

FENİLKETONÜRİLİ HASTALARDA OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİNİN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER, KAN LİPİD PROFİLİ VE BİLİŞSEL GELİŞİM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Dr. Dyt. Hülya GÖKMEN ÖZEL*, Prof. Dr. Gülden KÖKSAL*, Uzm. Dyt. Yasemin KOÇUM**, Prof. Dr. Turgay COŞKUN***, Doç. Dr. H. Serap SİVRİ***, Uzm. Psi. Mihriban ERTÜRK****

ÖZET

Hayvansal kaynaklı besinlerin olmadığı, ağırlıklı olarak sebze ve meyvelerin kullanıldığı fenilketonürili (FKÜ) bireylerin diyetlerinde eikozapentenoik asit (EPA) ve dokozaheksaenoik asit (DHA) alımı yetersizdir. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Metabolizma Ünitesi ile Beslenme ve Diyet Bölümü tarafından ağır mental retardasyonu olmayan, kan fenilalanin (FA) düzeyleri ve karaciğer fonksiyon testleri normal, 6-8 yaşlarındaki 24 FKÜ'li (13 erkek, 11 kız) bireye düşük FA'li diyetle ek olarak 6 ay süre ile 10 mg/kg düzeyinde DHA sağlayan balık yağı desteği verilmiştir. Her kapsül (500 mg) % 18 EPA, % 12 DHA içermektedir. Çalışma öncesindeki diyetle EPA ve DHA alımı, balık yağı desteği yapıldıktan sonra önemli derecede yükselmiştir ($p < 0.001$). Çalışma sonrasında ölçülen total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit değerleri, çalışma öncesi ölçülen değerlere göre daha düşük, HDL kolesterol değerleri ise çalışma öncesi ölçülen değerlere göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Çalışma sonrasında ölçülen Wechsler Zeka Ölçeği (WISC-R) sonuçlarına göre, sözel puanlar, performans ve toplam puanları, çalışma öncesi ölçülen değerlere göre daha yüksek olmakla birlikte, sadece toplam puanlar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.05$). FKÜ'li çocuklarda bu yağ asitleri alımının antropometrik ölçümler, kan lipidleri ve yağ asitleri, sözel ve performans puanları ile görme işlevleri üzerine etkilerini daha iyi belirleyebilmek için kontrol gruplu, plasebo destekli çalışmaların yapılmasına gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: Fenilketonüri, balık yağı.

ABSTRACT

The effects of omega-3 supplementation on anthropometric measurements, biochemical parameters and cognitive development in children with phenylketonuria

Dietary intake of eicosapentanoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) are inadequate in phenylketonuric (PKU) patients who have been on protein and phenylalanine restricted diets. Twenty-four children, aged 6-8 years (13 boys, 11 girls), mentally not retarded and with normal liver function followed by Hacettepe University Ihsan Dogramaci Children's Hospital Metabolism Unit and Nutrition and Dietetic Department were supplied with fish oil capsules or syrup at 10 mg of DHA/kg of body weight/day during a 6 month period. Each (500 mg) capsule contained 18 % of EPA, 12 % DHA. The intakes of EPA and DHA were significantly lower in pre-study period than in study-period ($p > 0.001$). At the end of the trial the supplemented phenylketonuric children showed a significant decrease of total cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride levels and a significant increase of HDL cholesterol levels ($p < 0.05$). However total, oral and performance WISC-R point was lower in pre-study period than in study-period, only the difference between total WISC-R points were statistically significant. A placebo-controlled blinded randomized trial is need to be done for the impact of fish oil supplementation on growth and development in phenylketonuric children.

Key Words: Phenylketonuria, fish oil.

*H. Ü. Beslenme ve Diyetetik Bölümü.

**Nizip Devlet Hastanesi.

***H. Ü. İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Metabolizma Ünitesi.

****H. Ü. Çocuk Ruh Sağlığı Ünitesi.

GİRİŞ

Fenilketonüri (FKÜ), karaciğer fenilalanin hid-roksilaz enziminin yokluğu veya yetersizliği nedeniyle elzem bir aminoasit olan fenilalaninin (FA)'in metabolize edilememesi ve kanda biriken FA metabolitlerinin beyinde harabiyet yapması ve idrarla artık ürünlerin atılması ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (1, 2). Tedavinin amacı, FKÜ tanısını erken koyarak yaşamın ilk günlerinde diyet tedavisine başlamak, diyet tedavisi süresince kan FA düzeylerini istenilen sınırlarda tutarak (2-6 mg/dL) hastalığa bağlı oluşabilecek mental retardasyon ve diğer nörolojik komplikasyonlar gibi geriye dönüşümsüz klinik bulguları önlemektedir (2, 3). FKÜ hastalığında şu anda uygulanan tek tedavi diyet tedavisidir. Yaşam boyu sürmesi gereken diyet tedavisi ile hastaya büyüme ve gelişme için gerekli protein, FA, enerji, vitamin ve eser elementleri vermek, hasta için diyetin tat çeşitlilik gibi yönlerden kabul edilebilir olmasını sağlamak, değişim listeleri ile diyetin tek düzelikliğini yok etmek ve en önemlisi hastayı doyurmaktır. Ayrıca hastanın izlem sırasında ağırlık kaybı ve diğer katabolik olaylardan etkilenmemesini sağlamak, aminoasit karışımları, düşük proteinli tıbbi ürünler ve değişim listelerinin kullanımı hakkında eğitim vermek gerekmektedir (4-7).

Elzem yağ asitleri, insan yaşamı için gerekli olan, insan vücudu tarafından sentezlenemeyen ve dışarıdan diyetle alınması gereken yağ asitleridir. Hayvansal kaynaklı besinlerin hiç olmadığı, ağırlıklı olarak sebze ve meyvelerin kullanıldığı FKÜ'li bireylerin diyetlerinde eikozapentenoik asit (EPA-20:5, n-3) ve dokozahexaenoik asit (DHA-22:6, n-3) alımı yetersizdir (6-10). Soğuk derin su balıkları, diğer deniz ve balık ürünleri, balık yağı ve bazı yeşil yapraklı sebzelerde bulunan bu yağ asitlerinin diyetle yetersiz alımı eritrosit ve plazma fosfolipidlerinde EPA ve DHA düzeylerinin düşük olmasına neden olmakta, sonuç olarak FKÜ'li bireylerde görme sorunları, mental retardasyon, öğrenme güçlükleri ve davranış bozuklukları ortaya çıkmaktadır (7, 10-12).

