

Klasik Fenilketonüri Tanılı Olgularda Fenilalaninden Kısıtlı Diyetin Antropometrik Ölçümler Üzerine Etkisi

The Effect of Phenylalanine Restricted Diet on Anthropometric Parameters in Classical Phenylketonuria Patients

Engin Köse ©
Hatice Öztürk ©
Baransel Özdemir ©
Recep Eren Özçelik ©
Lütfiye Çiftçi ©
Kübra Çetin ©
Fatih Öztürk ©
Nur Arslan ©

Öz

Amaç: Klasik fenilketonüri (FKÜ) doğumsal bir amino asit metabolizma bozukluğu hastalığıdır. Erken tedavinin hastalığın prognozunu etkileyen en önemli faktör olması nedeniyle hastalık ülkemizde olduğu gibi birçok ülkede yenidoğan tarama programıyla taranmaktadır. Tedavinin temelini, yaşam boyu fenilalaninden kısıtlı diyet oluşturur. Bu çalışmada, fenilketonüri tanılı olgularda fenilalaninden kısıtlı diyetin antropometrik ölçümler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışma, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Polikliniğinde, 2007-2015 yılları arasında, diyet tedavisi ile izlenen FKÜ tanılı 40 hasta ile diyet tedavisi almayan hafif hiperfenilalaninemi (HFA) tanısı ile izlenen 78 hastanın dosyalarının geriye dönük olarak incelenmesiyle yapıldı. Hastaların doğum, yaşamın 6., 12., 18., 24., 30. ve 36. ayında bakılan vücut ağırlığı, boy, vücut ağırlığı standart deviasyon skoru (SDS), boy SDS ve vücut kütle indeksi (VKI) SDS değerlendirildi.

Bulgular: Olguların doğum, 6., 12., 18., 24., 30. ve 36. ay ortalama vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, iki grupta kilo alımı açısından fark saptanmadı ($p=0,516$). Altı ay arayla bakılan boy uzunlukları incelendiğinde, üç yılın sonunda boy uzama hızının HFA grubunda FKÜ grubuna göre yüksek olduğu belirlendi ($F(1,33)=3,443$, $p=0,037$). Olguların doğum, 6. ay, 12. ay, 18. ay, 24. ay, 30. ay ve 36. ay vücut ağırlığı SDS, boy SDS ve VKI SDS karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Sonuç: Sonuç olarak, diyet tedavisi ile izlenen FKÜ hastalarında yaşamın ilk üç yılında HFA hastalarına göre boy uzama hızının yavaş olduğu fakat iki grup arasında VKI açısından anlamlı fark olmadığı görülmektedir. Klasik fenilketonüri hastalarında boy uzamasının yavaş olmasına hastalara uygulanan fenilalaninden ve doğal proteinden kısıtlı diyetin neden olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Klasik fenilketonüri, hiperfenilalaninemi, boy, ağırlık, antropometrik, vücut kitle indeksi

ABSTRACT

Objective: Classical phenylketonuria (PKU) is an inherited disorder of amino acid metabolism. Since treatment at an early stage is the most important factor effecting prognosis of the disease, the disease is screened with newborn screening program in our and in many countries as well. The basis of treatment is a life-long phenylalanine-restricted diet. In this study, we aimed to evaluate the effect of phenylalanine-restricted diet on anthropometric parameters of patients with the diagnosis of phenylketonuria

Methods: This study was conducted with retrospective review of the charts of 40 patients with PKU followed by dietary therapy and 78 patients with mild hyperphenylalaninemia (HPA) without dietary therapy in a pediatric nutrition and metabolism clinic between 2007 and 2015. Weight, height, weight standard deviation score (SDS), height SDS, Body mass index (BMI) SDS of the patients were assessed at birth, 6th, 12th, 18th, 24th, 30th, 36th months of life.

