH4 yanıtı HFA ve BH4 yanıtı PKU olmak üzere 5 gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Hastaların alt gruplara ve cinsiyete göre dağılımı Tablo-6'da verilmiştir.

**Tablo-6:** Hastaların alt gruplara ve cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Hafif HFA n (%)	Hafif PKU n (%)	PKU n (%)	BH4 yanıtı HFA n (%)	BH4 yanıtı PKU n (%)
Kız	97 (50)	9 (75)	29 (43,3)	26 (62)	3 (30)
Erkek	97 (50)	3 (25)	38 (56,7)	16 (38)	7 (70)
Toplam	194 (100)	12 (100)	67 (100)	42 (100)	10 (100)

Tüm hastaların ortalama tanı yaşı  $3,28 \pm 12,81$  ay olup hastalık gruplarının tanı yaşlarına göre gruplandırılması Tablo-7'de görülmektedir. BH4 metabolizma bozukluğu nedeniyle takip edilen 4 hastanın ikisi 0-30 günlük dönemde tanı alırken diğer ikisi ise 1 ay-2 yaş olan dönemde tanı almıştır. Hasta grubumuzun 284'ü (%86,3) 0-30 günlük yenidoğan döneminde tanı alırken, 35'i (%10,6) 1 ay-2 yaş süt çocukluğu döneminde, 8'i (%2,4) 2-8 yaş arasında ve 2'si (%0,7) 8 yaşından sonra tanı almıştır. Ülkemizde uygulanan

yenidoğan topuk tarama testi nedeniyle hastalarımızın büyük çoğunluğu yenidoğan döneminde tanı almıştır. Hastaların güncel yaşlarının ortalama değeri ise  $6,28 \pm 4,16$  yıl olarak hesaplanmıştır.

**Tablo-7:** Hastaların tanı yaşlarına göre gruplandırması

Yaş	Hafif HFA n (%)	Hafif PKU n (%)	PKU n (%)	BH4 yanıtlı HFA n (%)	BH4 yanıtlı PKU n (%)	Toplam n (%)
0-30 gün	175 (62)	10 (3,6)	48 (17)	39 (13,8)	10 (3,6)	282 (100)
1 ay-2 yaş	18 (54,6)	1 (3)	11 (33,3)	3 (9,1)	0	33 (100)
2-8 yaş	0	0	8 (100)	0	0	8 (100)
>8 yaş	1 (50)	1 (50)	0	0	0	2 (100)
Toplam	194 (59,7)	12 (3,7)	67 (20,6)	42 (12,9)	10 (3,1)	325 (100)

Hastaların akrabalık ilişkileri kayıtlardan değerlendirilmiş olup 248 (%75,4) tanesinde ebeveynler arasında akrabalık ilişkisinin olmadığı saptanmıştır. Hastaların 46'sında (%14) 1. dereceden, 13'ünde (%4) 2. dereceden ve 22'sine (%6,6) 3. dereceden akrabalık olduğu belirlenmiştir. (Tablo-8).

**Tablo-8:** Hastaların ebeveynleri arasındaki akrabalık ilişkisinin dağılımı

Akrabalık	n (%)
Yok	248 (75,4)
1. Derece	46 (14)
2. Derece	13 (4)
3. Derece	22 (6,6)
Toplam	329 (100)

Hastaların izlemde bakılan kan fenilalanin düzeylerinin ortalama değerlerine göre takipleri iyi ve kötü kontrollü olacak şekilde gruplandırılmıştır. Ortalama fenilalanin değeri hastaların takibi boyunca bakılan kan fenilalanin düzeylerinin ortalaması alınarak bulunmuştur. Hastanemizde 8 yaşından



küçüklerde <360 µmol/L değeri iyi kontrol grubu olarak değerlendirilirken, 8 yaş ve üzerindeki hastalarda <600 µmol/L iyi kontrollü olarak kabul edilmiştir. Sekiz yaşından küçük olan toplam hasta sayımız 265 olup bunun 206 (%77,7) tanesi iyi kontrollü grupta iken, 59 (%22,3) tanesi kötü kontrollü grupta yer almıştır. Sekiz yaşından büyük olan grupta ise toplam hasta sayımız 64 olup bunun 36'sı (%56,3) iyi kontrollü grupta, 28'i ise (%43,7) tanesi kötü kontrollü grupta yer almıştır. Toplam 329 hastanın 242'si (%73,6) iyi kontrollü grupta iken 87'si (%26,4) kötü kontrollü grupta yer almıştır. Hastaların ilerleyen yaş döneminde kötü kontrollü grubun yüzdesinin artmış olduğu saptanmıştır (Tablo-9).

**Tablo-9:** İyi ve kötü kontrollü hasta gruplarının yaşa göre dağılımı

Yaş	İyi Kontrol n (%)	Kötü Kontrol n (%)	Toplam n (%)
<8 yaş	206 (77,7)	59 (22,3)	265 (100)
>8 yaş	36 (56,3)	28 (43,7)	64 (100)
Toplam	242 (73,6)	87 (26,4)	329 (100)

Sekiz yaşından küçük iyi kontrollü hastaların ortalama izlem süresi 4 yıl olup, kötü kontrollü grupta bu süre 3,7 yıldır. Sekiz yaş ve üzerindeki iyi kontrollü hastaların ortalama izlem süresi 4 yıl iken, kötü kontrollü grupta bu süre 3,4 yıl olarak hesaplanmıştır. İyi ve kötü kontrollü hasta grupları arasında izlem süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların başvuru yaşları ile iyi ve kötü kontrollü grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Toplam 329 hastamızın 301'i (%91,5) semptomu olmadan başvurmuş olup bu hasta grubundan 299 tanesinde yenidoğan taraması mevcuttu. Geriye kalan 28 (%8,5) hasta ise semptomatik olarak başvurmuştu. Semptomu olan 28 hastanın 15'ine yenidoğan topuk taraması yapılmıştı. Toplam 329 hastanın 314 (%95,4) tanesinde yenidoğan topuk taraması yapılmışken, 15 (%4,6) tanesinde ise topuk taraması mevcut değildi (Tablo 10-11).

**Tablo-10:** Hastalarda yenidoğan tarama durumu

Yenidoğan Tarama Durumu	n (%)
Var	314 (95,4)
Yok	15 (4,6)
Toplam	329 (100)

Semptomu olanların 22'sinde (%6,7) nöromotor gelişim geriliği, ikisinde (%0,6) nöbet, 4'ünde (%1,2) ise nöbet ve nöromotor gelişim geriliğinin birlikte görüldüğü saptandı (Tablo-11).

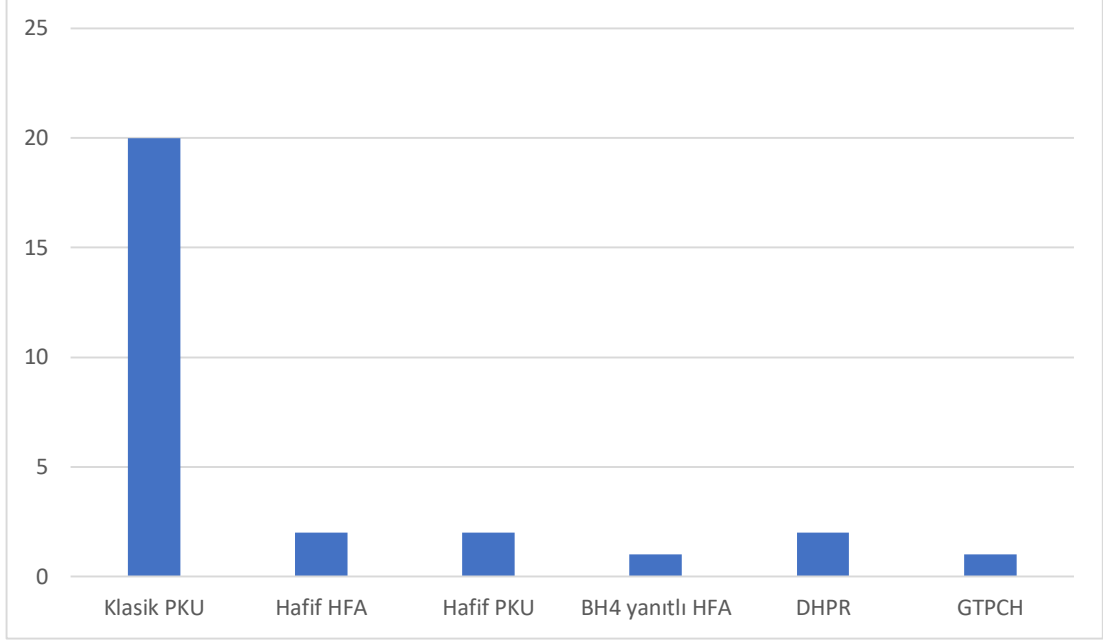
**Tablo-11:** Hastaların semptomlarına göre dağılımı

Semptom	n (%)
Yok	301 (91,5)
Nöromotor gelişme geriliği	22 (6,7)
Nöbet	2 (0,6)
Nöromotor gelişme geriliği + nöbet	4 (1,2)
Toplam	329 (100)

Semptomu olan hastaların 20'si (%71,4) klasik PKU ile takipli iken, ikisi (%7,1) hafif HFA, ikisi (%7,1) hafif PKU, biri (%3,65) BH4 yanıtı HFA, ikisi (%7,1) DHPR eksikliği ve biri (%3,65) GTPCH eksikliği nedeniyle takip edilmekteydi (Şekil-12).

**Tablo-12:** Hastaların takiplerine göre iyi ve kötü kontrol grubuna dağılımı

Takip	İyi Kontrol n (%)	Kötü Kontrol n (%)	Toplam n (%)
Var	184 (72,2)	71 (27,8)	255 (77,5)
Yok	58 (78)	16 (22)	74 (22,5)
Toplam	242 (73,6)	87 (26,4)	329 (100)



**Şekil-12:** Semptomu olan hasta grubunun tanılarına göre dağılımı

Hastaların hastane takip durumları incelendiğinde 329 hastadan 255 (%77,5) tanesinin takiplerine devam ettiği, 74 (%22,5) hastanın ise izlemde takibi bıraktığı tespit edilmiştir. Hastaların takiplerine göre iyi ve kötü kontrol grubuna dağılımı Tablo-12’de gösterilmiştir.

Hastaların aldığı tedaviler gruplandırıldığında 329 hastanın 52’sinin (%15,8) BH4 tedavisi, 87’sinin (%26,5) diyet, 186’sının (%56,5) serbest diyet, 2’sinin (%0,6) BH4 ve L-Dopa, 2’sinin (%0,6) ise L-Dopa ve diyet tedavisi almakta olduğu belirlenmiştir (Tablo-13).

**Tablo-13:** Hastaların aldıkları tedavilere göre dağılımı

Tedavi	n (%)
BH4	52 (15,8)
Diyet	87 (26,5)
Serbest	186 (56,5)
BH4+L-Dopa	2 (0,6)
Diyet+L-Dopa	2 (0,6)
Toplam	329 (100)

BH4 tedavisi alan 52 (%67,3) hastanın 35'i iyi kontrollü grupta, 17'si ise kötü kontrollü grupta yer almaktaydı. Diyet tedavisi alan 87 hastanın 25'i (%28,7) iyi kontrollü grupta, 62'si (%71,3) kötü kontrollü grupta; serbest diyet alan 186 hastanın 178'i (%95,7) iyi kontrollü grupta, 8'i ise <8 yaş olup kötü kontrollü grupta yer almaktaydı. BH4 ve L-Dopa, diyet ve L-Dopa alan 4 kişi iyi kontrollü grupta yer almaktaydı. Diyet ve BH4 tedavisi alan hastaların iyi ve kötü kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05) (Tablo-14).

**Tablo-14:** Aldıkları tedavilere göre hastaların kontrol durumları

<b>Tedavi</b>	<b>İyi Kontrol n (%)</b>	<b>Kötü Kontrol n (%)</b>	<b>Toplam n (%)</b>
BH4	35 (67,3)*	17 (32,7)*	52 (100)
Diyet	25 (28,7)*	62 (71,3)*	87 (100)
Serbest Diyet	178 (95,7)	8 (4,3)	186 (100)
Diğer	4 (100)	0	4 (100)
Toplam	242 (73,6)	87 (26,4)	329 (100)

\*Diyet ve BH4 tedavisi alan hastaların iyi ve kötü kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır p<0,05.