Bu araştırma FKÜ'li çocukların diyetlerine ek

olarak verilen n-3 grubu yağ asitlerinin antropometrik ölçümler, kan lipid profili ve bilişsel değişiklikler üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla planlanmış ve yapılmıştır.

ARAŞTIRMA YÖNTEMİ ve ARAÇLARI

Bu araştırma, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Metabolizma Ünitesi ile Beslenme ve Diyet Bölümü tarafından düşük FA'li diyet uygulanan, ağır mental retardasyonu olmayan, kan FA düzeyleri [4.37 ± 1.87 mg/dL (1.15-6.92 mg/dL)] ve karaciğer fonksiyon testleri [ALT düzeyleri 18.58 ± 3.67 I/L (13-26 U/L)], [AST düzeyleri 31.25 ± 3.45 I/L (26-39 U/L)] normal, FKÜ dışında başka önemli sağlık sorunu bulunmayan, 6-8 yaşları arasındaki 13 erkek, 11 kız toplam 24 FKÜ'li çocuk üzerinde Ocak 2003-Haziran 2004 tarihleri arasında yapılmıştır.

FKÜ'li bireylere düşük FA'li diyete ek olarak 6 ay süre ile 10 mg/kg düzeyinde DHA sağlayan balık yağı tablet ve şurupları 500 mg/gün (% 18 EPA, % 12 DHA) verilmiştir.

Beslenme durumunu değerlendirmek için çalışma süresince her hafta 1 günlük besin tüketim kayıtları alınmış, çalışma öncesi ve sonrasında balık yağı desteğinin büyüme gelişme durumuna etkisini değerlendirmek için antropometrik ölçümler (ağırlık, boy ve beden kitle indeksi-BKI) alınmış, kan lipidleri üzeri etkisini değerlendirmek için 12 saat açlıktan sonra total, LDL, VLDL, HDL kolesterol, trigliserit (TG) düzeylerine bakılmış ve bilişsel gelişime etkisini değerlendirmek için David Wechsler'in sözel ve edinsel yetenekleri ayırmak üzere çocuklar için geliştirdiği genel bilgi kavramı ve sözcük dağarcığı soruları aracılığı ile sözel becerileri ölçen bir test olan Wechsler Zeka Ölçeği (WISC-R) uygulanmış, performans ölçeği, öykü resimlerini doğru sıralama ile düzenleme bildik nesnelerin karton yap-bozlarını birleştirme, resimlerde eksik parçaları bulma gibi işlevlerden oluşan bir özel testle değerlendirilmiştir (n= 5).

Serum total, VLDL, HDL kolesterol, TG düzey-

lerine Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Biyokimya Laboratuvarlarında Roche/Hitachi 747 oto analizörleri ile bakılmış, FA düzeyi kantitatif olarak Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Metabolizma Ünitesi Laboratuvarlarında “High Performance Liquid Chromatography” (HPLC) yöntemi ile ölçülmüş, sözel ve edinsel yetenekleri ayırmak üzere çocuklar için geliştirilmiş Wechsler Zeka Ölçeği (WISC-R) Hacettepe Üniversitesi Çocuk Ruh Sağlığı Bölümü tarafından uygulanmış ve değerlendirilmiş (13, 14), antropometrik ölçümler National Centers for Health Statistics (NCHS)’ye göre kıyaslanmış (15), besin tüketimleri BeBIS 4 programında (16), istatistiksel değerlendirme SPSS 11.5 programında yapılmıştır (17). Değerlendirmede parametrik veriler için “İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi”, nonparametrik veriler için “Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi” kullanılmıştır.

BULGULAR

Araştırma kapsamına alınan çocukların çalışma öncesi ve çalışma süresince enerji ve bazı besin öğesi alımları Tablo 1’de gösterilmiştir. Çalışma sonrasında çocukların diyetle enerji (1642.4±126.9 kkal/gün), bitkisel protein (% 29.4±3.96), FA (394±63 mg/gün), toplam yağ (% 23.3±2.56), kolesterol (99.3±15.88 mg/gün), doymuş yağ asitleri (% 5.4±0.82), tekli doymamış yağ asitleri (% 9.5±0.95), araşidonik asit (% 0.03±0.01) ve α -linolenik asit (% 0.28±0.04) alımları çalışma öncesi değerlere göre (sırasıyla 1835.7±141.6 kkal/gün, % 35.2±6.70, 463±92 mg/gün, % 25.8±2.44, 106.0±14.01 mg/gün, % 6.1±0.91, % 12.6±1.95, % 0.05±0.01, % 0.39±0.19) istatistiksel açıdan önemli derecede daha az (enerji, bitkisel protein, tekli doymamış yağ asitleri, araşidonik asit, α -linolenik asit için $p<0.001$, FA, toplam yağ, doymuş yağ asitleri için $p<0.01$, kolesterol için $p<0.05$), toplam protein (% 8.0±0.88), çoklu doymamış yağ asitleri (% 7.4±1.56), linoleik asit (% 5.3±1.60), EPA (% 0.24±0.02) ve DHA (% 0.23±0.02) alımları, çalışma öncesindeki değerlere göre (sırasıyla % 7.4±0.77, % 5.5±1.53, % 3.9±1.36, % 0.08±0.01,

% 0.09±0.01) istatistiksel açıdan önemli derecede daha fazla (toplam protein, EPA ve DHA için $p<0.001$, çoklu doymamış yağ asitleri ve linoleik asit için $p<0.01$) bulunmuştur. Çalışma öncesinde bireylerin diyetlerindeki n-6/n-3 yağ asitleri oranı 4.9±0.92 iken, çalışma sonrasında balık yağı desteği ile bu oran 5.4± 1.66’ya yükselmiştir (Tablo 1). Çalışma sonrasında diyetle alınan tirozin miktarı (2294±1034 mg/gün) çalışma öncesinde alınan miktara göre daha fazla olmakla birlikte (2217±934 mg/gün) aralarındaki fark istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur (Tablo 1).

