



**YENİDOĞAN TARAMALARI
FENİLKETONÜRİ ve BİYOTİNİDAZ EKSİKLİĞİ SEMPOZYUMU**

18-19 EKİM 2024, ANKARA

18 EKİM 2024 CUMA

08.30-09.15	<p>Açılış Prof. Dr. İmran Özalp ile Ülkemizde Fenilketonüri Tarama Programının Umut Öyküsü Oturum Başkanları: Dr. Mübeccel Demirkol, Dr. Turgay Coşkun Konuşmacı: Dr. İmran Özalp</p>
09.15-10.15	<p>Prof. Dr. İmran Özalp Oturumu: Yenidoğan Tarama Programı Paydaşları ile Guthrie Kartından Genetik Panellere, Türkiye ve Dünyada Yenidoğan Tarama Programı, Başardıklarımız, Sorunlar ve Beklentiler Oturum Başkanları: Dr. Fatoş Tanzer, Dr. Mustafa Kendirci Konuşmacılar: Dr. Ayşegül Tokatlı, Dr. Hakan Aydoğmuş</p>
10.45-11.15	<p>Konferans: Fenilketonüri; Protein Toleransını Etkileyen Faktörler ve Neofobi Oturum Başkanları: Dr. Selda Bülbül, Dr. Leyla Tümer Konuşmacı: Dr. Gülden Gökçay</p>
11.15-12.15	<p>Panel: Fenilketonüri; Gıda Teknolojisi, İnovatif Yaklaşımlar ve Düşük Proteinli Diyet Ürünler Oturum Başkanları: Dr. Fatih Ezgü, Dr. Ali Dursun Glukomakropeptidler ve Metabolik Sendrom Üzerine Etkileri Konuşmacı: Dr. Çiğdem Aktuğlu Zeybek Büyük Nötral Aminoasit Kullanımı ve Nörotransmitter Metabolizması Konuşmacı: Dr. Serap Sivri</p>
13.30-14.00	<p>Konferans: Fenilketonüri; Tedaviye Başlamak için Kritik Eşik Ne Olmalı Oturum Başkanları: Dr. Gülden Gökçay, Dr. Mehmet Gündüz Konuşmacı: Dr. Nur Arslan</p>
14.00-15.00	<p>Panel: Oturum Başkanları: Dr. Nur Arslan, Dr. Fatih Kardaş Fenilketonüri; Enzim Tedavisinde Dünya ve Türkiye'deki Durum Konuşmacı: Dr. Tuba Eminoğlu Fenilketonüri; BH4 Kullanımında Güncel Yaklaşımlar Konuşmacı: Dr. İlyas Okur</p>
15.30-16.00	<p>Konferans: BH4 Metabolizma Bozukluğu ve Türkiye Verileri Oturum Başkanları: Dr. Yaşar Cesur, Dyt. Nevra Bozdoğan Koç Konuşmacı: Dr. Yılmaz Yıldız</p>
16.00-17.30	<p>Panel: Fenilketonüri ve Beslenmenin Değerlendirilmesi Vitamin ve Mineral Desteğinde İdeal Ölçüler Ne Olmalı Konuşmacı: Dr. Gonca Kılıç Yıldırım Kemik Sağlığı Ne Zaman ve Nasıl Değerlendirilmeli Konuşmacı: Dr. Mehmet Cihan Balcı</p>

	Büyüme ve Pubertenin İzlemi Konuşmacı: Dr. Mehmet Nuri Özbek
--	--

19 EKİM 2024, CUMARTESİ

08.30-09.30	Panel: Oturum Başkanları: Dr. Erdoğan Soyuçen, Dr. Mustafa Kılıç Erişkin Fenilketonüri Hastaları; Takip ve Tedavideki Engeller Konuşmacı: Dr. Özlem Ünal Uzun Fenilketonürde Nöropsikiyatrik Prognoz ve Yaşam Kalitesi Konuşmacı: Dr. Aynur Küçükçongar Yavaş
09.30-10.00	Konferans: Fenilketonüri; Gebelik ve Emzirme Dönemlerinde Hasta İzlemi Oturum Başkanları: Dr. Halil İbrahim Aydın, Dyt. Hülya Gökmen Özel Konuşmacı: Dr. Berrak Bilginer Gürbüz
10.30-11.00	Konferans: Evrim ve Biyotin Oturum Başkanları: Dr. Işıl Özer, Dr. Burcu Öztürk Hişmi Konuşmacı: Dr. Murat Karaoğlan
11.00-12.00	Panel: Oturum Başkanları: Dr. H. Neslihan Önenli Mungan, Dr. Sevil Yıldız Biyotinidaz Eksikliğinde Taramadan Genetik Çalışmaya Tanı Süreci Konuşmacı: Dr. Çiğdem Kasapkara Biyotinidaz Eksikliğinde Takip Parametreleri ve Tedavi Sonlandırma Konuşmacı: Dr. Ebru Canda
12.00-13.00	Yuvarlak Masa İnteraktif Oturum: Fenilketonüri ve Biyotinidaz Eksikliği Yönetimindeki Sorunlar, Karşılanmamış İhtiyaçlar ve Öneriler Kolaylaştırıcılar: Dr. Şahin Erdöl, Dr. Tanyel Zübarioğlu Dr. Asburçe Olgaç Kılıçkaya, Dr. Duhan Hopurcuoğlu, Dr. Esra Er, Dr. Hüseyin Bilgin, Dr. Seda Güneş