Tanı anında 11 hastanın boyu 3 persentilin altında olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların son kontrolündeki değerlendirmesinde 2 tanesinin yaş ve cinsiyetine özgü normal persentilini yakalamışken diğerlerinin 3 persentilin altında devam ettikleri görülmüştür. Tanı anında 13 hastanın ise vücut ağırlığı 3 persentilin altında olarak değerlendirilmiştir. İzlemde bu hastaların 7 tanesi normal persentilini yakalamıştır. Tanı anında 31 hastanın baş çevresi 3 persentilin altında olarak değerlendirilmiş olup izlemde 23 tanesi normal persentilini yakalamıştır. Tanı anında 4 hastanın ağırlık ve boy persentili, 1 hastanın ise baş çevresi 97 persentilin üzerinde olarak değerlendirilmiştir. Tanı anında iyi kontrollü gruptaki 242 hastanın 7'sinin boy persentili, 8'inin ağırlık persentili, 22'sinin ise baş çevresi persentili 3 persentilin altında olarak değerlendirilmiştir. Tanı anında kötü kontrollü

gruptaki 87 hastanın 4'ünün boy persentili, 5'inin vücut ağırlığı persentili, 9'unun ise baş çevresi persentili 3 persentilin altında olarak değerlendirilmiştir. İyi kontrollü grubun boy persentil değerlerinin daha iyi olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ). Baş çevresi ve vücut ağırlığı persentilleri açısından kontrol grupları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo-15).

**Tablo-15:** İyi ve kötü kontrol gruplarında tanı anındaki boy, kilo ve baş çevresi 3 persentilin altında ( $<3p$ ) olan hastaların dağılımı

Persentil ( $<3p$ )	İyi Kontrol n (%)	Kötü Kontrol n (%)	Toplam n (%)
Boy	7 (63,6)*	4 (36,4)*	11 (100)
Ağırlık	8 (61,5)	5 (38,5)	13 (100)
Baş Çevresi	22 (71)	9 (29)	31 (100)

\*İyi kontrollü grubun boy persentil değerlerinin kötü kontrollü grupla karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur  $p<0.05$ .

Son kontrollerde iyi kontrollü gruptakilerin 20'sinde (%62,5) boy persentili, 10'unda (%52,6) vücut ağırlığı persentili, 22'sinde (%64,7) ise baş çevresi persentili kişide 3 persentilin altında bulunmuştur. Kötü kontrollü grupta ise boy persentili 12 (%37,5) kişide, vücut ağırlığı persentili 9 (%47,4) kişide, baş çevresi persentili ise 12 (%35,3) kişide 3 persentilin altında olarak değerlendirilmiştir (Tablo-16). Son kontrolde bakılan boy, baş çevresi ve vücut ağırlığında iyi ve kötü kontrollü gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Hastaların tanı anında ve son kontrolde bakılan boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi iyi ve kötü kontrol grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo-16:** İyi ve kötü kontrol grubunda son muayenedeki boy, kilo ve baş çevresi <3p olan hastaların dağılımı

<b>Persentil (&lt;3p)</b>	<b>İyi Kontrol n (%)</b>	<b>Kötü Kontrol n (%)</b>	<b>Toplam n (%)</b>
Boy	20 (62,5)	12 (37,5)	32 (100)
Kilo	10 (52,6)	9 (47,4)	19 (100)
Baş Çevresi	22 (64,7)	12 (35,3)	34 (100)

'Visual Evoked Potential' (VEP) testi 329 hastamızın 271 tanesine yapılmıştır. Bu 271 testin 262'sinde (%96,7) VEP normal iken, 9'unda (%3,3) tanesinde ileti yavaşlaması olduğu belirlenmiştir. VEP'i normal olan 262 hastanın 191'inin (%72,9), ileti yavaşlaması olan 9 (%55,5) hastanın ise 5'inin iyi kontrol grubunda yer aldığı görülmüştür. (Tablo-17). VEP incelemesi yapılan hastaların iyi ve kötü kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo-17:** Hastalara yapılan VEP değerlendirmesinin iyi ve kötü kontrol gruplarına göre dağılımı

<b>VEP</b>	<b>İyi Kontrol n (%)</b>	<b>Kötü Kontrol n (%)</b>	<b>Toplam n (%)</b>
Normal	191 (72,9)	71 (27,1)	262 (100)
İleti Yavaşlaması	5 (55,5)	4 (44,5)	9 (100)
Toplam	196 (72,3)	87 (27,7)	271 (100)

'Brainstem Evoked Response Audiometry' (BERA) testi 329 hastanın 271ine (%82,4) yapılmış olup bu 271 testin 223'ünde (%82,3) BERA normal iken, 48 tanesinde ise ileti yavaşlaması saptanmıştır. BERA testi normal olan 223 hastanın 153'ü (%68,6), ileti yavaşlaması olan 48 hastanın ise 43'ü (%89,6) iyi kontrol grubunda yer almıştır (Tablo-18). BERA incelemesi yapılan hastaların iyi ve kötü kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo-18:** Hastalara yapılan BERA değerlendirmesinin iyi ve kötü kontrol gruplarına göre dağılımı

<b>BERA</b>	<b>İyi Kontrol</b> n (%)	<b>Kötü Kontrol</b> n (%)	<b>Toplam</b> n (%)
Normal	153 (68,6)	70 (31,4)	223 (100)
İleti Yavaşlaması	43 (89,6)	5 (10,4)	48 (100)
Toplam	196 (72,3)	75 (27,7)	271 (100)

Altı yaşından küçük olan 266 (%80,8) hastanın gelişimsel ve psikometrik değerlendirmeleri DENVER testi ile yapılmıştır. Bu hastalardan 244'ünün (%91,7) DENVER değerlendirmesi normal iken, 22 (%8,3) hastanınki yaşına göre geri olarak değerlendirilmiştir. Test yapılan hastaların 194'ü (%72,9) iyi kontrol grubunda iken, 72'si (%27,1) kötü kontrol grubunda yer almıştır. DENVER değerlendirmesi normal olan 244 hastanın 183'ü (%75) iyi kontrol grubunda iken, gelişimi yaşına göre geri olan 22 hastanın 11i (%50) iyi kontrol grubunda yer almıştır. DENVER gelişim testi yapılan hastaların iyi ve kötü kontrol grupları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo-19).

**Tablo-19:** Altı yaşından küçük hastalara yapılan DENVER değerlendirmesinin iyi ve kötü kontrol gruplarına göre dağılımı

<b>DENVER</b>	<b>İyi Kontrol</b> n (%)	<b>Kötü Kontrol</b> n (%)	<b>Toplam</b> n (%)
Normal	183 (75)*	61 (25)*	244 (100)
Yaşına göre geri	11 (50)*	11 (50)*	22 (100)
Toplam	194 (72,9)	72 (27,1)	266 (100)

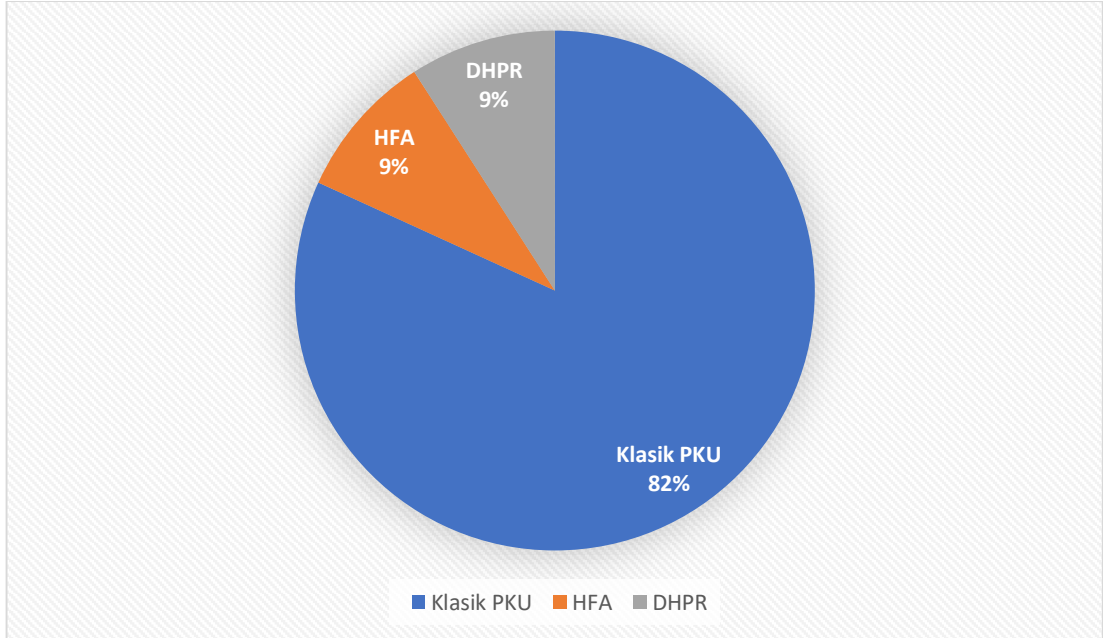
\*DENVER gelişim testi yapılan hastaların iyi ve kötü kontrol grupları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur  $p<0,05$ .

Hastane kayıtlarından edinilen bilgilere göre 329 hastanın 24 (%7,3) tanesine kraniyal MR görüntüleme yapıldığı görüldü. Yapılan görüntülemelerin 13 (%54,2) tanesi normal olarak değerlendirilmiş olup 11 (%45,8) tanesinde

PKU ile uyumlu bulgular mevcuttu. Bu bulgular spesifik olan myelinizasyonda gecikme, demiyelinizasyon ve T2a kesitlerde HFA ile uyumlu olabilecek hiperintens subkortikal beyaz cevher lezyonlarını içermiştir. On bir hastanın 9'u (%81,8) klasik PKU, 1 (%9,1) tanesi hafif HFA, 1 (%9,1) tanesi ise DHPR eksikliği tanısıyla izlenmekte olup 6'sı (%54,5) kötü kontrol grubunda yer almaktaydı. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi yapılan hastaların iyi ve kötü kontrol grupları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo-20) (Şekil-13).

**Tablo-20:** Hastalara yapılan Kraniyal MR değerlendirmesinin iyi ve kötü kontrol gruplarına göre dağılımı

Kraniyal MR	İyi Kontrol n (%)	Kötü Kontrol n (%)	Toplam n (%)
Normal	5 (38,5)	8 (61,5)	13 (100)
PKU ile uyumlu	5 (45,5)	6 (54,5)	11 (100)
Toplam	10 (41,7)	14 (58,3)	24 (100)



**Şekil-13:** Kraniyal MR'ı PKU ile uyumlu olan hastaların tanılarına göre dağılımı



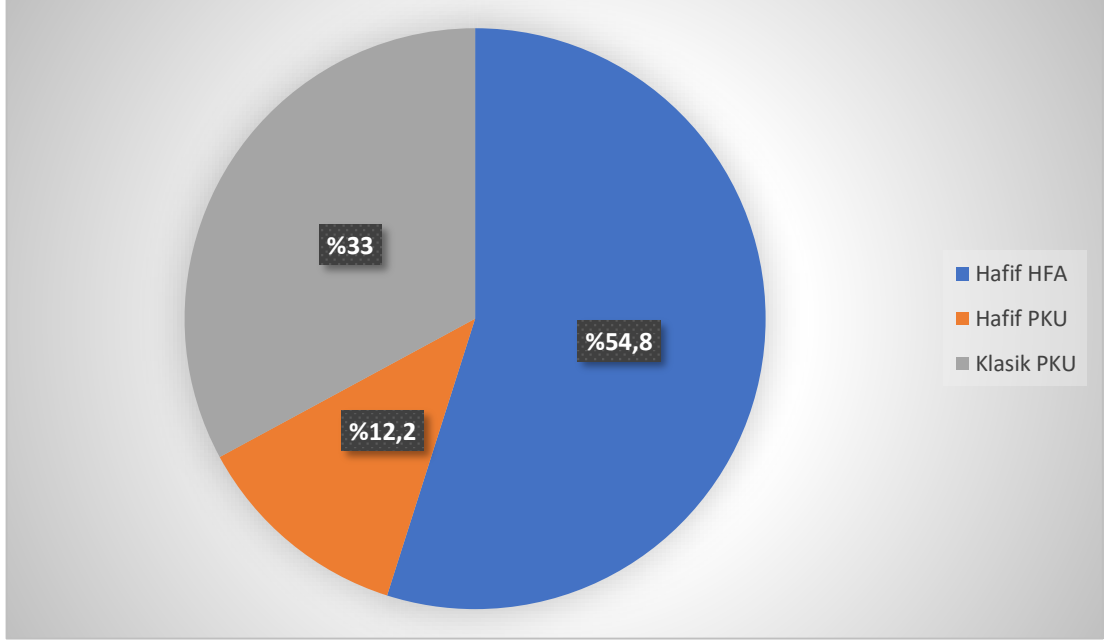
Toplam 329 hastanın 23'ünde (%7) çocuk psikiyatri poliklinik kaydı bulunmaktaydı. Bu hastaların 13'ü (%56,5) iyi kontrol grubunda, 10'u (%43,5) ise kötü kontrol grubunda bulunmaktaydı. Ayrıca, bu hastaların 17'si (%73,8) klasik PKU ile takip edilmekte iken, 3'ü (%13) hafif HFA, 2'si (%8,8) hafif PKU, 1'i (%4,4) ise BH4 yanıtı HFA ile takip edilmekteydi.