Results: In the comparison of the mean body weights of the patients at birth, 6th, 12th, 18th, 24th, 30th, 36 months of life, there was no difference in weight gain of both groups ($p=0.516$). In the evaluation of height at six month-intervals, height growth rate was higher in HPA group than PKU group at the end of the 3 years of life ($F(1,33)=3.443$, $p=0.037$). When body weights, height SDS, and BMI SDS were compared of the cases determined at birth 6th, 12th, 18th, 24th, 30th, 36th months of life any significant difference between the two groups was not detected

Conclusion: We can conclude that the height growth rate is lower in PKU patients followed up by dietary therapy than HPA patients, without any significant intergroup difference as for BMI We think that the lower height growth rate of PKU patients is the result of phenylalanine- and neutral protein-restricted diet.

Keywords: Classical phenylketonuria, hyperphenylalaninemia, height, weight, antropometric, body mass index

Alındığı tarih: 23.07.2018
Kabul tarihi: 09.10.2018
Online Yayın tarihi: 14.03.2019

Nur Arslan
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Metabolizma Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye
✉ nur.arslan@deu.edu.tr
ORCID: 0000-0003-3151-3741

E. Köse 0000-0001-7238-2894
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Metabolizma Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye

H. Öztürk 0000-0002-4982-3257
B. Özdemir 0000-0002-1632-9324
R. Eren Özçelik 0000-0002-5732-5565
L. Çiftçi 0000-0002-5614-5298
K. Çetin 0000-0001-5439-4867
F. Öztürk 0000-0002-1566-0453
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir, Türkiye

*Çalışmamız 4-7 Eylül 2018 tarihinde
"SSIEM 2018 Annual Symposium
Athens" poster olarak sunulmuştur
(Poster no: 107).

GİRİŞ

Klasik fenilketonüri (FKÜ) dünyada en sık görülen doğumsal bir amino asit metabolizma bozukluğu hastalığıdır. Karaciğerde fenilalanin hidrosilaz enziminin yokluğu veya yetersizliği nedeniyle esansiyel bir amino asit olan fenilalanin metabolize edilememekte, plazma fenilalanin düzeyi normalin 20-30 katı kadar artmakta, yüksek plazma fenilalanini kan beyin bariyerinden geçerek santral sinir sisteminde protein, miyelin, serotonin, dopamin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin sentezini baskılamaktadır ⁽¹⁾. Bu durum, plazmadaki yüksek fenilalaninin kan beyin bariyerinde reseptör düzeyinde gerekli olan serbest L-amino asitlerin (lösin, izölösin, valin, tirozin, triptofan ve lizin) taşınmasının yarışmalı inhibisyonu ile meydana gelmektedir ⁽²⁾.

Fenilketonüri olgularında en çarpıcı bulgu olan zekâ geriliği ve diğer nörolojik sorunlar yaşamın ilk günlerinde başlayan tedavi ile önlenabilmektedir. Erken tedavinin hastalığın prognozunu etkileyen en önemli faktör olması nedeniyle hastalık ülkemizde olduğu gibi birçok ülkede de yenidoğan tarama programıyla taranmaktadır ⁽³⁾.

Tedavinin temelini yaşam boyu fenilalaninden kısıtlı diyet oluşturmaktadır. Fenilketonüri tanılı bireylerin diyetlerinden fenilalanin miktarı yüksek olan et, süt ve bunların ürünleri, yumurta, kuru baklagiller, kuruyemişler çıkarılmakta, orta düzeyde fenilalanin içeren tahıllar sınırlandırılmakta, fenilalanin içeriği düşük olan sebze ve meyveler bireyin yaşına ve alışkanlıklarına uygun olarak belirli miktarlarda verilmektedir. Bireyin büyüme ve gelişmesi için gerekli olan protein ise fenilalanin içermeyen özel amino asit karışımlarından sağlanmaktadır ⁽⁴⁾.

