

# 43. B Ö L Ü M

## Tıbbi Uygulama Hatasıyla Sonuçlanan Fenilketonüri Vakası

Hızır ASLIYÜKSEK<sup>1,2</sup>  
Filiz Ekim ÇEVİK<sup>2</sup>  
Nihan Hande AKÇAKAYA<sup>3</sup>

### Giriş

Fenilketonüri (FKÜ) vücutta fenilalanin birikmesine neden olan amino asit metabolizmasının en yaygın otozomal resesif kalıtsal bozukluklarından birisidir. Fenilalanin hidroksilaz genindeki ("Phenylalanine hydroxylase" -*PAH*-) mutasyonlara bağlı fenilalaninin tirozine hidroksilasyonunu sağlayan fenilalanin hidroksilaz (FAH) enzim aktivitesinin düşmesine bağlı ortaya çıkar (Mayo Clinic, 2021). FAH enzim aktivitesinin kaybı, kanda fenilalanin konsantrasyon artışına ve toksik beyin hasarına yol açar (Blau & Van Spronsen, 2014). Tedavi edilmeyen FKÜ, ekzematöz döküntü, otizm, nöbetler ve motor fonksiyon bozukluklarını içerebilen bir dizi ek semptomun eşlik ettiği ilerleyici zihinsel bozulma ile ilişkilidir. Gelişimsel sorunlar, anormal davranış ve psikiyatrik belirtiler genellikle çocuk büyüdükçe belirginleşir (Blau, 2010). 1960'lara kadar FKÜ ile doğan çocukların çoğu ciddi şekilde zihinsel engelli hale geldiği ve çoğu zaman ömürlerini kurumsal bakım evlerinde geçirdikleri bilinmektedir.

FKÜ erken tespiti ve modern yönetiminin temelleri üç önemli bulgu ile atılmıştır. İlk olarak 1930'lerde Asbjørn Følling, nöro-psikolojik eksikliklerin altında yatan neden olarak kandaki yüksek fenilalanin düzeylerini (hiperfenilalaninemi) tanımlamıştır. İkinci olarak 1950'lerde Horst Bickel, FKÜ'yi tedavi etmek için düşük fenilalanin diyetini uygulamaya koymuştur ve son olarak 1960'larda Robert Guthrie hiperfenilalaninemi için kitle taraması için uygun bir tanı testi (Guthrie testi) tanıtmıştır (Blau, 2010).

FKÜ şiddetinin sınıflandırılması *PAH* genindeki mutasyonların tipine, tedavi öncesi kan fenilalanin konsantrasyonlarına ve diyet fenilalanin toleransına dayanmaktadır (Blau & Van Spronsen, 2014). Tedavi edilmeyen, geç tedavi edilen veya kötü kontrol edilen hastalarda kronik olarak yüksek kan fenilalanin konsantrasyonları görülmektedir. Kalıcı hiperfenilalaninemi belirtileri, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen, ilerleyici ve geri dönüşü olmayan nörolojik, psikolojik, davranışsal ve fiziksel bozukluklar yaratmaktadır. Tersine, erken ve sürekli tedavi edilen hastalar tipik olarak normal veya normale yakın

<sup>1</sup> Dr., Adli Tıp Kurumu; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Tıp Bilimleri AD

<sup>2</sup> Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Tıp Bilimleri AD

<sup>3</sup> Dr., Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD

paylaşmama, olası bulguların veya ikincil sonuçların analiz edilmemesi ve sunulmaması, yeniden iletişim kurma başarısızlığı ve vakada da olduğu gibi aile üyelerini uyarmama bulunmaktadır. Sağlık kurumlarının bu konularda sürekli eğitim almasının iyi klinik uygulamalarını desteklemek için de; hekim, hasta ve aile eğitimi ve danışmanlığında da çok önemli bir rolü bulunmaktadır. Hastaya iletilen bilginin anlaşılır olması önemsenmelidir. Sağlık hizmeti sağlayıcılarının ilgili verileri ve ilgili uygulama kaynaklarını kendi sistemleri içinde iletme ve paylaşma sorumluluklarının çok önemli olduğu vakada da görülmektedir. Sağlık hizmeti sunucuları, hastaların aile üyelerini genetik riskleri konusunda uyarmamaya ilgili olası sorumluluk konusunda uzun yıllardır endişe duymaktadır (Suter, 1993; Clayton, 1998; Offit ve ark. 2004; Branum & Wolf, 2015)