BH4 yükleme testi 329 hastanın 82 (%25) tanesine yapılmış olup bunların 51'i (%62,2) BH4 yükleme testine yanıtı olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların 41 (%80,4) tanesi BH4 yanıtı HFA iken, 10 (%19,6) tanesi BH4 yanıtı PKU olarak değerlendirildi. BH4 yükleme testi yapılan hastalar başvuru kan fenilalanin düzeylerine göre sınıflandırıldığında 27 (%33) tanesi klasik PKU, 45 (%54,8) tanesi hafif HFA, 10 (%12,2) tanesi hafif PKU olarak değerlendirildi. Klasik PKU'su olan 27 hastanın 25'si (%92,6) BH4 yükleme testine yanıt vermedi. Hafif HFA'sı olan 45 hastanın 41'i (%91,1), hafif PKU'su olan 10 hastanın ise 8'i (%80) BH4 yükleme testine yanıt vermiştir. Tanı anındaki fenilalanin değerlerine göre hastalar kıyaslandığında enzim düzeyi daha yüksek olan hafif HFA ve hafif PKU grubu BH4 testine istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla yanıt vermiştir ( $p<0,05$ ) (Tablo-21) (Şekil-14).

**Tablo-21:** BH4 yükleme testine yanıtılık durumunun hastaların tanı anındaki fenilalanin değerlerine göre yapılan fenotip sınıflandırmasına göre dağılımı

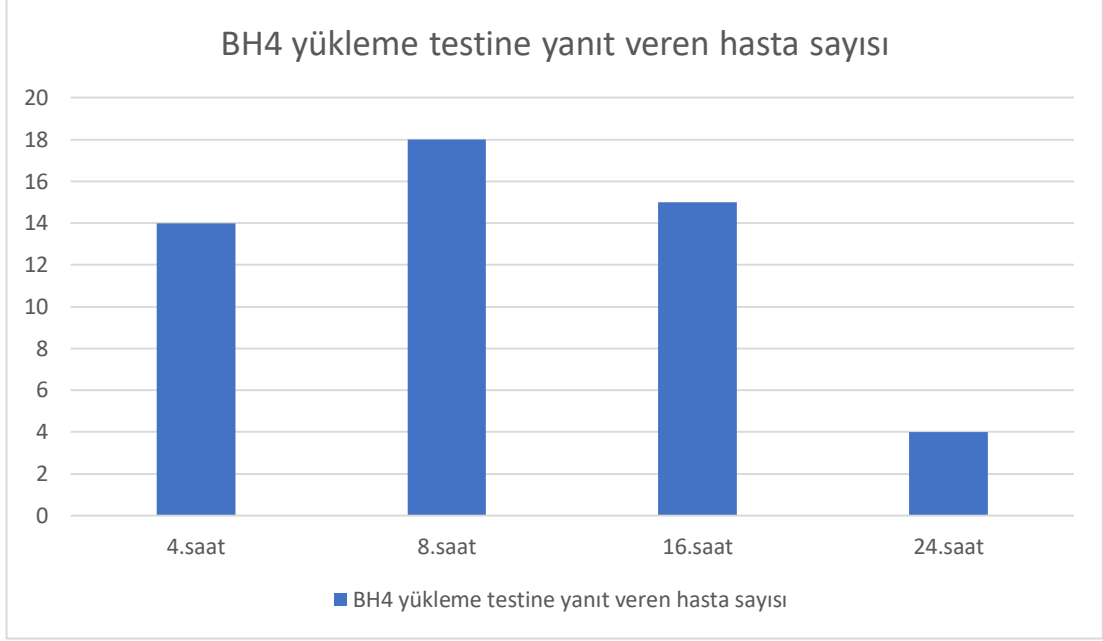
<b>BH4 yükleme testi</b>	<b>Yanıt Var n (%)</b>	<b>Yanıt Yok n (%)</b>	<b>Toplam n (%)</b>
Hafif HFA	41 (91,1)*	4 (8,9)	45 (100)
Hafif PKU	8 (80)*	2 (20)	10 (100)
Klasik PKU	2 (7,4)	25 (92,6)	27 (100)
Toplam	51 (62,2)	31 (37,8)	82 (100)

\*BH4 yükleme testine istatistiksel olarak anlamlı yanıt  $p<0,05$



**Şekil-14:** BH4 yükleme testi yapılan hastaların tanı anındaki kan fenilalanin düzeylerine göre yapılan fenotip sınıflandırmasına göre dağılımı

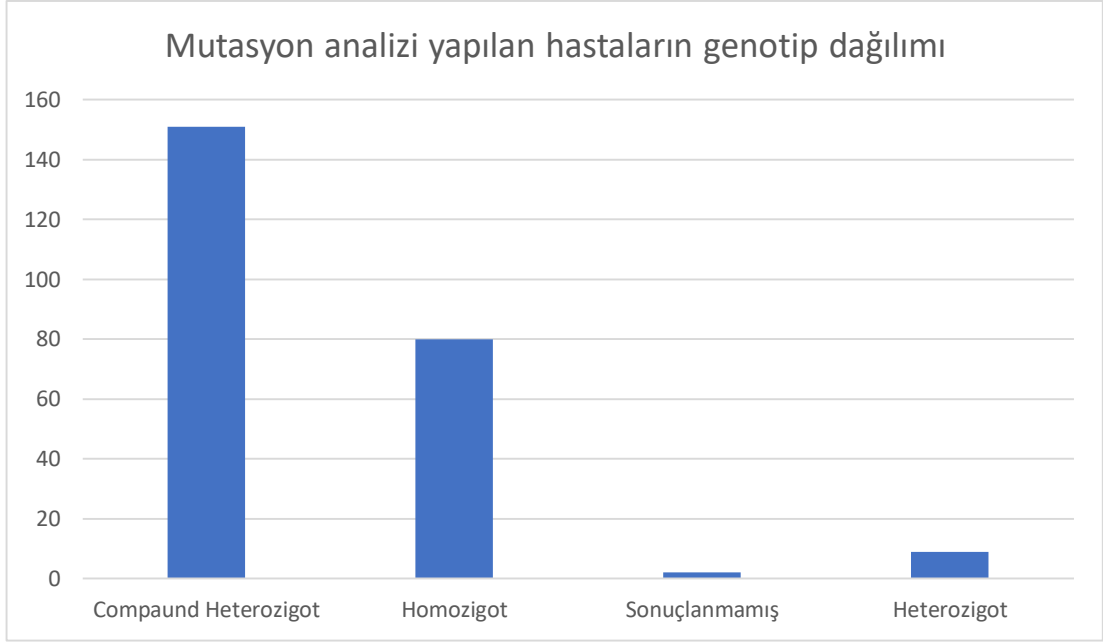
BH4 yükleme testi yapılan hastaların kan fenilalanin değerlerine BH4 yükleme testinin 0, 4, 8, 16 ve 24'üncü saatlerinde bakıldı. BH4 yükleme testine yanıt veren 51 hastanın 14'ü (%27,5) 4. saatte, 18'i (%35,3) 8. saatte, 15'i (%29,4) 16. saatte, 4'ü (%7,8) ise 24. saatte yanıt vermişti (Şekil-15).



**Şekil-15:** BH4 yüklemeye testine yanıt veren hastaların yanıt verme zamanlarına göre dağılımı

Hastalar fenilalanin metabolizma bozukluğu tanısı aldıktan ortalama 13,78 ay sonra BH4 yanıtı fenilalanin metabolizma bozukluğu tanısı almıştır. Bu süre BH4 yanıtı HFA grubunda ortalama  $11,52 \pm 13,71$  a iken, BH4 yanıtı PKU grubunda ise  $6,78 \pm 7,98$  ay olarak hesaplanmıştır. Ortalama fenilalanin değeri BH4 yanıtı HFA grubunda  $340,02 \pm 92,50$   $\mu\text{mol/L}$  iken, BH4 yanıtı PKU grubunun ortalama fenilalanin değeri benzer şekilde  $342,50 \pm 120,75$   $\mu\text{mol/L}$  olarak bulunmuştur. Bu hastalardan gönderilen kan DHPR aktivitesi ve idrar neopterin ve biyopterin analizleri normal olarak sonuçlanmıştır.

Mutasyon analizi yapılan 242 hastanın 151'inde (%62,4) compound heterozigot mutasyon, 9'unda (%3,7) heterozigot 80'inde (%33,1) ise homozigot mutasyon saptanırken, 2 (%0,8) hastanın mutasyon sonucu henüz sonuçlanmamıştı (Şekil-16).



**Şekil 16-** Mutasyon analizi yapılan hastaların genotip dağılımı

Mutasyon analizi çalışılan hastalarımızda PAH geninde 74 farklı alel bulundu. Toplam alel sayısı 469 olarak değerlendirildi. Hastalarımızda en sık görülen 5 mutasyon IVS10-11G>A (kırılma) (%14,9), c.898G>T (p.Ala300Ser) (%10,5), c.1208C>T (p.Ala403Val) (%9,2), c.688G>A (p.Val230Ile) (%7,5), c.1169A>G (p.Glu390Gly) (%6) olarak belirlendi (Tablo-22).

**Tablo-22:** Hasta popülasyonumuzda en sık görülen 5 alel ve protein değişikliği

Alel	Protein Değişikliği	n (%)
IVS10-11G>A	Kırılma	70 (14,9)
c.898G>T	p.Ala300Ser	49 (10,5)
c.1208C>T	p.Ala403Val	43 (9,2)
c.688G>A	p.Val230Ile	35 (7,5)
c.1169A>G	p.Glu390Gly	28 (%6)

Klasik PKU'lu hastalarda 28'i farklı olmak üzere toplam 113 alel saptanmıştır. Klasik PKU'lu hastalarda en sık görülen alel IVS10-11G>A (kırılma) (%44,3) olarak bulundu. Bu aleli sırasıyla c.1222C>T (p.Arg408Trp)

(%5,3), c.143T>C (p.Leu48Ser) (%5,3), c.1039C>T (p.Leu347Phe) (%4,4) aleli takip etti (Tablo-23). Mutasyon analizi çalışılan 242 hastanın 57 (%23,6) tanesi Klasik PKU grubunda yer alırken, Klasik PKU'lu 2 hastanın genetik çalışması henüz sonuçlanmamıştı.

**Tablo-23:** Klasik PKU'lu hastalarda en sık görülen 4 alel ve protein değişikliği

Alel	Protein Değişikliği	n (%)
IVS10-11G>A	Kırılma	50 (44,3)
c.1222C>T	p.Arg408Trp	6 (5,3)
c.143T>C	p.Leu48Ser	6 (5,3)
c.1039C>T	p.Leu347Phe	5 (4,4)

Sadece klasik PKU'lu hastalarda görülen aleller; c.1039C>T (p.Leu347Phe) (%7), c.1157A>G (p.Tyr386Cys) (%1,8), c.164delT (p.Phe55Leufs\*6) (%1,8), c.194T>C (p.Ile65Thr) (%1,8), c.216\_217insC (p.Lys73Glnfs\*4) (%1,8), c.592\_613del22 (p.Tyr198Serfs\*136) (%2,7), c.728G>A (p.Arg243Gln) (%0,9), c.838G>A (p.Glu280Lys) (%0,9), c.842+1G>T (%1,8), IVS10-7C>A (kırılma) (%1,8), c.1049C>A (p.Ser350Try) (%1,8) ve c.168G>T (p.Glu56Asp) (%0,9) idi (Tablo-24). Klasik PKU'lu hastalarda en sık olarak %26,9 oranla IVS10-11G>A/IVS10-11G>A (kırılma) genotipi görüldü. Bunu c.143T>C (p.Leu48Ser)/IVS10-11G>A (kırılma) (%4,5) ve c.782G>A (p.Arg261Gln)/IVS10-11G>A (kırılma) (%4,5) genotipleri takip etti (Tablo-25).

**Tablo-24:** Sadece Klasik PKU'lu hastalarda görülen aleller ve protein değişiklikleri

<b>Alel</b>	<b>Protein Değişikliği</b>	<b>Sayı (%)</b>
c.1039C>T	p.Leu347Phe	5 (4,4)
c.1157A>G	p.Tyr386Cys	2 (1,8)
c.164delT	p.Phe55Leufs*6	2 (1,8)
c.194T>C	p.Ile65Thr	2 (1,8)
c.216_217insC	p.Lys73Glnfs*4	2 (1,8)
c.592_613del22	p.Tyr198Serfs*136	3 (2,7)
c.728G>A	p.Arg243Gln	1 (0,9)
c.838G>A	p.Glu280Lys	1 (0,9)
c.842+1G>T		2 (1,8)
IVS10-7C>A	Kırılma	2 (1,8)
c.1049C>A	p.Ser350Try	2 (1,8)
c.168G>T	p.Glu56Asp	1 (0,9)

**Tablo-25:** Klasik PKU'lu hastalarda en sık görülen 3 genotip

<b>Genotip</b>	<b>Sayı (%)</b>
IVS10-11G>A/IVS10-11G>A (kırılma)	18 (26,9)
c.143 T>C (p.Leu48Ser)/ IVS10-11G>A (kırılma)	3 (4,5)
c.782G>A (p.Arg261Gln)/IVS10-11G>A (kırılma)	3 (4,5)

Hafif HFA'lı hastalarda toplam 49 farklı alel saptanmış olup toplam mevcut alel sayısı 242 idi. Bu hastalarda en sık görülen alel c.898G>T (p.Ala300Ser) (%16,9) iken bu aleli sırasıyla c.1208C>T (p.Ala403Val) (%15,7), c.688G>A (p.Val230Ile) (%14), c.1169A>G (p.Glu390Gly) (%6,6), c.1139C>T (p.Thr380Met) (%6,2) alelleri takip etti (Tablo-26).