Literatürde FKÜ hastalarında uygulanan diyet tedavisinin hastaların antropometrik parametreleri üzerine etkisi ile ilgili yayınlar bulunmakla birlikte, sonuçlar çelişkilidir ⁽⁵⁻⁷⁾. Bu çalışmayla fenilalaninden ve doğal proteinden kısıtlı diyet alan FKÜ tanılı olgular ile HFA tanısı ile tedavisiz izlenen olguların yaşamın ilk 3 yılındaki büyüme parametreleri (antropometrik ölçümler) karşılaştırılarak, fenilalaninden ve doğal proteinden kısıtlı diyetin hastaların antropometrik parametreleri üzerine olan etkisinin araştırılması planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Polikliniğinde, 2007-2015 yılları arasında izlenen olguların dosyaları geriye dönük inceleterek yapıldı. Tanı anında bakılan fenilalanin düzeyi 20 mg/dl üzerinde olan olgular klasik fenilketonüri olarak değerlendirilirken, klinik takibinde diyetsiz olarak kan fenilalanin düzeyi 2-6 mg/dl arasında olan olgular hafif hiperfenilalaninemi olarak değerlendirildi. Diyet tedavisi alan FKÜ tanılı 74 hasta ile diyet tedavisi almayan HFA tanılı 109 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Dosya taramasında verileri eksik olan, büyüme ve gelişmeyi etkileyebilecek ek hastalığı olan (hipotiroidi, büyüme hormonu eksikliği, çölyak hastalığı gibi) olgular çalışma dışı bırakıldı. Diyet tedavisi alan fakat diyete uyumu az olan olgular çalışmaya alınmadı. Tarama sonucunda FKÜ tanılı 40 olgu ve HFA tanılı 78 olgu çalışmaya dâhil edildi.

Hastaların doğum, yaşamın 6., 12., 18., 24., 30. ve 36. ayında bakılan vücut ağırlığı, boy, vücut ağırlığı standart deviasyon skoru (SDS), boy SDS ve vücut kitle indeksi (VKİ) SDS değerlendirildi. Antropometrik ölçümler <http://www.ceddcozum.com/> sitesinde Türk çocukları için hesaplanan vücut ağırlığı, boy uzunluğu, vücut kitle indeksi değerleri referans alınarak hesaplandı ⁽⁸⁾. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı.

İstatistik Analizi:

Tüm analizler SPSS V22.0 yazılımı (IBM®, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde (%) ile belirtilirken, rakamsal veriler aritmetik ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) şeklinde verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. İki grubun (FKÜ ve HFA) tekrarlı ölçümlerin (vücut ağırlığı, boy, vücut ağırlığı SDS, boy SDS, VKİ SDS) değerlendirilmesinde tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanılarak incelendi. Sferisite varsayımı sağlanmadığı durumlarda Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

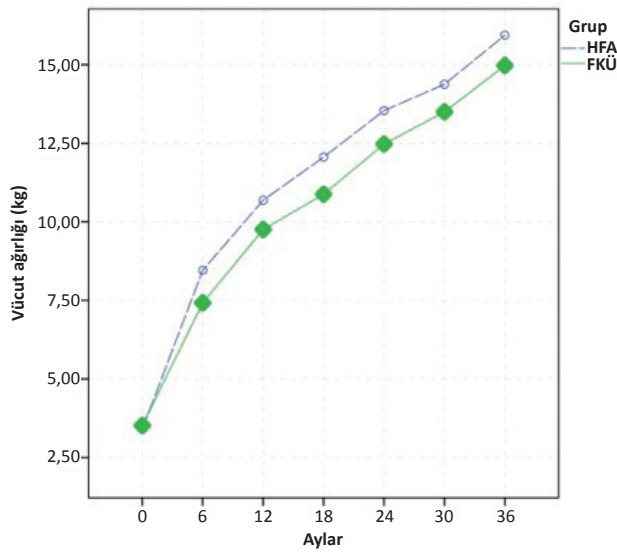
BULGULAR

Yüz on sekiz hasta çalışmada geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların 40'ı (%33,9) FKÜ tanısı ile diyet tedavisi alırken, 78'i (%66,1) HFA tanısı ile diyet tedavisiz izlenmekteydi. Klasik fenilketonüri hastalarının %55'i (22), HFA hastalarının ise %46,2'si (36) kızdı. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,363$).