FKÜ’li çocukların çalışma sonrasında ölçülen vücut ağırlığı (22.7±3.6 kg), boy (117.9±7.4 cm) ve BKİ değerleri (16.3±1.5 kg/m²), çalışma öncesi ölçülen değerlere göre (sırasıyla 21.4±3.3 kg, 115.3±7.1 cm ve 16.1±1.5 kg/m²) istatistiksel olarak önemli derecede fazla (ağırlık ve boy için $p<0.001$, BKİ için $p<0.01$) bulunmuştur (Tablo 2). Çalışma öncesi ve sonrası ağırlık, boy ve BKİ değerlerinin yaşa ve cinsiyete göre NCHS ile kıyaslaması yapıldığında, çalışma öncesi ve sonrası yaşa göre ağırlıkları ve BKİ değerleri 5. persentilin altında olanların oranı (sırasıyla % 16.7 ve % 4.2) değişmezken, çalışma öncesi yaşa göre boy uzunlukları 5. persentilin altında olanların oranı % 41.7 iken (erkeklerde % 53.8, kızlarda % 27.3), çalışma sonrası bu oran % 29.2’ye (erkeklerde % 38.5, kızlarda % 18.2) düşmüştür.

Çocukların tümü değerlendirildiğinde, çalışma sonrasında ölçülen total kolesterol (121.7±23.8 mg/dL), LDL kolesterol (60.6±20.2 mg/dL) ve TG değerleri (91.9±39.6 mg/dL), çalışma öncesi ölçülen değerlere göre (sırasıyla 128.5±26.3 mg/dL, 68.9±22.1 mg/dL ve 98.0±45.9 mg/dL) daha düşük, HDL kolesterol değerleri (45.3±8.1 mg/dl) ise çalışma öncesi ölçülen değerlere göre (40.3±9.8 mg/dl) daha yüksek bulunmuştur (total kolesterol, LDL kolesterol için $p<0.001$, HDL kolesterol için $p<0.01$ ve TG için $p<0.05$). VLDL kolesterol değerleri arasında ise istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır (Tablo 3).

Çalışma sonrasında ölçülen WISC-R sonuçlarına göre, sözel puanları (103.6±17.2), performans (97.2±18.1) ve toplam puanları (101.6±19.0),

Tablo 1: Çocukların çalışma öncesi ve süresince enerji ve besin öğesi alımının ortalaması (\bar{X}), standart sapma (Sd), en az ve en fazla değerleri.

Enerji ve Besin Öğeleri	Çalışma Öncesi				Çalışma Süresi				p
	$\bar{X} \pm Sd$	Ortanca	En az	En fazla	$\bar{X} \pm Sd$	Ortanca	En az	En fazla	
Enerji (kcal/gün)	1835.7±141.6	1875.0	1605.4	2046.9	1642.4±126.9	1684.7	1391.4	1833.3	0.000*
Toplam protein (enerji %'si)	7.4±0.77	7.5	5.1	9.0	8.0±0.88	8.1	5.3	9.3	0.000*
Bitkisel protein (toplam protein %'si)	35.2±6.70	35.9	23.3	47.6	29.4±3.96	29.6	22.8	35.8	0.000*
Fenilalanin (mg/gün)	463±92	450	300	600	394±63	400	300	500	0.001*
Tirozin (mg/gün)	2217±934	1850	1100	4300	2294±1034	1825	1200	4400	0.150
Toplam yağ (enerji yüzdesi)	25.8±2.44	26.0	20.9	30.5	23.3±2.56	23.1	19.4	29.4	0.001*
Kolesterol (mg/gün)	106.0±14.01	109.2	75.3	133.0	99.3±15.88	105.2	62.2	122.1	0.010†
Doymuş (enerji %'si)	6.1±0.91	6.1	4.1	8.1	5.4±0.82	5.2	4.5	7.2	0.002*
Tekli doymamış (enerji %'si)	12.6±1.95	12.7	8.9	16.3	9.5±0.95	9.4	7.8	11.1	0.000*
Çoklu doymamış (enerji %'si)	5.5±1.53	5.0	3.6	9.6	7.4±1.56	7.2	4.6	10.9	0.003*
Linoleik asit (enerji %'si)	3.9±1.36	3.4	2.3	7.5	5.3±1.60	5.5	2.4	8.7	0.007*
Araşidonik asit (enerji %'si)	0.05±0.01	0.05	0.00	0.06	0.03±0.01	0.03	0.02	0.04	0.000*
α -Linolenik asit (enerji %'si)	0.39±0.19	0.34	0.27	0.89	0.28±0.04	0.28	0.21	0.36	0.000*
Eikosapentaenoik asit (enerji %'si)	0.08±0.01	0.08	0.06	0.10	0.24±0.02	0.23	0.20	0.29	0.000*
Dokozahexaenoik asit (enerji %'si)	0.09±0.01	0.09	0.06	0.11	0.23±0.02	0.22	0.19	0.27	0.000*
n-6/n-3	4.9±0.92	4.7	3.2	7.3	5.4±1.66	5.1	2.5	8.3	0.163

Farklı harfler gruplar arasındaki farkın önemli olduğunu göstermektedir.

* $p < 0.001$

† $p < 0.01$

‡ $p < 0.05$

Tablo 2: FKÜ'li çocukların çalışma öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerinin ortalama (\bar{X}), standart sapma (Sd), en az ve en fazla değerleri .

Antropometrik Ölçümler	Çalışma Öncesi			Çalışma Sonrası			P		
	$\bar{X} \pm Sd$	Ortanca	En az	En fazla	$\bar{X} \pm Sd$	Ortanca		En az	En fazla
ERKEK (n= 13)									
Ağırlık (kg)	21.6±3.9 ^a	22.0	14.3	27.5	23.0±4.2 ^b	23.5	15.0	28.5	0.000*
Boy (cm)	114.3±7.6 ^a	114.0	96.0	124.0	116.8±8.0 ^b	117.5	97.5	127.0	0.000*
BKI (kg/m ²)	16.4±1.6 ^a	16.7	13.3	18.6	16.7±1.6 ^b	16.9	13.9	19.9	0.044 [†]
KIZ (n= 11)									
Ağırlık (kg)	21.1±2.5 ^a	21.0	16.0	25.5	22.4±2.9 ^b	22.5	16.8	27.5	0.000*
Boy (cm)	116.3±6.5 ^a	116.0	105.0	125.0	119.1±6.8 ^b	119.0	108.0	129.0	0.000*
BKI (kg/m ²)	15.6±1.2	15.3	14.2	17.7	15.8±1.1	15.9	14.1	17.6	0.141
TOPLAM (n= 24)									
Ağırlık (kg)	21.4±3.3 ^a	21.5	14.3	27.5	22.7±3.6 ^b	22.9	15.0	28.5	0.000*
Boy (cm)	115.3±7.1 ^a	115.5	96.0	125.0	117.9±7.4 ^b	119.0	97.5	129.0	0.000*
BKI (kg/m ²)	16.1±1.5 ^a	16.4	13.3	18.6	16.3±1.5 ^b	16.6	13.9	19.9	0.011 [*]

Farklı harfler gruplar arasındaki farkın önemli olduğunu göstermektedir.