**Tablo-26:** Hafif HFA'lı hastalarda en sık görülen 5 alel ve protein değişikliği

Alel	Protein Değişikliği	Sayı (%)
c.898G>T	p.Ala300Ser	41 (16,9)
c.1208C>T	p.Ala403Val	38 (15,7)
c.688G>A	p.Val230Ile	34 (14)
c.1169A>G	p.Glu390Gly	16 (6,6)
c.1139C>T	p.Thr380Met	15 (6,2)

Mutasyon analizi çalışılan 242 hastanın 123'ü (%50,9) hafif HFA'lı grupta yer almış olup bu hastalarda en sık olarak %8,9 oranla c.898G>T (p.Ala300Ser)/c.898G>T (p.Ala300Ser) genotipi görülmüştür. Sonrasında sırasıyla en sık görülen genotipler c.1208C>T (p.Ala403Val)/c.1208C>T (p.Ala403Val) (%7,3), c.688G>A (p.Val230Ile)/c.721C>T (p.Arg241Cys) (%3,3) olarak bulunmuştur (Tablo-27).

**Tablo-27:** Hafif HFA'lı hastalarda en sık görülen 3 genotip

Genotip	Sayı (%)
c.898G>T (p.Ala300Ser)/c.898G>T (p.Ala300Ser)	11 (8,9)
c.1208C>T (p.Ala403Val)/c.1208C>T (p.Ala403Val)	9 (7,3)
c.688G>A (p.Val230Ile)/c.721C>T (p.Arg241Cys)	4 (3,3)

Mutasyon analizi çalışılan 242 hastanın 11 (%4,5) tanesi hafif PKU'lu grupta yer almış olup bu grupta 8'i farklı olmak üzere toplam 21 alel saptanmıştır. Bu hastalarda en sık görülen alel %28,6'lık oranla c.143T>C (p.Leu48Ser) idi. Bu aleli sırasıyla c.1222C>T (p.Arg408Trp) (%19), c.781C>T (p.Arg261X) (%14,3), c.782G>A (p.Arg261Gln) (%14,3) ve IVS10-11G>A (kırılma) (%14,3) takip etti (Tablo-28).

**Tablo-28:** Hafif PKU'lu hastalarda en sık görülen 5 alel ve protein değişikliği

Alel	Protein Değişikliği	Sayı (%)
c.143T>C	p.Leu48Ser	6 (28,6)
c.1222C>T	p.Arg408Trp	4 (19)
c.781C>T	p.Arg261X	3 (14,3)
c.782G>A	p.Arg261Gln	3 (14,3)
IVS10-11G>A	Kırılma	3 (14,3)

Hafif PKU'lu hastalarda en sık görülen genotip %27,2'lik oranla c.143T>C (p.Leu48Ser)/c.143T>C (p.Leu48Ser) idi (Tablo-29).

**Tablo-29:** Hafif PKU'lu hasta grubunda görülen genotipler

Genotip	Sayı (%)
c.143T>C (p.Leu48Ser)/c.143T>C (p.Leu48Ser)	3 (27,2)
c.782G>A (p.Arg261Gln)/IVS10-11G>A (kırılma)	1 (9,1)
c.1222C>T (p.Arg408Trp)/c.1222C>T (p.Arg408Trp)	1(9,1)
IVS10-11G>A (kırılma)/c.1222C>T (p.Arg408Trp)	1 (9,1)
c.782 G>A (p.Arg261Gln)/c.782G>A (p.Arg261Gln)	1 (9,1)
c.168+5G>C (kırılma)/c.781C>T (p.Arg261X)	1 (9,1)
c.1114A>T (p.Thr372Ser)/c.1222C>T (p.Arg408Trp)	1 (9,1)
IVS10-11G>A (kırılma)	1 (9,1)
c.781C>T (p.Arg261X)/c.781C>T (p.Arg261X)	1 (9,1)

Mutasyon analizi yapılan 242 hastanın 37'si (%15,3) BH4 yanıtı HFA grubunda olup bu grupta 25 farklı alel bulundu ve toplam alel sayısı 72 idi. Bu hastalarda en sık görülen alel %12,5'lük oranla c.1169A>G (p.Glu390Gly) idi. Bu aleli sırasıyla IVS10-11G>A (kırılma) (%11,1), c.721C>T (p.Arg241Cys) (%11,1), c.143T>C (p.Leu48Ser) (%8,3) ve c.898G>T (p.Ala300Ser) (%8,3) takip etti (Tablo-30).



**Tablo-30:** BH4 yanıtı HFA'lı hastalarda en sık görülen 5 alel ve protein değişikliği

Alel	Protein Değişikliği	Sayı (%)
c.1169A>G	p.Glu390Gly	9 (12,5)
IVS10-11G>A	Kırılma	8 (11,1)
c.721C>T	p.Arg241Cys	8 (11,1)
c.143T>C	p.Leu48Ser	6 (8,3)
c.898G>T	p.Ala300Ser	6 (8,3)

BH4 yanıtı HFA'lı hasta popülasyonumuzda en sık görülen genotip %10,8'lik oranla c.721C>T (p.Arg241Cys)/c.721C>T (p.Arg241Cys) idi. Bu genotipi sırasıyla %5,4'lük oranla c.1169A>G (p.Glu390Gly)/IVS10-11G>A (kırılma), c.782G>A (p.Arg261Gln)/c.1208C>T (p.Ala403Val), c.898G>T (p.Ala300Ser)/IVS10-11G>A (kırılma), c.143T>C (p.Leu48Ser)/c.898G>T (p.Ala300Ser) ve c.631C>A (p.Pro211Thr)/c.631C>A (p.Pro211Thr) takip etti (Tablo-31).

**Tablo-31:** BH4 yanıtı HFA hasta grubunda sık görülen genotipler

Genotip	Sayı (%)
c.721C>T (p.Arg241Cys)/c.721C>T (p.Arg241Cys)	4 (10,8)
c.1169A>G (p.Glu390Gly)/IVS10-11G>A (kırılma)	2 (5,4)
c.782G>A (p.Arg261Gln)/ c.1208C>T (p.Ala403Val)	2 (5,4)
c.898G>T (p.Ala300Ser)/IVS10-11G>A (kırılma)	2 (5,4)
c.143 T>C (p.Leu48Ser)/c.898G>T (p.Ala300Ser)	2 (5,4)
c.631C>A (p.Pro211Thr)/c.631C>A (p.Pro211Thr)	2 (5,4)

Mutasyon analizi yapılan 242 hastanın 10 (%4,1) tanesi BH4 yanıtı PKU grubunda yer almış olup bu grupta 12 farklı alel saptandı ve toplam alel sayısı 19 idi. Bu hastalarda en sık görülen alel %31,6'lık oranla c.782G>A (p.Arg261Gln) olarak saptandı. Bu aleli sırasıyla %10,5'lik oranla c.1169A>G (p.Glu390Gly), c.143T>C (p.Leu48Ser), c.631C>A (p.Pro211Thr) alelleri takip etti (Tablo-32).

**Tablo-32:** BH4 yanıtı PKU'lu hastalarda en sık görülen 4 alel ve protein değişikliği

Alel	Protein Değişikliği	Sayı (%)
c.782G>A	p.Arg261Gln	6 (31,6)
c.1169A>G	p.Glu390Gly	2 (10,5)
c.143T>C	p.Leu48Ser	2 (10,5)
c.631C>A	p.Pro211Thr	2 (10,5)

BH4 yanıtı PKU'lu hasta grubunda en sık görülen genotip %20lik oranla c.782G>A (p.Arg261Gln)/c.782G>A (p.Arg261Gln) idi.

Mutasyon analizi yapılan 242 hastanın 48 (%19,8) tanesi BH4 tedavisi almakta olup bu hastalarda 27 farklı alel saptandı ve toplam alel sayısı 92 idi. Bu aleli sırasıyla IVS10-11G>A (kırılma) (%9,8), c.721 C>T (p.Arg241Cys) (%8,7), c.898G>T (p.Ala300Ser) (%7,6) ve c.631C>A (p.Pro211Thr) (%6,5) alelleri takip etti (Tablo-33).

**Tablo-33:** BH4 tedavisi alan hastalarda en sık görülen 6 alel ve protein değişikliği

Alel	Protein Değişikliği	Sayı (%)
c.1169A>G	p.Glu390Gly	11 (12)
c.782 G>A	p.Arg261Gln	11 (12)
IVS10-11G>A	Kırılma	9 (9,8)
c.721C>T	p.Arg241Cys	8 (8,7)
c.898G>T	p.Ala300Ser	7 (7,6)
c.631C>A	p.Pro211Thr	6 (6,5)

BH4 tedavisi alan hasta popülasyonumuzda en sık görülen genotip %8,3'lük oranla c.721C>T (p.Arg241Cys)/c.721C>T (p.Arg241Cys) olarak saptandı. Bu genotipi sırasıyla c.1169A>G (p.Glu390Gly)/IVS10-11G>A (kırılma) (%6,3), c.782G>A (p.Arg261Gln)/c.782G>A (p.Arg261Gln) (%6,3), c.631C>A (p.Pro211Thr)/c.631C>A (p.Pro211Thr) (%6,3), c.782G>A (p.Arg261Gln)/c.1208C>T (p.Ala403Val) (%4,2), c.898G>T (p.Ala300Ser)/

IVS10-11G>A (kırılma) (%4,2), c.143T>C (p.Leu48Ser)/c.898G>T (p.Ala300Ser) (%4,2) ve c.1169A>G (p.Glu390Gly) (%4,2) takip etti (Tablo-34).

**Tablo-34:** BH4 tedavisi alan hastalarda en sık görülen genotipler

Genotip	Sayı (%)
c.721C>T (p.Arg241Cys)/c.721C>T (p.Arg241Cys)*	4 (8,3)
c.1169A>G (p.Glu390Gly)/IVS10-11G>A (kırılma)*	3 (6,3)
c.782G>A (p.Arg261Gln)/c.782G>A (p.Arg261Gln)*	3 (6,3)
c.631 C>A (p.Pro211Thr)/c.631C>A (p.Pro211Thr)*	3 (6,3)
c.782G>A (p.Arg261Gln)/c.1208C>T (p.Ala403Val)*	2 (4,2)
c.898G>T (p.Ala300Ser)/IVS10-11G>A (kırılma)	2 (4,2)
c.143T>C (p.Leu48Ser)/c.898G>T (p.Ala300Ser)*	2 (4,2)
c.1169A>G (p.Glu390Gly)*	2 (4,2)

\*BH4 yükleme testine istatistiksel olarak anlamlı yanıt veren mutasyonlar p<0,05

Sadece BH4 tedavisi alan hastalarda görülen aleller c.1097C>A (p.Pro366His), c.-30A>T, c.843-5T>C (kırılma) ve c.982A>G (p.Thr328Ala) olarak bulundu. BH4 yükleme testi yapılan hastalarda c.721C>T (p.Arg241Cys)/c.721C>T (p.Arg241Cys), c.1169A>G (p.Glu390Gly)/IVS10-11G>A (kırılma), c.782 G>A (p.Arg261Gln)/c.782G>A (p.Arg261Gln), c.631C>A (p.Pro211Thr)/c.631C>A (p.Pro211Thr), c.782G>A (p.Arg261Gln)/c.1208C>T (p.Ala403Val), c.143T>C (p.Leu48Ser)/c.898G>T (p.Ala300Ser) ve c.1169A>G (p.Glu390Gly) genotiplerinin BH4 yükleme testine istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi yanıt verdiği görülmüştür. IVS10-11G>A/IVS10-11G>A (kırılma) genotipi ise BH4 yükleme testine istatistiksel olarak anlamlı derecede olumsuz yanıt veren genotip olarak değerlendirildi (p<0,05).

Mutasyon analizi yapılan 242 hastanın 73 (%30,2) tanesi diyet tedavisi almakta olup bu hastalarda 32 farklı alel saptandı ve toplam alel sayısı 139 idi. Diyet tedavisi alan hastaların alelleri incelendiğinde en fazla sayıda IVS10-11G>A (kırılma) (%38,1) olduğu görüldü. Bu aleli sırasıyla c.143T>C

(p.Leu48Ser) (%9,4), c.1222C>T (p.Arg408Trp) (%7,9), c.782G>A (p.Arg261Gln) (%4,3), c.638T>C (p.Leu213Pro) (%3,6), c.781C>T (p.Arg261X) (%3,6) alelleri takip etti (Tablo-35).

