

## BİR KÖY TARAMASINDA FENİLKETONÜRİ GÖRÜLME SIKLIĞI

ERDEM, N., KAVUKÇU, S.

**ABSTRACT:** Nesrin ERDEM, Salih KAVUKÇU. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir. The incidence of phenylketonuria in a screening study in a village.

All of the 88 persons (both adults and children) who are living in Molla Süleymanlı, the village of Manisa were screened for phenylketonuria. They were examined physically and their urine samples were tested by  $\text{FeCl}_3$ . The blood samples of the persons whose urine samples showed positive reaction by  $\text{FeCl}_3$  and the urine and blood samples of their relatives were analyzed for aminoacids by paper chromatography. All clinical features of classical phenylketonuria with positive  $\text{FeCl}_3$  test and the high levels of phenylalanine in blood were found in 2 boys (2.27%). Mild Hyperphenylalaninemia without any physical findings was detected in 2 persons (2.279%). Thus, total 4 persons, all males, were found to have hyperphenylalaninemia. All of them were the members of 4 families and relatives of each other.

**KEY WORDS :** Phenylketonuria, hyperphenylalaninemia, phenylalanine, mental retardation, syndactyly, toe abnormalities.

---

Klasik fenilketonüri karaciğer fenil alanin hidroksilaz enzimi eksikliği sonucu ortaya çıkan amino asit metabolizması bozukluğudur. Fenil alaninin tirozine dönüşünde blok olduğu zaman kanda fenil alanin yükselir, fenil alanin metabolitleri olan fenil asetik asit ve fenil pirüvik asit kanda ve idrarda artar. Kanda yükselen fenil alanin ve metabolitleri bu hastalarda görülen mental retardasyon, nörolojik bulgular, konvülsiyonlar, soluk deri rengi, açık saç ve göz rengi, ter ve idrardaki küf kokusuna benzer kötü kokudan sorumludurlar (1,2,5).

Fenilketonüri ilk kez 1934 te Norveç'li Dr. Asbjörn Fölling tarafından tanımlanmıştır. İki mental gerilik gösteren çocuğun kötü kokusundan yakınan ailenin başvurusu üzerine Fölling asidoz araştırmak üzere hastaların idrarlarını  $\text{FeCl}_3$  ile muamele ettiğinde kırmızı-kahverengine dönüşmesini beklerken yeşil renge dönüştüğünü

görmüş, daha sonra yeşil rengi veren maddenin fenil pirüvat olduğunu bulmuştur. Fölling bunlardan başka 430 mental geri çocukta yaptığı çalışmada 2 si kardeş olmak üzere 8 hastaya rastlayarak bu hastalığa "imbecillitas phenylpyrouvucu" adını vermiştir. 1935 yılında Penrose tarafından otozomal resesif geçtiği gösterilmiş, 1937'de Penrose ve Quastel tarafından hastalığa "fenilketonüri" adı verilmiştir (1,2)

Fenilketonüri hastası hayatın ilk haftalarında tarama testi sonucunda tanınıp fenil alaninsiz diyetle alınır ve tamamen normal gelişmektedir. Fenilketonüri kadınlar gebelikleri sırasında fenilalaninsiz diyetle alınmazlarsa fenil alanin ve metabolitlerinin fetüse etkileriyle çocukta mental gerilik, mikrosefali, intrauterin büyüme geriliği, konjenital kalp hastalıkları görülmektedir. Bu kadınlarda spontan abortus ve ölü doğuma sık rastlanmaktadır (2,3,5,6). Waisbren ve arkadaşları (8) mental yönden normal annelerde hiperfenilalaninemi oranını 1/22 000 bulmuşlardır.

Polikliniğimize Manisa'nın Molla Süleymanlı Köyünden başvuran bir hastanın ailesinden akrabaları arasında bir çocuğun geri zekalı, sakat ve marışın olduğu, köylerinde buna benzer başka hastaların bulunduğu ve akraba evliliklerinin sık olduğu öğrenilmiştir. Sözü edilen hastaların fenilketonüri olabilecekleri düşünülerek bozukluğun bulunduğu aileleri ortaya çıkarmak, maternal fenilketonürinin etkisinden ileride doğacak çocukları korumak amacıyla bu köyde fenilketonüri taraması yapılmıştır.