* p<0.001

† p<0.01

‡ p<0.05

Tablo 3: FKÜ'li çocukların çalışma öncesi ve sonrası kan lipidlerinin ortalama (\bar{X}), standart sapma (Sd), en az ve en fazla değerleri.

Kan Lipitleri	Çalışma Öncesi				Çalışma Sonrası				P
	$\bar{X} \pm Sd$	Ortanca	En az	En fazla	$\bar{X} \pm Sd$	Ortanca	En az	En fazla	
ERKEK (n= 13)									
Total kolesterol (mg/dl)	125.0±27.5 ^a	117.0	84.0	184.0	117.8±25.6 ^b	112.0	84.0	175.0	0.001 [*]
LDL kolesterol (mg/dl)	66.6±21.3 ^a	69.4	31.8	115.0	60.4±21.0 ^b	64.0	30.0	110.0	0.001 [*]
HDL kolesterol (mg/dl)	39.0±9.2 ^a	34.0	29.0	59.0	45.1±7.8 ^b	43.0	34.0	62.0	0.007 [*]
VLDL kolesterol (mg/dl)	19.6±8.8 ^a	17.0	10.6	43.2	16.7±6.7 ^b	15.0	9.4	30.2	0.006 [*]
Trigliserit (mg/dl)	98.0±44.1 ^a	86.0	53.0	216.0	85.0±30.6 ^b	78.0	47.0	151.0	0.019 [†]
KIZ (n= 11)									
Total kolesterol (mg/dl)	132.6±25.6	122.0	102.0	172.0	126.2±21.8	126.0	98.0	170.0	0.068
LDL kolesterol (mg/dl)	71.8±23.9 ^a	72.4	39.0	103.0	60.8±20.3 ^b	62.2	34.0	89.8	0.004 [*]
HDL kolesterol (mg/dl)	41.9±10.8	39.0	30.0	63.0	45.5±8.7	42.0	35.0	64.0	0.188
VLDL kolesterol (mg/dl)	19.5±10.1	17.0	8.0	39.0	20.7±11.9	17.0	9.2	49.8	0.460
Trigliserit (mg/dl)	98.0±50.2	85.0	41.0	195.0	100.2±48.3	88.0	46.0	206.0	0.748
TOPLAM (n= 24)									
Total kolesterol (mg/dl)	128.5±26.3 ^a	121.5	84.0	184.0	121.7±23.8 ^b	119.5	84.0	175.0	0.000 [*]
LDL kolesterol (mg/dl)	68.9±22.1 ^a	70.1	31.8	115.0	60.6±20.2 ^b	63.1	30.0	110.4	0.000 [*]
HDL kolesterol (mg/dl)	40.3±9.8 ^a	36.5	29.0	63.0	45.3±8.1 ^b	42.5	34.0	64.0	0.006 [*]
VLDL kolesterol (mg/dl)	19.6±9.2	17.0	8.0	43.2	18.5±9.4	16.2	9.2	49.8	0.299
Trigliserit (mg/dl)	98.0±45.9 ^a	85.5	41.0	216.0	91.9±39.6 ^b	83.0	46.0	206.0	0.032 [†]

Farklı harfler gruplar arasındaki farkın önemli olduğunu göstermektedir.

^{*} p<0.001

[^] p<0.01

[†] p<0.05

Tablo 4: Çocukların çalışma öncesi ve sonrası zeka bölümü puanlarının ortalama (\bar{X}), standart sapma (Sd), en az ve en fazla değerleri (n=5).

Zeka Bölümü	Çalışma Öncesi				Çalışma Sonrası				P
	$\bar{X} \pm Sd$	Ortanca	En az	En fazla	$\bar{X} \pm Sd$	Ortanca	En az	En fazla	
ERKEK (n= 3)									
Sözel puan	106.3±11.9	110	93	116	112.00±17.0	112	95	129	0.262
Performans puanı	102.0±19.1	92	90	124	106.67±12.2	104	96	120	0.465
Toplam Puan	105.0±15.7*	102	91	122	112.00±14.1 ^b	110	99	127	0.020 [†]
KIZ (n= 2)									
Sözel puan	82.0±21.2	82	67	97	91.00±8.5	91	85	97	0.500
Performans puanı	86.0±11.3	86	78	94	83.00±18.4	83	70	96	0.656
Toplam Puan	82.5±17.7	82.5	70	95	86.00±15.6	86	75	97	0.258
TOPLAM (n= 5)									
Sözel puan	96.6±19.0	97	67	116	103.6±17.2	97	85	129	0.122
Performans puanı	95.6±17.1	92	78	124	97.2±18.1	96	70	120	0.693
Toplam Puan	96.0±18.8*	95	70	122	101.6±19.0 ^b	99	75	127	0.008 [*]

Farklı yaş grupları arasındaki farkın önemli olduğunu göstermektedir.

* $p < 0.001$ † $p < 0.01$ ‡ $p < 0.05$

Tablo 5: FKÜ'li çocukların bilişsel gelişimlerinin değerlendirilmesi (n= 24).

Özellik	S	%
Okul Başarısında Farklılık		
<i>Aynı</i>	15	62.5
<i>Belirgin bir artış oldu</i>	9	37.5
Konuşmada Farklılık	17	70.8
<i>Sözcük hazinesinin artışı</i>	3	12.5
<i>Kendini daha rahat ifade etme</i>	4	16.7
<i>Fark yok</i>		
Zihinsel Faaliyetlerde Değişim		
<i>Hatırlama</i>	7	29.1
<i>Anlama</i>	3	12.5
<i>Tekrar</i>	9	37.5
<i>Tanıma</i>	5	20.9
Sosyal İlişkilerde Değişim		
<i>İletişimde rahatlık</i>	12	50.0
<i>Oyun ve oyuncak tanıma</i>	8	33.3
<i>İsteklerini daha net ifade etme</i>	4	16.7

çalışma öncesi ölçülen değerlere göre (sırasıyla 96.6±19.0, 95.6±17.1 ve 96.0±18.8) daha yüksek olmakla birlikte, sadece toplam puanlar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p<0.05$) bulunmuştur (Tablo 4).