**Tablo-35:** Diyet tedavisi alan hastalarda en sık görülen 6 alel ve protein değişikliği

Alel	Protein Değişikliği	Sayı (%)
IVS10-11G>A	Kırılma	53 (38,1)
c.143T>C	p.Leu48Ser	13 (9,4)
c.1222C>T	p.Arg408Trp	11 (7,9)
c.782 G>A	p.Arg261Gln	6 (4,3)
c.638T>C	p.Leu213Pro	5 (3,6)
c.781C>T	p.Arg261X	5 (3,6)

Diyet tedavisi alan hasta popülasyonumuzda en sık görülen genotip %24,7'lik oranla IVS10-11 G>A (kırılma)/IVS10-11 G>A (kırılma) idi. Bu genotipi sırasıyla c.782G>A (p.Arg261Gln)/IVS10-11 G>A (kırılma) (%5,5), 1039C>T (p.Leu347Phe)/c.1039C>T (p.Leu347Phe) (%4,1), c.1222C>T (p.Arg408Trp)/c.1222C>T (p.Arg408Trp) (%4,1), c.143T>C (p.Leu48Ser)/c.143T>C (p.Leu48Ser) (%4,1) takip etti (Tablo-36).

**Tablo-36:** Diyet tedavisi alan hastalarda en sık görülen genotipler

Genotip	Sayı (%)
IVS10-11G>A (kırılma)/IVS10-11G>A (kırılma)	18 (24,7)
c.782G>A (p.Arg261Gln)/IVS10-11G>A (kırılma)	4 (5,5)
1039C>T (p.Leu347Phe)/c.1039C>T (p.Leu347Phe)	3 (4,1)
c.1222C>T (p.Arg408Trp)/c.1222C>T (p.Arg408Trp)	3 (4,1)
c.143T>C (p.Leu48Ser)/c.143T>C (p.Leu48Ser)	3 (4,1)

Sadece diyet tedavisi alan hastalarda görülen aleller c.1039C>T (p.Leu347Phe), c.1157A>G (p.Tyr386Cys), c.1187A>G (p.Lys396Arg), c.164delT (p.Phe55Leufs\*6), c.194T>C (p.Ile65Thr), c.216\_217insC

(p.Lys73Glnfs\*4), c.261C>A (p.Ser87Arg), c.592\_613del22 (p.Tyr198Serfs\*136), c.728G>A (p.Arg243Gln), c.838G>A (p.Glu280Lys), c.842+1G>T, IVS10-7C>A (kırılma), c.1049C>A (p.Ser350Try), c.168G>T (p.Glu56Asp) olarak bulundu.

Mutasyon analizi yapılan 242 hastanın 119 (%49,2) tanesi serbest diyet tedavisi almakta olup bu hastalarda 27 farklı alel saptandı ve toplam alel sayısı 236 olarak bulundu. Serbest diyet alan hastaların alelleri incelendiğinde en fazla sayıda c.898G>T (p.Ala300Ser) (%16,9) olduğu görüldü. Bu aleli sırasıyla c.1208C>T (p.Ala403Val) (%15,7), c.688G>A (p.Val230Ile) (%14,4), c.1139C>T (p.Thr380Met) (%6,4) ve c.1169A>G (p.Glu390Gly) (%6,4) takip etti (Tablo-37).

**Tablo-37:** Serbest diyet alan hastalarda en sık görülen 5 alel ve protein değişikliği

Alel	Protein Değişikliği	Sayı (%)
c.898G>T	p.Ala300Ser	40 (16,9)
c.1208C>T	p.Ala403Val	37 (15,7)
c.688G>A	p.Val230Ile	34 (14,4)
c.1139C>T	p.Thr380Met	15 (6,4)
c.1169A>G	p.Glu390Gly	15 (6,4)

Serbest diyet alan hasta popülasyonumuzda en sık görülen genotip %9,2'lik oranla c.898G>T (p.Ala300Ser)/c.898G>T (p.Ala300Ser) olarak saptandı. Bu genotipi sırasıyla c.1208C>T (p.Ala403Val)/c.1208C>T (p.Ala403Val) (%7,6), c.688G>A (p.Val230Ile)/c.721C>T (p.Arg241Cys) (%3,4), c.631C>A (p.Pro211Thr)/c.688G>A (p.Val230Ile) (%3,4), c.898G>T (p.Ala300Ser)/c.1169A>G (p.Glu390Gly) (%2,5), c.688G>A (p.Val230Ile)/c.1169A>G (p.Glu390Gly) (%2,5), c.688G>A (p.Val230Ile)/IVS10-11G>A (kırılma) (%2,5), c.1169A>G (p.Glu390Gly)/c.688G>A (p.Val230Ile) (%2,5) ve c.898G>T (p.Ala300Ser)/c.1139 C>T (p.Thr380Met) (%2,5) takip etti (Tablo-38).

**Tablo-38:** Serbest diyet alan hastalarda en sık görülen genotipler

<b>Genotip</b>	<b>Sayı (%)</b>
c.898G>T (p.Ala300Ser)/c.898G>T (p.Ala300Ser)	11 (9,2)
c.1208C>T (p.Ala403Val)/c.1208C>T (p.Ala403Val)	9 (7,6)
c.688G>A (p.Val230Ile)/c.721C>T (p.Arg241Cys)	4 (3,4)
c.631C>A (p.Pro211Thr)/c.688G>A (p.Val230Ile)	4 (3,4)
c.898G>T (p.Ala300Ser)/c.1169A>G (p.Glu390Gly)	3 (2,5)
c.688G>A (p.Val230Ile)/IVS10-11G>A (kırılma)	3 (2,5)
c.1169A>G (p.Glu390Gly)/c.688G>A (p.Val230Ile)	3 (2,5)
c.898G>T (p.Ala300Ser)/c.1139C>T (p.Thr380Met)	3 (2,5)
c.688G>A (p.Val230Ile)/c.1169A>G (p.Glu390Gly)	3 (2,5)

**Tablo-39:** Serbest Diyet ve BH4 tedavisi alan hastalarda ortak aleller

<b>Alel</b>	<b>Serbest Diyet n (%)</b>	<b>BH4 Tedavisi n (%)</b>
c. 898G>T	40 (16,9)	7 (7,6)
c. 1208C>T	37 (15,7)	6 (6,5)
c. 688G>A	34 (14,4)	1 (1,09)
c. 1139C>T	15 (6,4)	0
c. 1169A>G	15 (6,4)	11 (12)
c. 782G>A	6 (2,5)	11 (12)
IVS10-11G>A	8 (3,4)	9 (9,8)
c.631C>A	4 (%1,7)	6 (%6,5)
c. 721C>T	6 (%2,5)	8 (%8,7)

Serbest diyet alan hastalar ile BH4 kullanan hastaların alelleri arasında yapılan karşılaştırmada pek çok ortak alel saptanmıştır (Tablo-39).

**Tablo-40:** Diyet ve BH4 tedavisi alan hastalarda ortak aleller

Alel	Diyet n (%)	BH4 Tedavisi n (%)
IVS10-11G>A	53 (38,1)	9 (9,8)
c.143T>C	13 (9,4)	8 (8,7)
c.1222C>T	11 (7,9)	3 (3,3)
c. 782G>A	6 (4,3)	11 (12)
c. 1169A>G	2 (1,4)	11 (12)
c. 721C>T	0	8 (8,7)

Fenilalaninden kısıtlı diyet alan hastalar ile BH4 kullanan hastaların alelleri arasında yapılan karşılaştırmada pek çok ortak alel saptanmıştır (Tablo-40).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

HFA, esansiyel bir aminoasit olan plazma fenilalanin düzeyinin 120 µmol/L'den fazla olması olarak tanımlanır. Fenilalaninin tirozine dönüşümünü sağlayan fenilalanin hidrosilaz enzimi veya bu enzimin kofaktörü olan BH4 eksikliği sonucu ortaya çıkar (10). PKU Türkiye'de yenidoğan döneminde taranan ilk hastalıktır. Erken tanı konup tedavi edilmezse zekâ geriliğine neden olan kalıtsal bir metabolik hastalık olan HFA'da koruyucu sağlık hizmeti olarak yenidoğan tarama programının önemi çok büyüktür (5, 31).

Ülkemizde ve diğer birçok ülkede fenilalanin metabolizma bozukluğu ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada; fenilalanin metabolizma bozukluğu olan hastaların demografik özellikleri, klinik fenotipleri, genotipleri, aldıkları tedaviler, tanı anındaki kan fenilalanin düzeyleri, izlemdeki ortalama kan fenilalanin düzeyleri, BH4 yükleme testine yanıtlılıkları, mental düzeyleri ve takip durumları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Özellikle de genetik incelemesi yapılan hastalarda altta yatan mutasyonun BH4 yükleme testine yanıtlılığı öngörüp öngöremeyeceğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Duyarlı hastalarda sapropterin tedavisinin mümkün olduğunca erken, özellikle beyin gelişiminin en hızlı olduğu dönemde başlatılması, daha doğal proteinlerin yanı sıra mikro ve makro besinlerin alımına izin verir. Bu çalışmada 166'sı kız (%50,5), 163'ü erkek (%49,5) toplam 329 fenilalanin metabolizma bozukluğu olan hasta değerlendirmeye alındı. Bu hasta grubunun 242'sinden (%74) mutasyon analizi çalışıldı. Başvuru kan fenilalanin düzeylerine bakılan 329 hastanın en büyük grubunu 240 vaka (%73) ile hafif HFA fenotipi oluştururken, en az görülen fenotip 19 hasta (%6) ile hafif PKU idi. Klasik PKU'lu hasta sayısı ise 70 (%21) idi. Harvey ve ark.'nın (62) 2020 yılında yapmış oldukları ve 77'si (%50,7) kadın, 75'i (%49,3) erkek olmak üzere toplam 152 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, tanı anındaki değerlere göre hastalar gruplandırılmış ve hastaların 100'ü (%65,7) klasik PKU, 26'sı (%17,1) hafif PKU, 16'sı (%10,5) orta PKU, 10'u (%6,6) hafif HFA olarak gruplandırılmıştır. Polina ve ark.'nın (12) 2019 yılında yapmış olduğu 2579



kişilik bir çalışmada ise klasik PKU %43,5, hafif-orta PKU %35,4 ve hafif HFA %21 oranlarında rapor edilmiştir. Yine, Tianwen ve ark.'nın (63) 2017 yılında yapmış olduğu 346 kişilik bir çalışmada 172 (%49,71) hastada klasik PKU, 156 (%45,09) hastada hafif PKU, 18 (%5,2) hastada ise hafif HFA rapor edilmiştir. Ege Üniversitesi'nde 2014 yılında yapılan 40 kişinin dâhil edildiği bir çalışmada (64) 13 (%33) hasta klasik PKU, 13 (%33) hasta hafif PKU, 14 (%34) hasta hafif HFA grubunda yer almıştır.

Çalışmamızda 329 hastanın 82 tanesine (%25) BH4 yükleme testi yapılmış olup yapılanların 51 tanesi (%62,2) BH4 testine yanıtı olarak kabul edilmiştir. BH4 testine yanıt verenlerin 41'i (%80,4) hafif HFA, 8'si (%15,7) hafif PKU, 2'ü (%3,9) ise klasik PKU fenotipindeydi. BH4 yükleme testi yapılan hastalardan yükleme testinin 0, 4, 8, 16, 24. saatlerinde kan fenilalanin düzeyleri için örnek alındı. Kan örnekleri Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında bulunan Çocuk Metabolizma Laboratuvarında çalışıldı. BH4 yanıtı 51 hastanın 14'ünün (%27,5) 4. saatte, 18'inin (%35,3) 8. saatte, 15'inin (%29,4) 16. saatte ve 4'ünün (%7,8) 24. saatte yanıt verdiği görüldü. Laura ve ark.'nın (65) 2005 yılında yapmış olduğu ve 107 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada BH4 yükleme testine yanıt veren 91 hastanın 80'i (%88) hafif HFA, 10'u (%11) hafif-orta PKU, 1'i ise (%1) klasik PKU olarak rapor edilmiştir.

BH4 yükleme testi ülkeler arasında farklı şekillerde uygulanmaktadır. Bu çalışmada 20 mg/kg oral sapropterin verilmiş olup 0, 4, 8 ve 24. saatte kan fenilalanin değerlerine bakılmış ve BH4 yanıtı 51 hastanın büyük bir kısmının 8. saatte yanıt verdiği saptanmıştır. Elise ve ark.'nın (66) 2015 yılında yapmış olduğu 364 hastanın dâhil edildiği çalışmada hastaların %31,6'sı BH4 yükleme testine yanıt vermiş olup yanıt veren 115 hastanın 75'inin (%65) hafif HFA ve PKU grubunda yer aldığı rapor edilmiştir. Çalışmamızda BH4 testine yanıt enzim aktivitesi daha yüksek olan hafif HFA grubunda daha fazla bulunmuştur. Bu da literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar başvuru yaşlarına göre değerlendirildiğinde 284'ünün (%86,3) yenidoğan döneminde, 35'inin (%10,6) ise süt çocukluğu döneminde tanı aldığı görülmüştür. Hastalarımızın 301'i (%91,5) semptomu olmadan

başvurmuş olup bu hasta grubundan 299'unun yenidoğan taraması mevcuttu. Tezel ve ark.'nın (31) 2013 yılında yapmış olduğu çalışmada 1987 yılında yenidoğan tarama oranı %4,7 iken 2008 yılında bu oran %95 olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da yenidoğan döneminde tanı alan hasta sayımızın yüksek olması ülkemizin yenidoğan tarama programındaki başarısına bir kanıt olmaktadır.