#### YÖNTEM VE GEREÇ

Köyde devamlı oturan yaşları 6 ay-85 y. (ortalama 27,6ay.) olmak üzere toplam 88 kişide (46 erkek, 42 kadın-kız) fizik bakı ve idrar örneklerinde  $FeCl_3$  testi yapılmıştır. İdrar örneklerinden bir tüpe 6 damla konularak üzerine 3 damla % 10 luk  $FeCl_3$  ilave edildikten sonra yeşil renk oluşumu olumlu olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca idrarda özel kötü koku araştırılmıştır.

Fenilketonüri ile ilgili olarak kadınlara spontan abortus ve ölü doğum yapıp yapmadıkları, çocuklarının gelişimi, ölmüş çocukları varsa sebepleri, çocuklarında konvülsiyon ve infantil egzema bulunup bulunmadığı sorulmuştur.

$FeCl_3$  testi olumlu bulunanlardan ve bunların ailesindeki diğer kişilerden kan ve idrar örnekleri alınarak Hacettepe Ü.Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hastalıkları Anabilim Dalı Metabolizma Ünitesinde kağıt kromatografisi ile aminoasit analizleri yapılmıştır. Olumlu bulgu veren kişilerin aile ağaçları çıkarılmıştır (şekil 1). Bu çalışmada ortaya çıkarılan hiperfenilalaninemili kişiler aile ağacında noktali olarak belirtilmiştir. Diğer işaretliler ise hastalığın kalıtılmasında rolleri olduğu düşünülenlerdir.

## SONUÇLAR

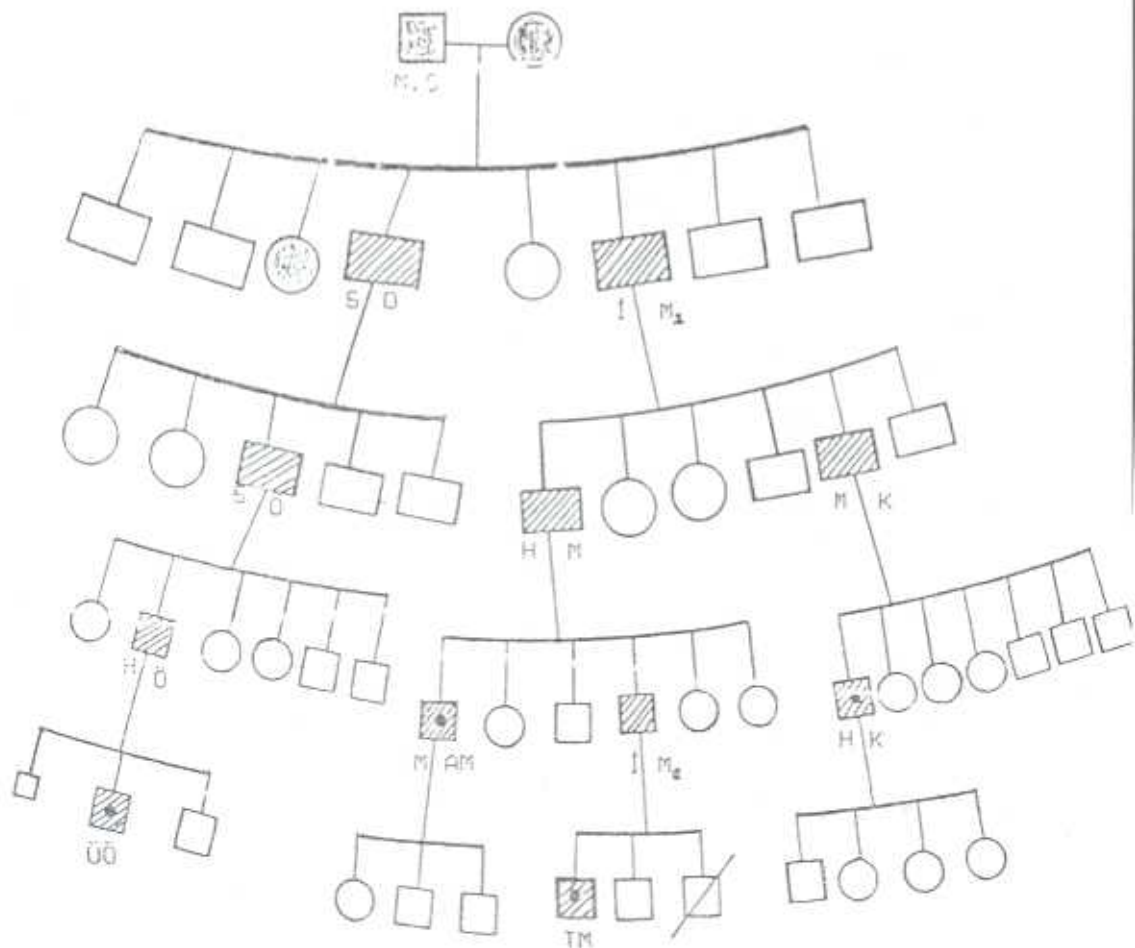
Fizik bakı sonucunda nörolojik bulgular gösteren 4 hasta saptanmıştır. Bunlardan 11 yaşında kız çocuğu S.G.'nin doğum sırasında mor asfiksi nedeniyle cerebral palsyli, 19 yaşında kız F.K.'nin çocukluğunda geçirdiği ansefalit sonucunda yürüme bozukluğu, konvülsiyon, iyi görememe yakınmalarına sahip olduğu öğrenilmiştir. Bu iki hastanın ve yakınlarının idrarlarında  $FeCl_3$  testi olumsuz bulunmuştur.