Tablo 1. Klasik fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi hastalarının ilk 36 aydaki vücut ağırlıkları.

Vücut ağırlığı (kg) Ortalama \pm SD (min-maks)	FKÜ (n=40)	HFA (n=78)
Doğum	3,2 \pm 0,4 (2,8-4,0)	3,2 \pm 0,5 (2,9-4,2)
6. ay	7,5 \pm 0,9 (6,0-9,4)	7,9 \pm 0,9 (5,8-10,9)
12. ay	9,5 \pm 1,1 (7,6-11,5)	10,0 \pm 1,3 (7,2-12,8)
18. ay	10,8 \pm 1,3 (8,3-13,0)	11,5 \pm 1,3 (9,3-14,8)
24. ay	12,3 \pm 1,3 (9,9-14,5)	12,8 \pm 1,5 (10,0-16,7)
30. ay	13,6 \pm 1,4 (11,0-16,6)	14,1 \pm 1,6 (10,1-17,8)
36. ay	14,8 \pm 1,7 (12,0-18,0)	15,3 \pm 1,6 (12,3-20,3)

FKÜ: klasik fenilketonüri, HFA: hiperfenilalaninemi, SD: standart deviasyon, SDS: standart deviasyon skoru, min: minimum, maks: maksimum.



Grafik 1. Klasik fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi hastalarının aylara göre vücut ağırlığı eğrileri ($p=0,556$).

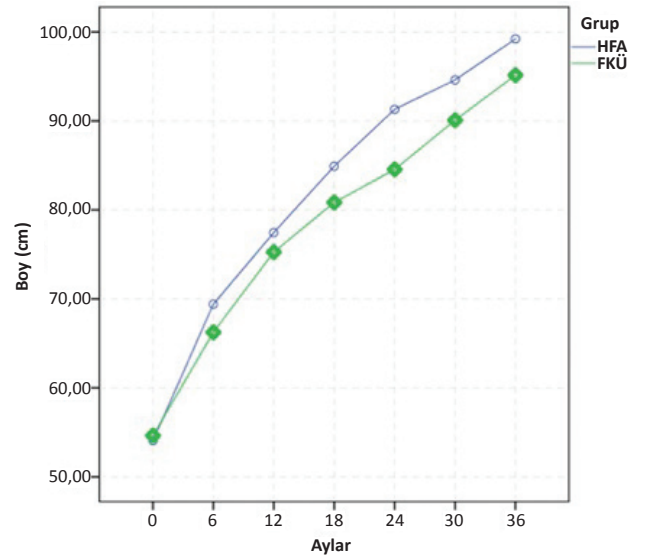
Klasik fenilketonüri [3,2 \pm 0,4 kg (2,8-4,0)] ve HFA [3,2 \pm 0,5 kg (2,9-4,2)] hastalarının ortalama doğum ağırlıkları arasında bir fark saptanmadı ($p=0,629$). Olguların doğum, 6., 12., 18., 24., 30. ve 36. ay ortalama vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, iki grupta kilo alımı açısından fark saptanmadı ($p=0,516$), (Tablo 1), (Grafik 1).

Klasik fenilketonüri [50,9 \pm 1,4 cm (2,8-4,0)] ve HFA [50,8 \pm 1,0 cm (50,0-52,0)] hastalarının doğum boyları

Tablo 2. Klasik fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi hastalarının ilk 36 aydaki boy uzunlukları.

Boy (cm) Ortalama \pm SD (min-maks)	FKÜ (n=40)	HFA (n=78)
Doğum	50,9 \pm 1,4 (49,0-53,4)	50,8 \pm 1,0 (50,0-52,0)
6. ay	66,2 \pm 1,8 (63,4-71,0)	67,1 \pm 2,6 (61,0-7,35)
12. ay	74,9 \pm 2,5 (70,4-79,2)	76,0 \pm 3,3 (70,5-84,0)
18. ay	80,5 \pm 3,0 (76,0-88,0)	81,5 \pm 3,8 (75,0-91,0)
24. ay	85,6 \pm 3,1 (80,0-93,0)	87,5 \pm 4,2 (81,0-98,0)
30. ay	90,7 \pm 3,9 (82,3-97,0)	92,1 \pm 5,0 (81,0-101,0)
36. ay	94,8 \pm 4,5 (85,0-102,0)	96,4 \pm 4,0 (87,5-104,0)

FKÜ: klasik fenilketonüri, HFA: hiperfenilalaninemi, SD: standart deviasyon, SDS: standart deviasyon skoru, min: minimum, maks: maksimum.