Hastalarımızın 248 (%75,4) tanesinde ebeveynler arasında akrabalık ilişkisinin olmadığı; 46'sında (%14) 1. dereceden, 13'ünde (%4) 2. dereceden, 22'sinde (%6,6) ise 3. dereceden akrabalık olduğu belirlenmiştir. Özgüç ve ark.'nın (29) 1993 yılında yapmış olduğu çalışmada Türkiye' de PKU sıklığı 1/4370 ve akraba evliliği oranı %21 olarak rapor edilmiştir.

Hastanemizde 8 yaşına kadar olan çocuklarda 360 µmol/L'nin altındaki, 8 yaşından büyük çocuklarda ise 600 µmol/L'nin altındaki kan FA düzeyi iyi kontrol grubu olarak değerlendirilmektedir. Sekiz yaşından küçük olan 265 hastanın 206'sı (%77,7) iyi kontrollü grupta iken, 59'u (%22,3) kötü kontrollü grupta yer almıştır. Sekiz yaşından büyük olan 64 hastanın 36'sı (%56,3) iyi kontrollü grupta iken, 28'i (%43,7) kötü kontrollü grupta yer almıştır.

HFA'da tedavi başlama ve iyi kontrol kavramı ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Gizewska ve ark.'nın (67) 2015 yılında yapmış olduğu ve 19 ülkenin katıldığı 8600 kişilik çok merkezli bir çalışmada %65 oranında <10 yaşta >360 µmol/L, %52 oranında >10 yaşta >600 µmol/L olunca tedavi başlandığı, bu değerlerin altındaki değerlerin iyi kontrollü olarak değerlendirildiği rapor edilmiştir. Yenidoğan bebeklerde ise bu sınır sıklıkla <240 µmol/L olarak raporlanmıştır. Walter ve ark.'nın (68) 2002 yılında yapmış olduğu çalışmada fenilalanin konsantrasyonları önerilen değerlerin üzerinde olan hastaların oranı 10 yaşından küçükler için %30'dan daha az, 15 yaş ve üstü olanlar için yaklaşık %80 olarak raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda da hastaların yaşı ilerledikçe fenilalanin ortalama değerlerinin arttığı ve takibinin kötüleştiği görülmüştür. Toplam 329 hastanın 28 (%8,5) tanesinde semptom mevcuttu ve bu semptomu mevcut olanların 22 (%6,7) tanesi nöromotor gelişim geriliği, 2 (%0,6) tanesi nöbet, 4 (%1,2) tanesi ise nöbet ve nöromotor gelişim geriliğinin birlikte görüldüğü gruptan oluşmaktaydı. Semptomu olan

hastaların 20 (%71,4) tanesi klasik PKU olan grupta yer almaktaydı. Vockley ve ark. (26) tarafından 2013 yılında yapılmış olan çalışmada uygun tedavi edilmeyen ya da geç tanı alan hastaların sıklıkla nöbet ve nöromotor gelişim geriliğiyle başvurdukları bildirilmiştir. Bu hastaların büyük çoğunluğunu da kötü kontrollü klasik PKU'lular oluşturmuştur. Greeves ve ark.'nın (69) 2000 yılında, Waisbren ve ark.'nın (39) ise 2007 yılında yapmış oldukları çalışmalarda kan fenilalanin düzeyi, diyete uyum ve erken tanı durumları değerlendirilmiş ve kan fenilalanin düzeyi yüksek, diyete uyumsuz, geç tanı alan hastalarda nöromotor gerilik ve IQ'da düşüklük saptanmıştır. Hastalarımızın aldıkları tedavi seçenekleri fenilalaninden kısıtlı diyet, serbest diyet, BH4 tedavisi olarak 3 başlık altında değerlendirildi. BH4 tedavisi alan 52 kişinin 35 (%67,3) tanesi iyi kontrollü grupta yer alırken, diyet tedavisi alan 87 hastanın 25 (%28,7) tanesi iyi kontrollü grupta yer almaktaydı. BH4 ve diyet tedavisi alan hastaların iyi ve kötü kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Hafid ve ark.'nın (70) 2015 yılında yapmış olduğu çalışmada da hastaların ergenlik ve erişkinliğe yaklaştıklarında, kan fenilalanin düzey kontrolünün zayıfladığı, bu durumun psikososyal ve bilişsel değerlendirmelerde yetersiz sonuçlara yol açtığı ve bu nedenle de diyet uyumunun ana sorun olmaya devam ettiği; her ne kadar BH4 tedavisi başarılı olmuş olsa da PKU hastalarının sadece küçük bir kısmının bu tedaviden yararlanmakta olduğu bildirilmiştir. Hastalarımızın tanı anındaki ve son kontroldeki boy, vücut ağırlığı ve baş çevreleri değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Matic ve ark.'nın (71) 2019 yılında yapmış olduğu çalışmada kan fenilalanin düzeyi ve diyetle fenilalanin alımı ile büyüme ve iskelet sistemi matürasyonu arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir.

Çalışmamızda iyi ve kötü kontrol gruplarına ayrılmış hasta dağılımında VEP, BERA ve DENVER testleri değerlendirilmiştir. Bu gruplar arasında VEP ve BERA testinin sonuçlarında anlamlı istatistiksel fark bulunmamakla birlikte DENVER gelişim testi yapılan hastaların iyi ve kötü kontrol grupları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Silva ve ark.'nın (72) 2010 yılında yapmış olduğu bir çalışmada erken yaşta tanı alan ve kan fenilalanin düzeyi 240  $\mu\text{mol/L}$ 'den düşük ve yüksek seyreden iki grup

karşılaştırılmıştır. Kan FA düzeyi >240 µmol/L olan hastalarda kişisel-sosyal ve dil alanlarında gelişim basamakları anlamlı şekilde geri bulunmuştur. Cardona ve ark.'nın (73) 1991 yılında yapmış olduğu çalışmada PKU hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun bu testleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır.

Kraniyal MR görüntülemesi 24 (%7,3) hastaya yapılmıştır. Yapılan görüntülemelerin 13 (%54,2) tanesi normal olarak değerlendirilmiş olup 11 (%45,8) tanesinin PKU ile uyumlu bulguları mevcut olarak değerlendirildi. Bu bulgular spesifik olan miyelinizasyonda gecikme, demiyelinizasyon ve T2a kesitlerde HFA ile uyumlu olabilecek hiperintens subkortikal beyaz cevher lezyonlarını içermektedir. 11 hastanın 9 (%81,8) tanesi klasik PKU tanısıyla takip edilmektedir. Bu hastaların 6 (%54,5) tanesi kötü kontrol grubunda olarak değerlendirildi. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi yapılan hastaların iyi ve kötü kontrol grupları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Anderson ve ark.'nın (74) 2010 yılında yapmış olduğu çalışmada PKU'nun hem tedavi edilen hem de tedavi edilmeyen hastalarda yaygın beyaz cevher patolojisi ile ilişkili olduğu, tedavi edilmeyen hastalarda bu hipomiyelinizasyonu (miyelin oluşumu eksikliği) yansıtırken, erken tedavi edilen hastalarda bu patolojinin intramiyelitik ödemi yansıttığı bildirilmiştir. Bu patolojinin metabolik kontrol ile ilişkili olduğunu ve bu nedenle en az 2 ay boyunca sıkı bir düşük fenilalanin diyetine bağlı olarak tersine çevrilebileceğini göstermiştir.

Mutasyon analizi yapılan 242 hastanın 151 (%62,4) tanesi compound heterozigot mutasyon, 9 (%3,7) tanesi heterozigot, 80 (%33,1) tanesi homozigot mutasyon taşırken, 2 (%0,8) hastanın mutasyon sonucu henüz neticelenmemiş olarak değerlendirildi. Mutasyon analizi çalışılan hastalarımızda PAH geninde 74 farklı alel bulundu. Toplam alel sayısı 469 olarak değerlendirildi. En sık görülen 5 mutasyon IVS10-11G>A (kırpılma) (%14,9), c.898G>T (p.Ala300Ser) (%10,5), c.1208C>T (p.Ala403Val) (%9,2), c.688G>A (p.Val230Ile) (%7,5) ve c.1169A>G (p.Glu390Gly) (%6) idi Dobrowolski ve ark.'nın (75) 2011 yılında Türk PKU hastalarında yaptıkları moleküler genetik analiz çalışmasında 588 hasta incelenmiş olup %48,7

homozigot mutasyon saptanmıştır. Bakılan bu hasta popülasyonunda %43,8 oranında akrabalık tespit edilmiştir. Akrabalık oranı arttıkça homozigot mutasyon oranı artmakta olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada Türk toplumunda 88 farklı alel bulunmuş olup en sık görülen mutasyonlar IVS10-11G>A (%24,6), c.782G>A (%8,7), c. 842C>T (%8,4), c.143C>T (%7), c.1222C>T (%6,4), c.898G>T (%5) ve c.1169A>G (%4,1) olarak saptanmıştır.

Klasik PKU'lu hastalarda en sık görülen alel IVS10-11G>A (kırılma) (%44,3) olarak değerlendirildi. Bu aleli sırasıyla c.1222C>T (p.Arg408Trp) (%5,3) ve c.143T>C (p.Leu48Ser) (%5,3) aleli takip etti. Klasik PKU olan hastalarda en sık olarak %26,9 oranla IVS10-11G>A/IVS10-11G>A (kırılma) genotipi görüldü. Sonrasında sırasıyla en sık görülen genotipler c.143T>C (p.Leu48Ser)/IVS10-11G>A (kırılma) (%4,5) ve c.782G>A (p.Arg261Gln)/IVS10-11G>A (kırılma) (%4,5) olarak değerlendirildi. Bu alellerin literatürle uyumlu şekilde fenilalaninden kısıtlı diyet alan hastalarda da yüksek olduğu bulundu. Dobrowolski ve ark.'nın (75) 2011 yılında Türk PKU hastalarında yaptıkları moleküler genetik analiz çalışmasında IVS10-11G>A, c.842C>T ve c.1222 aleleri klasik PKU'lu hastalarda sık görülen aleller olarak raporlanmıştır. c.143T>C aleli ise hafif PKU'lu hastalarda sık bulunmuştur. Bu çalışmada Klasik PKU olan hastalarda en sık olarak %15,5lik oranla IVS10-11G>A/IVS10-11G>A (kırılma) genotipi görülmüştür.

Hafif HFA'lı hastalarda toplam 49 farklı alel saptanmıştır. Bu hastalarda en sık görülen alel c.898G>T (p.Ala300Ser) (%16,9) idi. Bu aleli sırasıyla c.1208C>T (p.Ala403Val) (%15,7), c.688 G>A (p.Val230Ile) (%14), c.1169A>G (p.Glu390Gly) (%6,6) ve c.1139C>T (p.Thr380Met) (%6,2) takip etti. Hafif HFA olan hastalarda en sık olarak %8,9'luk oranla c.898G>T (p.Ala300Ser)/c.898G>T (p.Ala300Ser) genotipi görüldü. Sonrasında sırasıyla en sık görülen genotipler c.1208C>T (p.Ala403Val)/c.1208C>T (p.Ala403Val) (%7,3) ve c.721C>T (p.Arg241Cys) (%3,3) idi. c.898G>T (%5), c.1169A>G hafif HFA'lı hastalarda en sık görülen aleller olarak değerlendirilmiştir. Hacettepe Üniversitesi'nde 2019 yılında yapılmış olan bir çalışmada (76) hafif HFA'lı hastalarda en sık görülen aleller c.898G>T (%17,6), c.1208C>T (%15,5), c.688G>A (%6,9), c.1169A>G (%6,1) ve

c.1139C>T (%2,9) oranında rapor edilmiştir. En sık görülen genotip ise c.1208C>T/c.1208C>T (%6,3) ve c.898G>T/c.898G>T (%4,2) olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada en sık görülen genotip HFA'lı hastalarımızda görülen aleller literatürle uyumlu bulunmuştur.

Hafif PKU ile takip edilen hastalarda en sık görülen alel %28,6'lık oranla c.143T>C (p.Leu48Ser); en sık görülen genotip ise %27,2'lik oranla c.143T>C (p.Leu48Ser)/c.143T>C (p.Leu48Ser) olarak saptandı.