Mental-motor gerilik gösteren diğer iki hastanın idrarlarında özel kötü koku saptanmış ve  $FeCl_3$  ile olumlu reaksiyon elde edilmiştir. Bunlardan 11 yaşında erkek çocuk T.M. ileri derecede kaşektik, ağırlığı 13 kg (%5 persantilin altında), boyu 116 cm (%5 persantilin altında) baş çevresi 47 cm, açık kahverengi gözlü, derisi soluk beyaz renkte olup spastisite, görme azlığı, konuşamama, yürüyememe, 2-3. ayak parmakları arasında hafif sindaktilli bulgularına sahip olduğu gözlenmiştir (resim 1). Hastanın kanında fenilalanin 30mg/dl bulunmuştur. Annesinde  $FeCl_3$  testi ve kromatografi sonuçları olumsuz, babada ise  $FeCl_3$  testi olumlu, kromatografik analiz olumsuz bulunmuştur. Annede abortus ve 810 doğum bildirilmemiş, ancak 1 yaşında bir erkek çocuğun bilinmeyen nedenle öldüğü, 19 yaşında diğer erkek çocuğun sağlam olduğu bildirilmiştir.

$FeCl_3$  testi olumlu bulunan diğer hasta Ü.Ö. 8 yaşında sarışın, kahverengi gözlü erkek çocuk, ağırlığı 24,5 kg (%25-50 persantil arasında), mental retarde, zaman zaman ajite, yürüyememekte, konuşmamakta, spastik, ayaklarda çift taraflı 2-3 ayak parmakları arasında hafif sindaktillite, bilateral inmemiş testislere sahip olduğu saptanmıştır (resim 2). Hastanın 15 yaşından beri ayda bir kez konvülsiyon geçirdiği, anne-baba arasında akrabalık (babaanne ile anne amca çocukları) olduğu öğrenilmiştir. Anne daha önce 1 810 doğum yaptığını ifade etmiştir. Hastada idrar ve kanda fenil alanin 1 yüksek; anne, baba ve bir kardeşinde  $FeCl_3$  testi ve kromatografi sonuçları olumsuz bulunmuştur.