Grafik 2. Klasik fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi hastalarının aylara göre boy uzunluğu eğrileri ($F(1, 33) = 3,443$, $p=0,037$).

arasında bir fark saptanmadı ($p=0,642$). Altı ay aralaya bakılan boy uzunlukları incelendiğinde, üç yılın sonunda boy uzama hızının HFA grubunda FKÜ grubuna göre yüksek olduğu saptandı ($F(1,33)=3,443$, $p=0,037$), (Tablo 2), (Grafik 2).

Tablo 3. Klasik fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi hastalarının ilk 36 aydaki vücut ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi standart deviasyon skorları.

Parametreler		FKÜ (n=40)	HFA (n=78)
Ortalama \pm SD (min-maks)			
Doğum	VA SDS	-0,1 \pm 0,9 (-2,5-1,4)	-0,2 \pm 1,2 (-3,5-2,1)
	Boy SDS	0,6 \pm 0,7 (-0,2-1,7)	0,5 \pm 0,5 (0,0-1,2)
	VKİ SDS	0,0 \pm 1,1 (-3,6-1,6)	0,7 \pm 1,2 (-2,3-2,2)
6. ay	VA SDS	-0,2 \pm 0,9 (-1,7-1,7)	0,2 \pm 0,9 (-2,1-3,3)
	Boy SDS	-0,3 \pm 0,6 (-1,7-1,1)	-0,5 \pm 0,9 (-2,1-1,9)
	VKİ SDS	-0,1 \pm 1,3 (-2,4-2,5)	0,3 \pm 0,9 (-1,9-2,9)
12. ay	VA SDS	-0,3 \pm 0,9 (-1,7-1,2)	0,9 \pm 0,9 (-2,1-1,8)
	Boy SDS	-0,4 \pm 0,8 (-1,8-0,8)	-0,4 \pm 1,0 (-1,8-2,8)
	VKİ SDS	-0,1 \pm 1,1 (-2,5-1,6)	0,1 \pm 0,9 (-2,1-1,8)
18. ay	VA SDS	-0,3 \pm 0,9 (-1,7-1,9)	0,2 \pm 0,9 (-1,2-2,4)
	Boy SDS	-0,5 \pm 0,8 (-1,7-1,3)	-0,2 \pm 1 (-2,3-2,3)
	VKİ SDS	0,0 \pm 1,3 (-2,3-1,9)	0,4 \pm 1,0 (-3,2-2,8)
24. ay	VA SDS	-0,1 \pm 0,8 (-1,5-1,5)	0,2 \pm 0,9 (-1,4-2,2)
	Boy SDS	-0,05 \pm 0,9 (-1,9-1,7)	0,0 \pm 1,1 (-1,8-2,5)
	VKİ SDS	0,3 \pm 1,0 (-1,8-1,9)	0,4 \pm 1,0 (-1,8-2,7)
30. ay	VA SDS	0,0 \pm 0,8 (-1,4-1,4)	0,3 \pm 0,9 (-2,1-2,1)
	Boy SDS	-0,3 \pm 1,0 (-2,3-1,5)	0,0 \pm 1,2 (-2,7-2,6)
	VKİ SDS	0,3 \pm 0,9 (-1,2-1,6)	0,4 \pm 0,9 (-1,6-2,8)
36. ay	VA SDS	0,1 \pm 0,9 (-1,4-2,0)	0,3 \pm 0,8 (-1,2-2,2)
	Boy SDS	-0,1 \pm 1,1 (-1,7-1,8)	0,0 \pm 1,0 (-2,3-1,8)
	VKİ SDS	0,2 \pm 1,1 (-2,0-2,9)	0,3 \pm 0,9 (-1,5-2,1)

FKÜ: klasik fenilketonüri, HFA: hiperfenilalaninemi, SDS: standart deviasyon skoru, SD: standart deviasyon, SDS: standart deviasyon skoru, min: minimum, maks: maksimum, VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi.