Çocukların bilişsel gelişimlerinin annelerden alınan bilgilere göre değerlendirilmesi Tablo 5'de gösterilmiştir. Çocukların % 37.5'inin okul başarısında belirgin bir artış, % 70.8'inin konuşmasında olumlu yönde bir gelişme, % 12.5'inin sözcük hazinesinde artış saptanmış, % 16.7'sinin ise kendini daha rahat ifade edebildikleri belirtilmiştir. Çocukların zihinsel faaliyetlerindeki gelişmenin değerlendirme parametrelerine bakıldığında, % 29.1'inde hatırlama, % 12.5'inde anlama, % 37.5'inde tekrar ve % 20.9'unda tanıma yeteneklerinin arttığı saptanmıştır. Çocukların sosyal ilişkilerindeki gelişim parametrelerine bakıldığında, % 50'sinin çalışma öncesine göre daha rahat iletişim kurdukları, % 33.3'ünün oyun ve oyuncak tanıma ve ayırt etme yeteneklerinde artış olduğu ve % 16.7'sinin ise çalışma öncesine göre isteklerini daha net ifade edebildikleri saptanmıştır (Tablo 5).

TARTIŞMA

Bu çalışmada tüm bireylerin diyetle enerji alımları çalışma süresince (% 94.8±6.19) ve çalışma öncesinde (% 106.0±7.02) Recommended Dietary Allowances (RDA)'ya göre normal bulunmuştur (18). Sanjurjo ve ark. (19), FKU'li hastaların enerji alımlarının sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Yapılan bir çalışmada, FA'den kısıtlı diyet ile tedavi edilen FKU'li hastaların enerji alımlarının aynı yaştaki kontrol grubuna göre % 16 daha düşük olduğu bulunmuştur (20).

Diyetle yetersiz FA ve protein alımının ağırlık kaybı, aminoasidüri, plazma FA düzeyinde artma, malnütrisyon, anoreksia, atoni ve büyümede duraklamaya neden olduğu bildirilmektedir (21). FKU'li hastaların diyetlerinde hayvansal kaynaklı besinlerin yer almaması nedeniyle biyoyararlılığı yüksek aminoasit karışımlarının kullanılması önerilmektedir. Bu çalışmada FKU'li çocukların günlük protein alımlarının çalışma öncesi 33.77±3.52 g/gün ve çalışma süresince 32.74±3.15 g/gün olduğu bulunmuştur. Bu yaş grubundaki FKU'li çocukların protein gereksin-

melerinin 1.5-2 g/kg/gün düzeyinde olduğu düşünülürse, çocukların çalışma öncesinde ve çalışma süresince protein alımlarının, gereksinmeyi (en az 32.1±4.99 g/gün – en fazla 42.8±6.65 g/gün) karşıladığı saptanmıştır.

Çalışma süresince diyetle alınan FA miktarı (17.5±3 mg/kg/gün veya 394±63 mg/gün), çalışma öncesine göre (21.9±4.4 mg/kg/gün veya 463±92 mg/gün) istatistiksel açıdan önemli derecede daha az bulunmuştur (p<0.001). Yaş grubu 6-8 yıl olan FKÜ'lilerin FA gereksinmelerinin 15-25 mg/kg/gün düzeyinde olduğu düşünüldüğünde (1), hastaların hem çalışma öncesi hem de çalışma süresince diyetle FA alımlarının normal olduğu belirlenmiştir. Ayrıca çalışma süresince diyetle alınan FA düzeyinin hastaların besin tüketim kayıtları ile daha sıkı bir şekilde izlenmesine bağlı olarak azaldığı düşünülmektedir.

Plazma tirozin miktarı diyetle alınan tirozin miktarına bağlıdır. FKÜ'li çocuklarda FA'in tirozine dönüşmemesi sonucunda tirozin gereksinmesi aynı yaş ve cinsiyetteki FKÜ'li bireyler için önerilen FA miktarına göre en az 5 kat daha fazladır. Okul çağı çocuklar için tirozin gereksinmesi 115-200 mg/kg/gün olarak verilmektedir (21, 22). Bu çalışmada diyetle alınan tirozin miktarı çalışma öncesi 107±55.6 mg/kg/gün (2217±934 mg/gün) ve çalışma sonrası 104±54.0 mg/kg/gün (2294±1034 mg/gün)'dür. Hem çalışma öncesi hem de çalışma süresince alınan tirozin miktarları önerilen düzeylerde dir.

FKÜ'li bireylerin yağ gereksinmeleri sağlıklı bireylerden farklı değildir. Yapılan çalışmalarda enerjinin yağdan gelen oranının İtalya'da yaşayan FKÜ'li hastalarda % 24±8, İspanya'da yaşayan FKÜ'li hastalarda % 42±6, İskoçya'da yaşayan FKÜ'li hastalarda % 29±8 ve İngiltere'de yaşayan FKÜ'li hastalarda % 27.4±6.3 olduğu bulunmuştur (6, 8, 23). Bu çalışmada FKÜ'li çocuklarda günlük enerjinin % 23.3±2.56'sı yağdan, % 5.4±0.82'si ise doymuş yağ asitlerinden gelmektedir (Tablo 1). Enerjinin yağdan ve doymuş yağ asitlerinden gelen oranının sağlıklı çocuklara göre düşük olmasının nedenlerinin, hayvansal kaynaklı besinlerin tüketmemesi ve bir miktar FA içeren margarin ve tereyağın tüketime

sınırlı oranda izin verilmesi (5-20 g/gün düzeyinde) olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada balık yağı desteği alan FKÜ'li hastaların plazma ve eritrositlerdeki yağ asitleri miktarı analiz edilememiştir. Ancak FKÜ'li bireylerin çalışma öncesinde ve çalışma süresince diyetle aldıkları yağ asitleri alımları değerlendirilmiştir.