Fenilketonürlü hasta T.M. nin amcalarından 27 yaşındaki M.A.M. de idrarda  $FeCl_3$  olumsuz bulunmakla beraber kanda fenilalanin 6mg/dl seviyesinde yükseklik göstermiştir. Fizik muayenede 2-3 cü parmaklar arasında hafif sindaktilli dışında özellik bulunmamıştır. Akriba evliliği yapmadığı öğrenilen M.A.M.'nin çocuklarında klinik ve laboratuvar olarak patolojik bulgu bulunmamıştır.

T.M.'nin başka bir akrabası olan 56 yaşındaki erkek H.K. (şekil 1) de de klinik bulgu bulunmamıştır.  $FeCl_3$  testi olumsuzdur, ancak kan fenilalanin seviyesi 5mg/dl olarak saptanmıştır. Teyzesinin kızı ile evli bulunan H.K.'nin çocuklarında patolojik klinik ve laboratuvar bulgusu bulunmamıştır. 88 kişinin bulunduğu köyde klasik fenilketonüri % 2,27 (2kişi), klinik bulgu vermeyen hiperfenilalaninemi % 2,27 (2kişi) olmak üzere toplam % 4,54 oranında hiperfenilalaninemi saptanmıştır.



## AİLE AĞACI

Sex:1:1



Resim I



Resim 2



## TARTIŞMA

Bu çalışmada 88 kişilik bulunduğu köyde mavi göz rengi dışında klasik fenilketonürinin tüm bulgularını gösteren 2 hasta saptanmıştır. İlk tanımlanan fenilketonüri olguları sarı saçlı mavi gözlü olmakla birlikte daha sonra Japonya ve Kuzey Amerika'da koyu saçlı ve koyu göz rengine sahip olguları bildirilmiştir (7). Bu köydeki 2 hasta sarı saçlı açık tenli olmalarına rağmen kahverengi gözlüdür. Şekil 1 de görüldüğü gibi 2 hastanın (T.M. ve Ü.Ö) babaları birbirleri ile ikinci dereceden kuzendirler; dolayısıyla köyün kurucusu olan M.S.'nin iki oğlundan hastalık kendilerine kalıtılmıştır.

Normal diyetle kan fenilalanin seviyeleri 10mg/dl. yi aşmayan hiperfenilalaninemilerin hafif hiperfenilalaninemi olguları olarak değerlendirildikleri bildirilmektedir (9,10). Klinik bulgu vermeyen, 5 mg/dl ve 6mg/dl miktarlarında kan fenilalanin seviyelerine sahip 2 erişken olgu hafif hiperfenilalaninemi olgular olarak kabul edilmiştir. Her ikisini de Şekil 1 de görüldüğü gibi M.S.'nin soyundan gelmektedirler. Bunlardan M.A.M. klasik fenilketonüri T.M.'nin babası ile kardeştir. M.A.M.'nin babasının akraba evliliği yapmadığı saptanmıştır. T.M. nin babası İ.M. de  $FeCl_3$  testi olumlu yanıt verirken kan kromatografik analizi olumsuz sonuç vermiştir. Bu nedenle  $FeCl_3$  testinin bu kişide yanlış olumluluk gösterdiği düşünülmüştür. Hafif hiperfenilalaninemi olgulardan M.A.M. akraba evliliği yapmadığı halde diğer olgu H.K. birinci dereceden kuzen evliliği yapmıştır. Her ikisinin de çocuklarında hiperfenilalaninemi bulunmuştur.