BH4 yanıtı HFA grubunda en sık görülen alel %12,5'lik oranla c.1169A>G (p.Glu390Gly) olarak saptandı. Bu aleli sırasıyla IVS10-11G>A (kırılma) (%11,1), c.721C>T (p.Arg241Cys) (%11,1), c.143T>C (p.Leu48Ser) (%8,3) ve c.898G>T (p.Ala300Ser) (%8,3) takip etti. BH4 yanıtı HFA'lı hasta popülasyonumuzda görülen en sık genotip %10,8'lik oranla c.721C>T (p.Arg241Cys)/c.721C>T (p.Arg241Cys) olarak saptandı. Bu genotipi sırasıyla %5,4'lük oranla c.1169A>G (p.Glu390Gly)/IVS10-11G>A (kırılma), c.782G>A (p.Arg261Gln)/c.1208C>T (p.Ala403Val), c.898G>T (p.Ala300Ser)/IVS10-11G>A (kırılma), c.143T>C (p.Leu48Ser)/c.898G>T (p.Ala300Ser) ve c.631C>A (p.Pro211Thr)/c.631C>A (p.Pro211Thr) takip etti.

BH4 yanıtı PKU grubunda en sık görülen alel %31,6 oranla c.782G>A (p.Arg261Gln) olarak saptandı. Bu aleli sırasıyla %10,5'lik oranla c.1169A>G (p.Glu390Gly), c.143T>C (p.Leu48Ser) ve c.631C>A (p.Pro211Thr) alelleri takip etti. Mutasyon analizi yapılan 242 hastanın 48 (%19,8) tanesi BH4 tedavisi almakta olarak değerlendirildi. BH4 tedavisi alan hastaların alelleri incelendiğinde en fazla sayıda c.1169A>G (p.Glu390Gly) (%12), c.782G>A (p.Arg261Gln) (%12) olduğu görüldü. Bu aleli sırasıyla IVS10-11G>A (kırılma) (%9,8), c.721C>T (p.Arg241Cys) (%8,7), c.898G>T (p.Ala300Ser) (%7,6) ve c.631C>A (p.Pro211Thr) (%6,5) alelleri takip etti.

BH4 tedavisi alan hastalarda en sık görülen genotip %8,3'lük oranla c.721C>T (p.Arg241Cys)/c.721C>T (p.Arg241Cys) olarak saptandı. Bu genotipi sırasıyla c.1169A>G (p.Glu390Gly)/IVS10-11pG>A (kırılma) (%6,3), c.782G>A (p.Arg261Gln)/c.782G>A (p.Arg261Gln) (%6,3), c.631C>A (p.Pro211Thr)/ c.631C>A (p.Pro211Thr) (%6,3), c.782G>A (p.Arg261Gln)/c.1208C>T (p.Ala403Val) (%4,2), c.898G>T(p.Ala300Ser)/

IVS10-11 G>A (kırılma) (%4,2), c.143 T>C(p.Leu48Ser)/c.898 G>T(p.Ala300Ser) (%4,2) ve c.1169A>G (p.Glu390Gly) (%4,2) takip etti.

Sadece BH4 tedavisi alan hastalarda görülen aleller c.1097C>A (p.Pro366His), c.-30A>T, c.843-5 T>C (kırılma), c.982A>G (p.Thr328Ala) olarak belirlendi. BH4 yükleme testi yapılan hastalarda c.721C>T (p.Arg241Cys)/c.721C>T (p.Arg241Cys), c.1169A>G (p.Glu390Gly)/IVS10-11G>A (kırılma), c.782G>A (p.Arg261Gln)/ c.782G>A (p.Arg261Gln), c.631C>A (p.Pro211Thr)/ c.631C>A (p.Pro211Thr), c.782G>A (p.Arg261Gln)/c.1208C>T (p.Ala403Val), c.143T>C (p.Leu48Ser)/c.898 G>T (p.Ala300Ser) ve c.1169A>G (p.Glu390Gly) genotiplerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde BH4 yükleme testine olumlu yanıt verdiği görülmüştür. IVS10-11G>A/IVS10-11G>A (kırılma) genotipi ise BH4 yükleme testine anlamlı olarak olumsuz yanıt veren genotip olarak değerlendirildi (p<0,05).

Dobrowolski ve ark.'nın (75) 2011 yılında Türk PKU hastalarında yaptıkları moleküler genetik analiz çalışmasında BH4 yanıtı olarak değerlendirilen genotipler; c.782G>A/c.782G>A, c.143T>C/IVS10-11G>A, c.143T>C/c.143T>C, c.898G>T/IVS10-11G>A, c.898G>T/c.898G>T, c.1169A>G/c.1169A>G ve c.721C>T/c.721C>T olarak rapor edilmiştir. Bu genotiplerden c.782 G>A/c.782G>A, c.143T>C/IVS10-11G>A ve c.143T>C/c.143T>C sıklıkla hafif PKU fenotipinde iken; c.898G>T/IVS10-11G>A, c.898G>T/c.898G>T, c.1169A>G/c.1169A>G ve c.721C>T/c.721C>T hafif HFA fenotipinde olarak değerlendirilmiştir. Yıldırım ve ark.'nın (77) 2007 yılında Türk hastalarda yapmış olduğu çalışmada BH4'e olumlu yanıt veren hastaların genotipleri c.143T>C/c.143T>C, c.782G>A/c.782G>A, c.898G>T/IVS10-11G>A, c.898G>T, c.782G>A ve c.1169A>G/c.1169A>G olarak rapor edilmiştir. Bu genotiplerden c.143T>C/c.143T>C, c.782G>A/c.782G>A, c.898G>T/IVS10-11G>A ve c.782G>A hafif PKU fenotip olarak değerlendirilirken; c.782G>A, c.898G>T ve c.1169A>G/c.1169A>G genotipleri hafif HFA fenotipinde olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada c.782G>A, c.143T>C, c.898G>T, c.1169A>G alellerinin katalitik enzim aktivitesinin yüksek olduğu ve sıklıkla BH4 testine yanıt verilebilirlikle uyumlu olduğu raporlanmıştır. Ünal ve ark.'nın (78) 2015 yılında yapmış olduğu

çalışmada c.143T>C/c.143T>C genotipinin ve c.143T>C alelinin BH4 yükleme testine yanıt verilebilirlikle uyumlu olduğu rapor edilmiştir. Gundorova ve ark.'nın (12) 2019 yılında yapmış olduğu çalışmada c.782G>A alelini taşıyanların BH4 testine yanıt verilebilirlik ile uyumlu olduğu rapor edilmiştir. Jeannesson-Thivisol ve ark.'nın (66) 2015 yılında yapmış olduğu bir çalışmada c.782G>A, c.143T>C, c.631C>A alellerinin sıklıkla BH4 yükleme testine cevaplı olduğu rapor edilmiştir. Laura ve ark.'nın (65) 2005 yılında yapmış olduğu çalışmada 18 farklı mutasyonunun BH4 yanıtılık testi ile ilişkili olduğu raporlanmış ve c.1208C>T, c.631C>A, c.782G>A, c.1169A>G, c.898G>T ve c.1097C>A mutasyonları bizim çalışmamızla uyumlu bulunmuştur. Bernegger ve ark.'nın (59) 2002 yılında yapmış olduğu çalışmada c.631C>A, c.782G>A, c.1169A>G, c.898G>T, c.1208C>T ve c.143T>C mutasyonlarının BH4 yükleme testine yanıtılık ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.

Diyet tedavisi alan hastaların alelleri incelendiğinde en fazla sayıda IVS10-11G>A (kırpılma) (%38,1) olduğu görüldü. Diyet tedavisi alan hasta popülasyonumuzda en sık görülen genotip %24,7 oranla IVS10-11 G>A (kırpılma)/IVS10-11G>A (kırpılma) olarak saptandı. Serbest diyet alan hastaların alelleri incelendiğinde en fazla sayıda c.898G>T (p.Ala300Ser) (%16,9) olduğu görüldü. Bu aleli sırasıyla c.1208C>T (p.Ala403Val) (%15,7) ve c.688G>A (p.Val230Ile) (%14,4) takip etti. Serbest diyet alan hasta popülasyonumuzda en sık görülen genotip %9,2 oranla c.898G>T (p.Ala300Ser)/c.898G>T (p.Ala300Ser) olarak saptandı. Bu genotipi c.1208C>T (p.Ala403Val)/c.1208C>T (p.Ala403Val) (%7,6) takip etti. Bercovich ve ark.'nın (79) 2008 yılında İsrail' de yapmış olduğu çalışmada IVS10-11G>A (kırpılma)/IVS10-11G>A (kırpılma) genotipinin Klasik PKU ile uyumlu, olduğu; c.898G>T, c.1208C>T ve c.688G>A mutasyonlarının PAH enzim aktivitesinin yüksek olduğu ve sıklıkla serbest diyet alan hafif HFA'lı hastalarda görüldüğü rapor edilmiştir. Bu çalışmada c.782G>A, c.143T>C, c.688G>A, c.1208C>T, c.721C>T mutasyonlarının BH4 yükleme testine yanıtı olduğu rapor edilmiştir.

Bu çalışmanın kısıtlı yanları; retrospektif olması nedeniyle hastaların kayıtları üzerinden değerlendirme yapılması ve takibi bırakmış olan hastaların



izlemlerinin eksik kalmış olmasıdır. Hastaların kayıtlarında DENVER gelişim testinin alt gruplarının sonuçları bütün hastalar için standardize, alt grupları içerecek şekilde olmadığı için toplam sonuç üzerinden değerlendirilmiştir. Altı yaşından büyük hastalara gelişim testi yapılamadığından bu değerlendirme sadece altı yaşından küçük hastalarla sınırlı kalmıştır.

Sonuç olarak bu çalışma BH4 testine yanıtılığın genetik analizler ile birlikte değerlendirilmesi durumunda BH4 yükleme testine yanıtılık konusunda daha sağlıklı kararlar verilebileceği öngörüsünü desteklemiştir. BH4 yanıtılığın açısından olgular incelendiğinde; PAH enzim aktivitesi yüksek olan hafif HFA ve hafif PKU'lu olguların BH4 yükleme testine daha iyi yanıt verdiği görülmüştür. BH4 yükleme testi yapılmış olan ve mutasyon analizi çalışılan hastalarda c.721C>T (p.Arg241Cys)/c.721C>T (p.Arg241Cys), c.1169A>G (p.Glu390Gly)/IVS10-11G>A (kırılma), c.782G>A (p.Arg261Gln)/c.782G>A (p.Arg261Gln), c.631C>A (p.Pro211Thr)/c.631C>A (p.Pro211Thr), c.782G>A (p.Arg261Gln)/c.1208C>T (p.Ala403Val), c.143T>C (p.Leu48Ser)/c.898G>T (p.Ala300Ser) ve c.1169A>G (p.Glu390Gly) genotiplerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde BH4 yükleme testine olumlu yanıt verdiği görülmüştür. IVS10-11G>A/IVS10-11G>A (kırılma) genotipi ise BH4 yükleme testine anlamlı olarak olumsuz yanıt veren genotip olarak değerlendirildi (p<0,05). Bu değerlendirmeler literatürle uyumlu bulunmuştur. İzlenen hastaların kan fenilalanin değerleri yükselme eğilimine girdiğinde BH4 yanıtılığıyla ilişkili genotipe sahip hastalarda BH4 yükleme testi ve BH4 tedavisi akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):1–56.
2. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab.* 2011;104
3. Christ SE. Asbjørn Følling and the discovery of phenylketonuria. *J Hist Neurosci.* 2003;12(1):44–54.
4. Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat.* 2016;37(6):508–15.
5. Yurdakök murat (editör). *Yurdakök pediatri.* İstanbul; 2017. 1603–1615
6. Zhang S, Hinck AP, Fitzpatrick PF. The Amino Acid Specificity for Activation of Phenylalanine Hydroxylase Matches the Specificity for Stabilization of Regulatory Domain Dimers. *Biochemistry.* 2015;54(33):5167–74.
7. Flydal MI, Martinez A. Phenylalanine hydroxylase: Function, structure, and regulation. *IUBMB Life.* 2013;65(4):341–9.
8. Erlandsen H, Patch MG, Gamez A, Straub M, Stevens RC. Structural Studies on Phenylalanine Hydroxylase and Implications Toward Understanding and Treating Phenylketonuria. *Pediatrics.* 2003;112(6 II):1557–65.
9. Prof.Dr. Demirkol Mübeccel, Prof.Dr. Neyzi Olcay, Prof. Dr. Ertuğrul Türkan, (editör). *Olcay Neyzi İstanbul;* 2010. 787–793p
10. Coşkun T.(editör). *Fenialanin Aminoasit Metabolizması ve Bozuklukları.* Coşkun T, Ankara; 2003. 181–286
11. Gregory DM, Sovetts D, Clow CL, Scriver CR. Plasma free amino acid values in normal children and adolescents. *Metabolism.* 1986;35(10):967–9.