Genetik bilgi, hastanın hastalık riski oluşturan genetik varyantlarını paylaşabilecek aile üleriyle doğrudan ilgili olması bakımından diğer tıbbi verilerin çoğundan farklıdır. Bu açıdan sağlık hizmeti sunucusunun hastanın yakın aile üyelerini potansiyel genetik riskleri konusunda uyarmak konusunda yasal bir görevi vardır (Marchant ve ark., 2020). Özellikle genomun daha iyi anlaşıldığı ve genetik bilgiden büyük oranda hastalıklarla ilgili risklerin tespit edilebileceği ilerleyen yıllarda bu sorumluluklar daha çok tartışılacaktır. Sadece kan bağı bulunan aile bireylerinin ailesel riskleri öğrenme hakları kadar, vakamızda olduğu gibi evlat edinilen bireye ait hastalıkların da genomdan tespiti mümkündür. Henüz genomik bilginin rutin kullanımımızda olmamasına rağmen sağlık çalışanlarının ilgili testlerdeki sorumluluklarını biliyor ve takip ediyor olmaları gerekir. Araştırmacılar, hekimler ve sağlık çalışanları, sonuçların sözü konusu aile üyeleri için etkileri olduğunda, bireyleri sonuçlarını aile üyeleriyle paylaşmaya teşvik etmeli ve gerektiğinde bu süreç için destek sunmalıdır. Hastaya, aile üyeleriyle paylaşmak üzere bilgilendirici bir belge sağlamanın da yararlı olabileceği kanaatindeyiz.

## Kaynaklar

1. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/phenylketonuria/symptoms-causes/syc-20376302> (Erişim tarihi: 28.04.2021).
2. Blau N, Van Spronsen FJ. Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases. Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin Metabolism. 2014;1:3-21.
3. Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet* 2010;376:1417-27.
4. Walter JH, White FJ, Hall SK, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* 2002;360:55-57.
5. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:430-38.
6. Ozalp I, Coskun T, Tokatli A, et al. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr.* 2001;43:97-101.
7. Zschocke J, Mallory JP, Eiken HG, Nevin NC. Phenylketonuria and the peoples of Northern Ireland. *Hum Genet.* 1997;100:189-94.
8. Guldberg P, Henriksen KF, Sipila I, Guttler F, de la Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. *J Med Genet.* 1995;32:976-78
9. Acosta PB, Matalon KM. Nutrition management of patients with inherited disorders of aromatic amino acid metabolism. In: Acosta PB, editors. Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders. Boston: Jones and Bartlett Publishers. 2010; 119-74.
10. Marchant G, Barnes M, Evans JP, LeRoy B and Wolf SM. for the LawSeq Liability Task Force From Genetics to Genomics: Facing the Liability Implications in Clinical Care. *The Journal of Law, Medicine & Ethics.* 2020; 48: 11-43.
11. Sage WM. "Medical Liability and Patient Safety," *Health Affairs.* 2003 22(4): 26-36.
12. Ville KD. Medical Malpractice in Twentieth Century United States: The Interaction of Technology, Law and Culture. *International Journal of Technology Assessment in Health Care.* 1998; 14(2): 197-211.
13. Greenberg MD. Medical Malpractice and New Devices: Defining an Elusive Standard of Care. *Health Matrix.* 2009; 19(2): 423-445.
14. Sokol AJ. and Molzen CJ. The Changing Standard of Care in Medicine: E-Health, Medical Errors, and Technology Add New Obstacles. *Journal of Legal Medicine.* 2002; 23(4):449-490.
15. Clayton EW. What Should the Law Say About Disclosure of Genetic Information to Relatives? *Health Care Law & Policy.* 1998;1(2):373-390.
16. Suter S. Whose Genes Are These Anyway? Familial Conflict over Access to Genetic Information. *Michigan Law Review.*1993;91(7):1854-1908.
17. Offit K. et al., The 'Duty to Warn' a Patient's Family Members about Hereditary Disease Risks. *JAMA.* 2004; 292(12):1469-1473.
18. Branum Cfr. and Wolf SM. International Policies on Sharing Genomic Research Results with Relatives: Approaches to Balancing Privacy with Access. *Journal of Law, Medicine & Ethics.* 2015;43(3):576-593.
19. Brumm, VL, Bilder, D, Waisbren, SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Molec. Genet. Metab.* 2010; 99: 59-63.