Linoleik asit (C18:2, n-6) alımının (enerji yüzdesi) bebekler için % 2.7-3.0, doku çoğalması, membran bileşimi ve eikozanoid oluşumu için % 1-4.5 arasında olması gerekmektedir (9, 11). FKÜ'li hastalarda yapılan çalışmalarda, linoleik asit alımlarının (enerji yüzdesi) İtalyan hastalarda % 6.6±1.9, İspanyol hastalarda % 3.9±0.9, İskoç hastalarda % 2.3±2.4 ve İngiliz hastalarda % 4.3±0.6 olduğu bulunmuştur. Linoleik asit alımı için (enerji yüzdesi) İngiltere (1991) önerileri % 1 ve Avrupa Birliği (1993) önerileri % 2'dir (23, 24). Bu çalışmada çocukların linoleik asit alımları (enerji yüzdesi) çalışma öncesi % 3.9±1.36 ve çalışma süresince % 5.3±1.60 olarak bulunmuştur. Veriler diğer ülkelerdeki FKÜ'li çocukların linoleik asit alımlarına benzer, ancak önerilen değerlere göre yüksektir. FKÜ'li çocukların linoleik asit alımlarının önerilene göre yüksek olması, bu çocukların bitkisel sıvı yağ (mısırözü, ayçiçeği yağı) tüketimlerinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Çocuklarda α-linolenik asit (C18:3, n-3) gereksinmesini tanımlayan çalışma bulunmamaktadır. Bazı araştırmacılar α-linolenik asit gereksinmesinin, bebeklerin beyin gelişiminin sağlanması için % 0.7 (enerji yüzdesi) olması gerektiğini, çocuklar için gereksinmenin ise daha az olabileceğini belirtmişlerdir. α-linolenik asit gereksinmesi İngiltere (1991) önerilerine göre % 0.2 ve Avrupa Birliği (1993) önerilerine göre % 0.5'tir. İtalya'da ve İspanya'da yapılan çalışmalarda FKÜ'li hastaların α-linolenik asit alımları ile ilgili bir veri bulunmamakla birlikte, İskoç FKÜ'li hastaların α-linolenik asit alımlarının (enerji yüzdesi) % 0.2, İngiliz hastaların ise % 0.4±0.14 olduğu bulunmuştur (23, 24). Bu çalışma süresince FKÜ'li çocukların α-linolenik asit alımlarının % 0.28±0.04 olduğu belirlenmiştir.

Bu verilere göre FKÜ'li çocukların α -linolenik asit miktarı İngiltere (1991) önerileri (% 0.2) düzeyindedir.

FKÜ'li veya hiperfenilalaninemili çocuklarda hayvansal kaynaklı besinlerin tüketiminin sınırlı veya hiç olmaması sonucunda plazma ve eritrosit DHA ve toplam n-3 grubu yağ asitleri düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre düşük, membran lipidlerindeki araşidonik asit (AA) düzeyinin ise öncü maddesi linoleik asit alımının yüksek olmasından dolayı, normal veya yüksek olduğu bildirilmiştir (25). Zincir uzama ve desaturasyon tepkimeleri ile DHA'nın sentezlendiği α -linolenik asit alımı FKÜ'li çocuklarda yetersizdir. Bu dönüşümün etkin olabilmesi için linoleik asit alımının da dengeli olması gerekmektedir. Bu dengenin bozulması halinde aynı desaturaz enzimleri linoleik asitten AA oluşumu için yarışa girebilmektedir (23). Ayrıca FA ve metabolitlerinin DHA ve AA'in endojen sentezi üzerine baskılayıcı etkileri bulunmaktadır (26).

Agostoni ve ark. (27), yaptıkları çalışmada FKÜ'li hastaların AA alımlarının sağlıklı kişilere göre daha yüksek, plazma DHA düzeylerinin ise sağlıklı kişilere göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Moseley K ve ark (26) plazma ve eritrosit DHA ve AA düzeyleri düşük bireylere, DHA desteği yapılmasının gerekliliğini göstermişlerdir. Pöge ve ark (28) göre FKÜ'li bireylere AA desteği yapılmasına gerek olmadığı, daha fazla düzeyde AA alınmasının membran fosfolipidlerinde AA birikimine ve n-3 grubu uzun zincirli yağ asitlerinin metabolizması üzerine antagonistik etkiye neden olabileceğini bulmuşlardır. Van Gool JAWC ve ark (29) FKÜ'li hastaların sağlıklı kişilere göre toplam yağ, α -linolenik asit, uzun zincirli polisakkaritler ve doymuş yağ asitleri alımının daha düşük, linoleik asit alımlarının ise daha yüksek olduğunu, FKÜ'li bireylerin plazma ve eritrositlerindeki toplam ve uzun zincirli n-6 grubu yağ asitleri düzeyinin yüksek, toplam ve uzun zincirli n-3 grubu yağ asitleri düzeyinin düşük olduğunu saptamışlardır (30). Bu çalışma süresince FKÜ'li çocukların AA alımının (enerji yüzdesi) % 0.03±0.01 olduğu bulunmuştur. Çalışma öncesinde EPA alımı (enerji yüzdesi) % 0.08±0.01 ve DHA alımı %

0.09±0.01 iken, balık yağı desteği yapıldıktan sonra bu oran EPA için % 0.24±0.02'e (p<0.001), DHA için % 0.23±0.02'e (p<0.001) yükselmiştir. Yetişkinler için EPA alımının (enerji yüzdesi) ≤ % 0.04 ve DHA alımının (enerji yüzdesi) ≤ % 0.04 olması önerilmektedir (31). α -linolenik asitten EPA ve DHA dönüşümü olmakla beraber, bu dönüşüm enzim aktivitesindeki yetersizlikler nedeniyle, özellikle çocuklarda ve yaşlılarda yeterli olmamakta ve bu nedenden dolayı da günlük diyetle mutlaka 500-900 mg/gün düzeyinde EPA+DHA bulunması gerekmektedir (7). Çalışma öncesi diyetle EPA+DHA alımı önerilen düzeyin altında (361.4±28.6 mg/gün) iken, bu oran balık yağı desteği ile önerilen düzeye (833.9±35.2 mg/gün) yükselmiştir (p<0.001). Ayrıca n-6 grubu yağ asitlerinin n-3 grubu yağ asitlerine olan oranı önem taşımaktadır. İlk insanların beslenmelerinde n-6/n-3 oranının 1/1 olduğu düşünülürken, günümüzde linoleik asit açısından zengin bitkisel yağların alımındaki artışa bağlı olarak bu oran 10/1'e kadar çıkmaktadır (30). Bu çalışmada n-6/n-3 oranı çalışma öncesi 4.9±0.92 iken, çalışma sonrası bu oran balık yağı kullanımı ile 5.4±1.66 olarak hesaplanmıştır (p>0.05). Balık yağı desteği ile n-6/n-3 oranının normal düzeyde olması sağlanmıştır.