Fenilketonüri görülme sıklığı ortalama 1/20.000 olarak bildirilmekle beraber çeşitli ülkelerde değişik oranlarda görülmektedir. 1971 e kadar Avrupa'da 5.252.000 yenidoğan taranmış, 668 klasik fenilketonüri saptanarak görülme sıklığı 1/8.000 bulunmuştur. Belçika'da 1/28.000, İrlanda'da 1/5.400, İsviçre'de 1/16.600, Norveç'te 1/13.700, İsveç'te 1/38.000, Almanya'da 1/9.000, Danimarka'da 6/100 000, Japonya'da 16/1.000.000 oranında fenilketonüri görüldüğü bildirilmektedir. Norveç'in ve Danimarka'nın batı kıyıları İrlanda ve İskoçya'da kelt soyundan gelen kişiler arasında görülme oranı daha yüksek bulunmuştur (1,2,4). Ülkemizde Üzalp ve arkadaşlarının (9) yenidoğanlarda yaptıkları bir çalışmada klasik fenilketonüri görülme sıklığı 1/3.066, persistan hiperfenilalaninemi görülme sıklığı 1/4.982 bildirilmiştir. Molla Süleymanlı köyünde %2,27 klasik fenilketonüri olmak üzere toplam %4,54 oranında hiperfenilalaninemi görülme sıklığı ülkemizdeki ve dış ülkelerdeki oranlara göre çok yüksektir. Bu köyde yüksek oranda fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi görülmesinde akraba evlilikleri yanısıra mutasyonların da rol oynamış olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak 88 kişinin bulunduğu Molla Süleymanlı Köyünde 2 kişide (%2,27) klasik fenilketonüri, 2 kişide hafif persistan hiperfenilalaninemi olmak üzere toplam 4 kişide (%4,54) hiperfenilalaninemi saptanmıştır.

#### ÖZET

88 kişinin bulunduğu Manisa'nın Molla Süleymanlı Köyünde fenilketonüri taraması amacıyla yetişkin ve çocuk olmak üzere köylülerin tümünde fizik muayene ve idrarda  $FeCl_3$  testi yapılmıştır.  $FeCl_3$  testi olumlu bulunan kişilerin ve ailelerindeki diğer bireylerin kanlarında kağıt kromatografisi yöntemiyle aminoasit analizleri yapılmıştır.

İki erkek çocukta (%2,27) klasik fenilketonürinin klinik bulgularıyla birlikte olumlu  $FeCl_3$  testi ve hiperfenilalaninemi, 2 kişide (%2,27) klinik bulgu olmaksızın hafif hiperfenilalaninemi olmak üzere toplam 4 kişide (%4,54) hiperfenilalaninemi saptanmıştır. Olguların hepsi erkektir. Hiperfenilalaninemili kişilerin 4 aile içinde buldukları ve birbirleriyle akraba oldukları saptanmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER :** Fenilketonüri, hiperfenilalaninemi, fenil alanin, mental retardasyon.

#### KAYNAKLAR

1. Güttler F. Hyperphenylalaninemia. Acta Paediatr Scand 1980; suppl 280: 1-68.
2. Güttler F. Phenylketonuria : 50 years since Fölling's discovery and still expanding our clinical and biochemical knowledge. Acta Paediatr Scand 1984; 73: 705-16
3. Levy HL, Waisbren SE. Effects of untreated maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia on the fetus. N Eng J Med 1983; 309: 1269-74.
4. Yasuda N. Geographical variations in inborn errors of metabolism in Japan. Hum Hered 1984; 34: 1-8.
5. Brunner RL, Jordan MK, Berry HK. Early-treated phenylketonuria: Neuropsychologic consequences. J Pediatr 1983 ; 102 : 831-35.
6. Buist NRM. Disorders of phenylalanine metabolism.: Forfar JO, Arneil GC. eds. Textbook of Paediatrics. 1st ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1973 ; 1159-61.



7. Aydın A, Coşku T. Klasik fenilketonüri. *Katkı* 1985 ; 6: 656-61.
8. Waishren SE, Schnell R, Levy HL. Intelligence and personality characteristics in adults with untreated atypical phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia. *J Pediatr* 1984 ; 105: 955-58.
9. Özalp İ. Coşkun T, Kitapçı F, Aydın A. Fenilketonüri ve ülkemizde görülme sıklığı. *Çocuk Hastalıkları Dergisi* 1986; 1(2): 108-11.
10. Güttler F, Wamberg E. Persistent hyperphenylalaninemia. *Acta Paediatr Scand* 1972;61: 321.

---

Doç.Dr.Merim ERDEM, Araş.Görev. Dr.Salih KAVUKÇU  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, İzmir.