Olguların doğum, 6. ay, 12. ay, 18. ay, 24. ay, 30. ay ve 36. ay VKİ SDS karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,556$), (Tablo 3). Yaşamın ilk üç yılında vücut ağırlığı SDS ve boy SDS'ları açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,255$; $p=0,195$), (Tablo 3).

TARTIŞMA

Literatürde, fenilketonüri tanılı olguların fiziksel büyümesinin değerlendirildiği birçok çalışma bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda, FKÜ hastalarının sağlıklı popülasyona göre fazla kilolu ya da obez olmaya yatkın olduğu saptanmıştır⁽⁹⁻¹¹⁾. Bu duruma fenilalanin içermeyen amino asit bazlı ürünlerin ve karbonhidrat ağırlıklı düşük proteinli ürünleri içeren, doğal protein kaynaklarından fakir diyetin neden olduğu belirtilmektedir⁽¹²⁾. Sosyal yaşama diyetleri nedeni ile uyum sağlayamayan hastaların sportif aktivitelerden uzak kalmasının da obeziteye yatkınlık yarattığı düşünülmektedir. Diğer yandan FKÜ hastalarında büyüme parametrelerinin sağlıklı popülasyondan farkının olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır⁽¹³⁻¹⁵⁾. Çalışmamızda, hastaların diyet tedavilerinin içerikleri araştırılmamakla birlikte, diyet tedavisi yapan olgularda tedavisiz olgulara göre VKİ SDS açısından yaşamın ilk 3 yılında bir fark saptanmamıştır.

Birçok çalışmada FKÜ hastalarında, hastaların aldıkları protein miktarı ile boy ölçümü arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Daha önceki çalışmalarda yaşamın ilk yıllarında özellikle doğum ile 3 yaş arasında geçici büyüme geriliği olduğu belirtilmiş ve bu durum total proteinlerin yetersiz alımı ile ilişkilendirilmiştir^(19,20). Bizim çalışmamızda da, bu çalışmalara benzer şekilde ilk 3 yıl takibinde diyet tedavisi alan olgularda diyetsiz izlenen olgulara göre boy uzamalarında istatistiksel olarak anlamlı gerilik saptadık. Bu durumun daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi, hastaların tükettikleri doğal protein miktarı ve amino asit karışımları tüketimi ile ilişkili olup olmadığını hastalarımızın diyet listeleri incelenmediği için değerlendiremedik.

Hastaların ebeveynlerinin antropometrik ölçümleri ve diyet özellikleri gibi analiz edilen parametrelere etki edebilecek faktörlerin incelenmemiş olması

ve çalışmanın tek merkezde ve kısıtlı sayıda hastada yapılmış olması çalışmanın kısıtlayıcı yönleri olarak görülmektedir. Ayrıca çalışmamızda, diyet tedavisine uymayan FKÜ tanılı olguların da değerlendirilmemiş olması çalışmamızın diğer bir kısıtlayıcı yönüdür.