Diyetle yağ alımı düşük olan FKÜ'li hastalarda boy uzamasında azalma olduğu bildirilmiştir. FKÜ'lilerin FA'den kısıtlı, iyi düzenlenmiş bir diyet tedavisi ile vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresinin yaşlılarına veya diyet tedavisi almayan FKÜ'li hastalara benzer olmakta veya geri kalabilmektedir (8). Bu çalışmada FKÜ'li çocuklara diyete ek olarak balık yağı verilmesi ile çalışma sonrasında ölçülen ağırlık (22.7±3.6 kg), boy uzunluğu (117.9±7.4 cm) ve BKI değerleri (16.3±1.5 kg/m²), çalışma öncesi ölçülen değerlere göre (sırasıyla 21.4±3.3 kg, (115.3±7.1 cm ve 16.1±1.5 kg/m²) istatistiksel olarak önemli derecede fazla bulunmuştur (ağırlık ve boy için p<0.001, BKI için p<0.01). Çocukların büyüme gelişme süreci içerisinde oldukları düşünüldüğünde, bu artışın balık yağı uygulamasına bağlı olup olmadığı kesin değildir. Ancak balık yağı uygulaması ile kronik malnütrisyonun göstergesi olan yaşa göre boy uzunlukları 5. persentilin altında olanların oranı çalışma öncesi % 41.7

iken (erkeklerde % 53.8, kızlarda % 27.3), çalışma sonrası bu oran % 29.2'ye (erkeklerde % 38.5, kızlarda % 18.2) düşmüştür. Bu değerlendirme de balık yağı desteği ile normal boy uzunluğuna sahip çocukların oranının arttığını göstermektedir. Ancak çalışmanın kontrol grubu alınarak veya plasebo kontrollü olarak yapılması balık yağı desteğinin antropometrik ölçümler üzerine olan etkisini daha doğru bir şekilde gösterecektir.

FKÜ'li hastaların protein ve yağ alımlarının az, karbonhidrat alımlarının ise fazla olduğu, buna bağlı olarak birçok çalışmada FKÜ'li hastaların plazma total, HDL ve VLDL kolesterol düzeylerinin düşük, TG düzeylerinin ise yüksek olduğu bulunmuştur (32, 33). Bu çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmış, FKÜ'li çocuklardan çalışma öncesinde alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük protein ve yağ alımlarının düşük, karbonhidrat alımlarının ise yüksek olduğu, karbonhidrat alımlarının yüksek olmasına bağlı olarak ta çalışma öncesi alınan kan örneklerinde ölçülen TG düzeylerinin 4 hastada 200 mg/dL'nin üzerinde olduğu saptanmıştır. Çocukların çalışma sonrasında ölçülen total kolesterol (121.7±23.8 mg/dL), LDL kolesterol (60.6±20.2 mg/dL) ve TG değerleri (91.9±39.6 mg/dL), çalışma öncesi ölçülen değerlere göre (sırasıyla 128.5±26.3 mg/dL, 68.9±22.1 mg/dL ve 98.0±45.9 mg/dL) daha düşük, HDL kolesterol değerleri (45.3±8.1 mg/dL) ise çalışma öncesi ölçülen değerlere (40.3±9.8 mg/dL) göre daha yüksek bulunmuştur (total kolesterol, LDL kolesterol için $p<0.001$, HDL kolesterol için $p<0.01$ ve TG için $p<0.05$). Her ne kadar diyetle toplam ve doymuş yağ tüketimi sınırlı olan FKÜ'li hastalar koroner kalp hastalıkları açısından risk altında olmasalar da, çalışma sonrası total, LDL kolesterol ve TG düzeylerindeki azalma ve HDL kolesterol düzeyindeki artmanın olumlu bir sonuç olduğu düşünülmektedir.

Okul öncesi ve okul döneminde tedaviye erken başlanması ve diyet tedavisine sıkı bir şekilde uyulması normal IQ gelişimi için önemlidir. Erken tedavi edilen ve FA düzeyi 400 µmol/L (6.67 mg/dL) altındaki hastaların yaklaşık olarak normal IQ skorlarına sahip olduğu bildirilmiştir (34). Zeka bölümü puanlarında çocukluk yılların-

da yaşa bağlı olarak oldukça büyük değişiklikler gözlenebilir (13, 14). Bu çalışmada ilk ve son test uygulanan çocukların sözel puanlarında 10-15 puanlık (genel bilgi, yargılama, aritmetik, benzerlik, sözcük dağarcığı puanları) bir artış olduğu görülmüş ($p>0.05$), performans testinden (resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle desen, parça birleştirme, şifre) alınan puanlardaki artışlar istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Sadece toplam WISC-R puanları arasındaki artış istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$). Test alma tutumları, güdülenme eksikliği, küçük bir rahatsızlık ya da test uygulayan kişinin tepkileri test puanları üzerinde belirleyici olabilmektedir. Bu araştırmada test uygulanacak çocukların test odasına alınmadan önce uzun bir süre beklemeleri, teste karşı motivasyonlarını veya performanslarını etkilemiş olabilir. Ayrıca bu çalışmada 6 ay boyunca balık yağı desteği verilmesinden sonra çocukların % 37.5'inin okul başarısında, % 70.8'inin sözcük hazinesinde, % 29.1'inin hatırlamasında, % 37.5'unun tekrarda, % 20.9'un tanımada ve % 12.5'inin ise anlamalarında artış olduğu bulunmuştur. Özellikle çocukların % 50'sinin daha rahat iletişim kurduğu ve daha güvenli davrandıkları saptanmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