12. Gundorova P, Stepanova AA, Kuznetsova IA, Kutsev SI, Polyakov A V. Genotypes of 2579 patients with phenylketonuria reveal a high rate of BH4 non-responders in Russia. *PLoS One*. 2019;14(1):1–12.
13. Regier DS, Greene CL. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency Summary Diagnosis Suggestive Findings. 2019;1–23.
14. Cloud HH. Clinical Paediatric Dietetics. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(5):1175–6.
15. Kleigman R.M, Stanton B.F, Schor N.F, St. Geme J.W BE. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th edition. 2011. 418–421
16. Peter Burgard, Robin H. Lachmann JW. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 6.th. (Eds.) J-MSMRBJW, editor. Heidelberg: Springer; 2016. 250–265
17. Brief IN. in Brief in Brief in Brief. *Prim Heal Care*. 2006;16(8):4–4.
18. Van Vliet D, Bruinenberg VM, Mazzola PN, Van Faassen MHJR, De Blaauw P, Pascucci T, et al. Therapeutic brain modulation with targeted large neutral amino acid supplements in the Pah-enu2 phenylketonuria mouse model. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(5):1292–300.
19. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D, Boesch C, et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest*. 1999;103(8):1169–78.
20. Ozel HG, Kucukkasap T, Koksall G, Sivri HSK, Dursun A, Tokatli A, et al. Does maternal knowledge impact blood phenylalanine concentration in Turkish children with phenylketonuria? *J Inherit Metab Dis*. 2008;31
21. Chen T, Xu W, Wu D, Han J, Zhu L, Tong F, et al. Mutational and phenotypic spectrum of phenylalanine hydroxylase deficiency in Zhejiang Province, China. *Sci Rep [Internet]*. 2018;8(1):2–8.
22. Lidsky AS, Law ML, Morse HG, Kao FT, Rabin M, Ruddle FH, et al. Regional mapping of the phenylalanine hydroxylase gene and the phenylketonuria locus in the human genome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(18):6221–5.
23. <http://www.sci.ege.edu.tr>.
24. Scriver CR, Waters PJ, Sarkissian C, Ryan S, Prevost L, Côté D, et al.

- PAHdb : A Locus-Specific Knowledgebase. 2000;104.
25. <http://www.biopku.org>.
  26. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014;16(2):188–200.
  27. Miné, Manuèle; Chen J, Desguerre I, Marchant D, Abitbol M, Ricquier D, Lonlay P De, et al. Rapid Communication A Large Genomic Deletion in the PDHX Gene Caused by the Retrotranspositional Insertion of a Full-Length LINE-1 Element. *Hum Mutat*. 2006;0(9):1–6.
  28. Shen N, Heintz C, Thiel C, Okun JG, Hoffmann GF, Blau N. Co-expression of phenylalanine hydroxylase variants and effects of interallelic complementation on in vitro enzyme activity and genotype-phenotype correlation. *Mol Genet Metab*. 2016;117(3):328–35.
  29. Ozguc M, Ozalp I, Coskun T, Yilmaz E, Erdem H, Ayter S. Mutation analysis in Turkish phenylketonuria patients. *J Med Genet*. 1993;30(2):129–30.
  30. <http://www.biopku.org/home/biopku.asp>.
  31. Tezel B, Dilli D, Bolat H, Şahman H, Özbaş S, Acican D, et al. The development and organization of newborn screening programs in Turkey. *J Clin Lab Anal*. 2014;28(1):63–9.
  32. Ney DM, Gleason ST, van Calcar SC, MacLeod EL, Nelson KL, Etzel MR, et al. Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(1):32–9.
  33. MacDonald A, Rocha JC, van Rijn M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2011;104:S10–8.
  34. Köksal Gülden GH.(editör) Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi. Hatiboğlu Yayınları; Ankara, 2000.
  35. Rocha JC, MacDonald A. Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives. *Pediatr Heal Med Ther*. 2016;Volume 7:155–63.
  36. Lindegren, M. L., Krishnaswami, S., Fannesbeck, C., Reimschisel T., Fisher JEA. Adjuvant Treatment for Phenylketonuria (PKU). *Comp Eff*

Rev. 2012;56(56).

37. 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.
38. Gülin Evinç S, Pektaş E, Foto-Özdemir D, Yıldız Y, Karaboncuk Y, Bilginer-Gürbüz B, et al. Cognitive and behavioral impairment in mild hyperphenylalaninemia. *Turk J Pediatr*. 2018;60(6):617–24.
39. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach 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.
40. van Vliet D, van der Goot E, van Ginkel WG, van Faassen MHJR, de Blaauw P, Kema IP, et al. The benefit of large neutral amino acid supplementation to a liberalized phenylalanine-restricted diet in adult phenylketonuria patients: Evidence from adult Pah-Enu2 mice. *Nutrients*. 2019;11(9).
41. Levy HL, Sarkissian CN, Scriver CR. Phenylalanine ammonia lyase (PAL): From discovery to enzyme substitution therapy for phenylketonuria. *Mol Genet Metab* . 2018;124(4):223–9.
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;112(8):1201–10.
43. Kure S, Shintaku H. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Hum Genet*. 2019;64(2):67–71.
44. Heintz C, Cotton RGH, Blau N. Tetrahydrobiopterin, its Mode of Action on Phenylalanine Hydroxylase, and Importance of Genotypes for Pharmacological Therapy of Phenylketonuria. *Hum Mutat*. 2013;34(7):927–36.
45. Blau N, Erlandsen H. The metabolic and molecular bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2004;82(2):101–11.

46. Feillet F, Bonnemaïns C. La phénylcétonurie: Nouveaux traitements. *Arch Pediatr* [Internet]. 2013;20(10):1165–8.
47. Wilcox G. Impact of pregnancy on inborn errors of metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19(1):13–33.
48. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(9):743–56.
49. Prick BW, Hop WCJ, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: Pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(2):374–82.
50. Dhondt JL. Lessons from 30 years of selective screening for tetrahydrobiopterin deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33
51. Opladen T, Hoffmann GF, Blau N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(6):963–73.
52. Shintaku H. Disorders of Tetrahydrobiopterin Metabolism and their Treatment. *Curr Drug Metab*. 2005;3(2):123–31.
53. Miné, Manuèle; Chen J, Desguerre I, Marchant D, Abitbol M, Ricquier D, Lonlay P De, et al. Rapid Communication A Large Genomic Deletion in the PDHX Gene Caused by the Retrotranspositional Insertion of a Full-Length LINE-1 Element. *Hum Mutat*. 2006;0(August):1–6.
54. 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:S86–9.
55. Blau N, Bonafé L, Thöny B. Tetrahydrobiopterin deficiencies without hyperphenylalaninemia: Diagnosis and genetics of DOPA-responsive dystonia and sepiapterin reductase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2001;74(1–2):172–85.
56. Longo N. Disorders of biopterin metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(3):333–42.

57. Souza CAA de, Alves MRA, Soares R del L, Kanufre V de C, Rodrigues V de M, Norton R de C, et al. Deficiências de BH4 identificadas em um programa de triagem neonatal para hiperfenilalaninemias. *J Pediatr (Rio J)* . 2018;94(2):170–6.
58. Abeling NG, Duran M, Bakker HD, Stroomer L, Thöny B, Blau N, et al. Sepiapterin reductase deficiency an autosomal recessive DOPA-responsive dystonia. *Mol Genet Metab*. 2006;89(1–2):116–20.
59. Bernegger C, Blau N. High frequency of tetrahydrobiopterin-responsiveness among hyperphenylalaninemias: A study of 1919 patients observed from 1988 to 2002. *Mol Genet Metab*. 2002;77(4):304–13.
60. Fiege B, Blau N. Assessment of Tetrahydrobiopterin (BH4) Responsiveness in Phenylketonuria. *J Pediatr*. 2007;150(6):627–30.
61. Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376(9750):1417–27.
62. Levy H, Lamppu D, Anastosoiaie V, Baker JL, DiBona K, Hawthorne S, et al. 5-year retrospective analysis of patients with phenylketonuria (PKU) and hyperphenylalaninemia treated at two specialized clinics. *Mol Genet Metab* . 2020;129(3):177–85.
63. Zhu T, Ye J, Han L, Qiu W, Zhang H, Liang L, et al. The Predictive Value of Genetic Analyses in the Diagnosis of Tetrahydrobiopterin (BH4)-Responsiveness in Chinese Phenylalanine Hydroxylase Deficiency Patients. *Sci Rep* . 2017;7(1):1–12.
64. Kağnıcı M Fenilketonüri ve Hiperfenilalaninemili Çocuklarda Fenilalanin Kısıtlı Diyet ile Tetrahidrobiopterin'in Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması (Yandal uzmanlık tezi) İzmir:Ege Üniversitesi; 2014.
65. Fiori L, Fiege B, Riva E, Giovannini M. Incidence of BH4-responsiveness in phenylalanine-hydroxylase- deficient Italian patients. *Mol Genet Metab*. 2005;86:67–74.
66. Jeannesson-Thivisol E, Feillet F, Chéry C, Perrin P, Battaglia-Hsu SF, Herbeth B, et al. Genotype-phenotype associations in French patients

- with phenylketonuria and importance of genotype for full assessment of tetrahydrobiopterin responsiveness. *Orphanet J Rare Dis* . 2015;10(1).
67. Giżewska M, MacDonald A, Bélanger-Quintana A, Burlina A, Cleary M, Coşkun T, et al. Diagnostic and management practices for phenylketonuria in 19 countries of the South and Eastern European Region: survey results. *Eur J Pediatr*. 2016;175(2):261–72.
  68. Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Rylance G, Boneh A, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet*. 2002;360(9326):55–7.
  69. Greeves LG, Patterson CC, Carson DJ, Thom R, Wolfenden MC, Zschocke J, et al. Effect of genotype on changes in intelligence quotient after dietary relaxation in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia. *Arch Dis Child*. 2000;82(3):216–21.
  70. Al Hafid N, Christodoulou J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Transl Pediatr*. 2015;4(4):304–30417.
  71. Philip L P, Keith H, J C, Colleen L M, Yuezhou Y, Donald T. Partial Pyridoxine Responsiveness in PNPO Deficiency. *JIMD Rep*. 2012;4:113–6.
  72. Silva GK da, Lamônica DAC. Desempenho de crianças com fenilcetonúria no Teste de Screening de Desenvolvimento Denver - II TT - Performance of children with phenylketonuria in the Developmental Screening Test - Denver II. *Pró-Fono Rev Atualização Científica*. 2010;22(3):345–50.
  73. Cardona F, Leuzzi V, Antonozzi I, Benedetti P, Loizzo A. The development of auditory and visual evoked potentials in early treated phenylketonuric children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Evoked Potentials*. 1991;80(1):8–15.
  74. Anderson PJ, Leuzzi V. White matter pathology in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* . 2010;99:S3–9.
  75. Dobrowolski SF, Heintz C, Miller T, Ellingson C, Ellingson C, Özer I, et al. Molecular genetics and impact of residual in vitro phenylalanine hydroxylase activity on tetrahydrobiopterin responsiveness in Turkish



- PKU population. *Mol Genet Metab.* 2011;102(2):116–21.
76. Akal C. Fenilketonüri Hastalarında Genotip - Fenotip İlişkisi (Uzmanlık Tezi) Ankara:Hacettepe Üniversitesi;2019
  77. Yildirim Ş, Tokatli A, Yılmaz E, Coşkun T. Assessment of tetrahydrobiopterin responsiveness in Turkish hyperphenylalaninemic patients. *Turk J Pediatr.* 2007;49(1):1–6.
  78. Ünal Ö, Gökmen-Özel H, Coşkun T, Özgül RK, Yücel D, Hişmi B, et al. Sapropterin dihydrochloride treatment in Turkish hyperphenylalaninemic patients under age four. *Turk J Pediatr.* 2015;57(3):213–8.
  79. Bercovich D, Elimelech A, Zlotogora J, Korem S, Yardeni T, Gal N, et al. Genotype-phenotype correlations analysis of mutations in the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene. *J Hum Genet.* 2008;53(5):407–18.

## TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlamamda bana yardımcı olan hekimlik ahlakı, tıp etiği konusunda çok Şey öğrendiğim tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Halil Sağlam'a teŐekkürlerimi sunarım.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıŐtıđım süre boyunca, hekimlik ahlakı, tıp etiği konusunda çok Şey öğrendiğim ve pediatri eğitimimde üzerimde çok emeği bulunan değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nilgün Köksal'a ve tüm hocalarıma, tezimin yapılması ve yazılması sırasında destek veren Doç. Dr. Őahin Erdöl'e, Uzm. Dr. AyŐenur Buz'a teşekkür ederim. Aynı zamanda beraber çalışma imkânı bulduğum yan dal uzmanlarıma, baŐladıđım günden bu yana her konuda yanımda olan beraber zorluklara göğüs gerdiğimiz çok değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, zorlu süreçlerde karşılıksız desteklerini esirgemeyen aileme bana destekleri için teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Erzincan'da doğdum. İlkokul ve ortaokul öğrenimimi Erzincan Ziya Gökalp İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi ise Erzincan Fen Lisesi'nde tamamladım. 2009 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'ni kazanarak tıp öğrenimime başladım ve 2015 yılında mezun aldım. Devlet hizmet yükümlüsü olarak Eylül 2015-Mart 2016 tarihleri arasında Erzincan Toplum Sağlığı Merkezi'nde çalıştım. Mart 2016'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan olarak uzmanlık eğitimime başladım, halen anabilim dalında ihtisas eğitimime devam etmekteyim.