Sonuç olarak, çalışmamızda diyet tedavisi ile izlenen FKÜ hastalarında yaşamın ilk üç yılında HFA hastalarına göre boy uzama hızının yavaş olduğu fakat iki grup arasında VKİ açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. FKÜ hastalarında boy uzamasının yavaş olmasına hastalara uygulanan fenilalaninden ve doğal proteinden kısıtlı diyetin neden olduğunu düşünmekteyiz. Fenilalanin ve doğal proteinden kısıtlı diyetin antropometrik ölçümlere olan etkisinin daha iyi değerlendirilmesi için ileri dönük çok merkezli ve daha büyük yaş gruplarını da kapsayan, ebeveyn antropometrik ölçümlerini ve hastaların diyet içeriklerini de inceleyen kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Butler IJ, O'Flynn ME, Seifert WE, RodneyHowell R. Neurotransmitter defects and treatment of disorders of hyperphenylalaninemia. *J Pediatr.* 1981;98:729-33. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(81\)80832-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(81)80832-3)
- vanSpronsen FJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ. Brain dysfunction in phenylketonuria: Is phenylalanine toxicity the only possible cause? *J Inherit Metab Dis.* 2009;32:46-51. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0946-2>
- Gizewska 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;175:261-72. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2622-5>
- Küçükbaş, T. (2013). Türkiye'de Fenilketonüri Hastalığında Tanı, Tedavi, İzlem ve Uygulamaların Saptanması (Doktora tezi).
- Rocha JC, vanSpronsen FJ, Almeida MF, Soares G, Quelhas D, Ramos E, et al. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. *Mol Genet Metab.* 2012;107:659-63. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.10.006>
- Belanger-Quintana A, Martínez-Pardo M. Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: a retrospective study. *Mol Genet Metab.* 2011;104:480-4. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.08.002>
- Rocha JC, vanSpronsen FJ, Almeida MF, Ramos E, Guimarães JT, Borges N. Early dietary treated patients with phenylketonuria can achieve normal growth and body composition. *Mol Genet Metab.* 2013;110 Suppl:S40-3. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.10.009>
- Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2008;51:1-14.
- Scaglioni S, Verduci E, Fiori L, Lammardo AM, Rossi S, Radaelli G, et al. Body mass index rebound and overweight at 8 years of age in hyperphenylalaninaemic children. *Acta Paediatr.* 2004;93:1596-600. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2004.tb00849.x>
- Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Fiori L, Riva E. Phenylketonuria: dietary and therapeutic challenges. *Med J Inher Metab Dis.* 2006;30:145-52. <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0552-8>
- Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, Mofidi S, Steiner R, DeVincentis E, et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria under going nutrition therapy. *J Am Diet Assoc.* 2003;103:1167-73. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(03\)00983-0](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(03)00983-0)
- MacDonald A, Asplin D. Phenylketonuria: practical dietary management. *J Fam Health Care.* 2006;16:83-5.
- Allen JR, McCauley JC, Waters DL, O'Connor J, Roberts DC, Gaskin KJ. Resting energy expenditure in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 1995;62:797-801. <https://doi.org/10.1093/ajcn/62.4.797>
- Van Spronsen FJ, Verkerk PH, Van HoutenM. Does impaired growth of PKU patients correlate with the strictness of dietary treatment? National Dutch PKU Steering Committee, *Acta Paediatr.* 1997;86:816-8. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb08603.x>
- Huemer M, Huemer C, Moslinger D, Huter D, Stockler-ipsiroglu S. Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of literature. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:694-9. <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0549-3>
- Arnold GL, Vladutiu CJ, Kirby RS, Blakely EM, Deluca JM. Protein insufficiency and linear growth restriction in phenylketonuria. *J Pediatr.* 2002;141:243-6. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.126455>
- Hoeksma M, Van Rijn M, Verkerk PH, Bosch AM, Mulder MF, de Klerk JB, et al. The intake of total protein, natural protein and protein substitute and growth of height and head circumference in Dutch infants with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28:845-54. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0122-x>
- Acosta PB, Yannicelli S. Protein intake affects phenylalanine requirements and growth of infants with phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;407:66-7. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13454.x>
- Van der Schot LW, Doesburg WH, Sengers RC. The phenylalanine response curve in relation to growth and mental development in the first years of life. *Acta Paediatr.* 1994;407:68-9. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13455.x>
- Van Spronsen FJ, Verkerk PH, Van Houten M. Does impaired growth of PKU patients correlate with the strictness of dietary treatment? National Dutch PKU Steering Committee. *Acta Paediatr.* 1997;86:816-8. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb08603.x>