FKÜ'li çocukların diyetlerine ek olarak verilen EPA ve DHA'nın antropometrik ölçümler, kan lipid profili ve bilişsel değişiklikler üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bu araştırmanın sonuçlarına göre hayvansal kaynaklı besinlerin sınırlı olduğu veya hiç olmadığı, ağırlıklı olarak sebze ve meyvelerin kullanıldığı FKÜ'li bireylerin diyetlerinde, uzun zincirli doymamış yağ asitleri alımının yetersiz olduğu, FKÜ'lilerde bu yağ asitlerinin dışarıdan ek olarak verilmesinin antropometrik ölçümler, kan lipidleri, öğrenme güçlükleri ve davranış bozukluklarının düzelmesine katkıda bulunabileceği söylenebilir. Ancak FKÜ'li çocuklarda bu yağ asitleri alımının antropometrik ölçümler, kan lipidleri ve yağ asitleri, sözel ve performans puanları ile görme işlevleri üzerine etkilerini daha iyi belirleyebilmek için kontrol gruplu, plasebo destekli çalışmaların yapılmasına ve kişi sayısının artırılmasına gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Köksal G, Gökmen H. Protein metabolizması hastalıkları. Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi, Hatipoğlu Yayınevi, Ankara, 2000: 365.
2. Charles RS, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill Inc, New York, 2001: 1667.
3. Özalp İ. Yenidoğanda fenilketonüri ve hiperfenilalaninemielerin taranması. Katkı Pediatri 2000; 21(2): 175 - 184.
4. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 1, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2002.
5. Tokatlı A. Metabolik hastalıklarda beslenme. Katkı Pediatri, 1996; 17 (2):
6. Przyrembel H. Nutrition, physical growth and bone density in treated PKU. Eur J Pediatr 2000; 159 (Suppl): 129-135.
7. Besler HT, Coşkun T. Uzun zincirli yağ asitlerinin kimyasal özellikleri ve sağlıklı olan etkileşimi. Katkı Pediatri Dergisi 2006; 28 (1): 5-20.
8. Juan P, Virginia A. Impaired arachidonic and docosahexaenoic acid synthesis by phenylalanine metabolites as etiological factors in the neuropathology of PKU. Molecular Genetics and Metabolism 2001; 72: 185-198.
9. Moseley K. Fatty acids status of metabolic patients: To supplement or not to supplement ? PKU News Children's Hospital. 2004; 16 (1): 3-4.
10. Vlaardingerbroek H, Hornstra G, Koning TJ, Smeitink JAM, Bakker HD, Klerk HBC, Rubio-Gozalbo ME. Essential PUFAs in plasma and erythrocytes of children with inborn errors of amino acid metabolism. Molecular Genetics and Metabolism 2006; 88: 159-165.
11. Agostoni C. Plasma long-chain polyunsaturated fatty acids and neurodevelopment through the first 12 months of life in phenylketonuria. Developmental Medicine Child Neurology 2003; 45: 257-261.
12. Robert O. Comments on diet and compliance in phenylketonuria. Eur J Pediatr 2000; 159: 142-144.
13. Gander M, Gardiner H. Çocuk ve Ergen Gelişimi. İmge Kitabevi, Ankara, 1998.
14. Santrack WJ. Intelligence. Life-Span Development, Brown-Benchmark Publishers. USA. 1997: 300.
15. Pekcan G. Malnütrisyon: Hastaların antropometrik yönden değerlendirilmesi ve izlenmesi, Başoğlu S, Karaağaoğlu N, Erbaş N, Ünlü A. (eds), Enteral Parenteral Beslenme, Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını: 8, Çağın Basın, Ankara, 1995: 17.
16. Bebis (Beslenme Bilgi Sistemi, Nutrition Data Base Software İstanbul, 2004. Data base: The German Food Code and Nutrient Data Base (BLS II.3, 1999) with additions from USDA-sr and other sources.
17. SPSS for Windows, Release 11,5 September 2002.
18. Dietary Reference. Applications in Dietary Assessment, National Academy Press, Washington D.C. 2001.
19. Acosta P, Yanicelli S. Intake and blood levels of fatty acids in treated patients with PKU. Journal of Pediatrics Gastroenterology and Nutrition. 2001; 33: 253- 259.
20. Gopper SS, Gopper DM. Plasma amino acids response to ingestion of L-amino acids and whole protein. J Pediatric Gast Nutr 1993; 16: 143-150.
21. Acosta PB. The Ross Metabolic Formula System Nutrition Support Protocols. Columbus, Ohio, Ross Laboratories, 1997: 1.
22. Bross R, Ball RO, Clarke JTR, Pencharz PB. Tyrosine requirements in children with classical PKU determined by indicator amino acid oxidation. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000; 278: E195-E201.
23. Rose HJ, White F, MacDonald A et al. Fat intakes of children with PKU on low phenylalanine diets. J Hum Nutr Diet 2005; 18: 395-400.
24. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, Eisas LJI, Kennedy, MJ, Bernstein L, Rohr F, Trahms C, Koch R, Breck J. Intake and blood levels of fatty acids in treated patients with phenylketonuria. JPGN 2001; 33: 253-259.
25. Agostoni C, Scaglioni S, Bonvissuto M, Bruzzese MG, Giovannini M, Riva E. Biochemical effects of supplemented LCPUFAs in hyperphenylalaninemia. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 2001; 64 (2): 111-115.
26. Moseley K, Koch R, Moser AB. Lipid status and long-chain PUFA concentrations in adults and adolescents with phenylketonuria on phenylalanine-restricted diet. J Inherit Metab Dis 2002; 25: 56-64.
27. Agostoni C, Marangoni F, Riva E, Giavonni M. Plasma arachidonic acid and serum thromboxane B2 concentrations in phenylketonuric children negatively correlate with dietary compliance. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1997; 56 (3): 219-222.
28. Pöge AP, Baumann K, Müller E, Leichsenring M, Schmidt H, Bremer HJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocyte membrane lipids of children with phenylketonuria after controlled linoleic acid intake. J Inher Metab Dis 1998; 21: 373-381.
29. Van Gool JAWC, Van Houwelingen AC, Hornstra G. The essential fatty acid status in phenylketonuria patients under treatment. J.Nutr Biochem 2000; 11:543-547.
30. Butriss J. n-3 fatty acids and health. The British Nutrition Foundation Briefing Paper July. London, 1999.
31. Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi, T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Şubat 2006: 47.
32. Sanjurjo P, Ruiz J. Inborn errors of metabolism with a protein-restricted diet: Effect on polyunsaturated fatty acids. J Inher Metab Dis 1997; 20: 783-789.
33. Maseley K, Koch R. Lipid status and long-chain PUFA concentrations in adult and adolescent with PKU on phenylalanine-restricted diet. J Inherit Metab Dis 1998; 21: 373-381.
34. Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. Eur J Pediatr 2000; 159 (Suppl 2): 74-79.