ÖNSÖZ

Ülkemizde kalıtsal metabolik hastalıkların 80 yıla yaklaşan zorlu yolculuğuna; demir-3-klorür testinden LCMS/GCMS uygulamalarına, pilot tarama programlarından ulusal tarama programlarına, suportif yaklaşımlardan gen tedavisi gibi küratif seçeneklere tarifi zor, sayısız öykü içeren güçlü mücadeleleri ile sadece ulusal değil, uluslararası boyutta da var olmamızı sağlayan kaybettiğimiz Dr. Makbule Haktan, Dr. Gönül Kurdoğlu, Dr. Ahmet Aydın, Dr. Pınar Özand ve Dr. Sultan Aydoğdu'ya, ülkemizde yenidoğan tarama programının kahramanı olan Dr. İmran Özalp'e, duayen hocalarımız Dr. Alev Hasanoğlu, Dr. Fatoş Tanzer, Dr. Turgay Coşkun, Dr. Mübeccel Demirkol, Dr. Mustafa Kendirci, Dr. Selda Bülbül, Dr. Ayşegül Tokatlı'ya ve umudumuz genç meslektaşlarımıza şükran duygularımızla...

Bilimin hızlı devinimine, etik değerlerden vazgeçmeden, çok boyutlu düşünme, empati, ve işbirliği yapma, hasta haklarına saygı gibi sosyal ve toplumsal öğeleri de ekleyerek hayata her alanda katkı sunabilme isteğimizin küçük bir parçası olacak sempozyum kitapçığımızın sizlere ışık tutabilmesi dileklerimizle...

Dr. H. Neslihan Önenli Mungan

Çocuk Beslenme ve Metabolizma Derneği Yönetim Kurulu Adına

FENİLKETONÜRİDE PROTEİN TOLERANSINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE NEOFOBİ

Prof. Dr. Gülden Gökçay

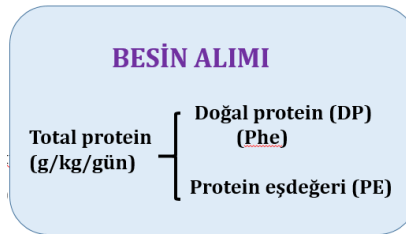
**İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul**

Fenilketonüride tedavinin temeli, yaşam boyu düşük fenilalaninli beslenme tedavisidir. Büyüme ve sağlığın korunması yeterli protein, enerji ve mikrobeyinlerin alımı ile sağlanır. Protein gereksinimi, biyokimyasal belirteçlere, büyüme yanıtına ve bireysel olarak geliştirilmiş beslenme kılavuzlarına göre belirlenir. Tedavinin amacı, plazma fenilalanin (Phe) düzeyini yaşa göre önerilen sınırlarda tutmaktır (1). Fenilketonüride beslenme tedavisinde besin alımı ile sağlanması gereken toplam protein, besinlerdeki doğal protein ve sentetik olarak elde edilen protein eşdeğerinden sağlanır (Şekil 1).

Protein ve Fenilalanin Toleransı:

Konu ile ilgili tanımlamalar ve açıklamalar aşağıda sıralanmıştır:

- **Fenilalanin toleransı:** Plazma Phe düzeyini hedef aralıkta tutan Phe miktarıdır. Doğal proteindeki Phe içeriği (1 g doğal protein, 50 mg Phe içerir) alındığında, doğal protein toleransı olarak da tanımlanabilir.
- **Hedef plazma Phe aralıkları:** 12 yaştan küçük çocuklar ve gebelik öncesi/hamilelik döneminde 120-360 µmol/L; 12 yaştan büyükler için 120-600 µmol/L (1,2).
- **Protein gereksinimi:** Vücuttan azot kaybını dengeleyen ve ılımlı düzeyde fiziksel aktivite ile enerji dengesini sağlayan bir kişide, vücut protein kütleini koruyacak en düşük diyet protein miktarıdır.
- **Protein eşdeğerleri (tıbbi besin/sentetik protein):** Genellikle Phe içermeyen aminoasitleri içerir. Protein eksikliğini önlemek ve metabolik kontrolü iyileştirmek için gereklidir.



Şekil 1. Fenilketonüride beslenme tedavisinde total proteinin sağlanması

- **Doğal protein ve fenilalanin toleransı:** Fenilketonüri (PKU)'nun tipine (klasik fenilketonüride en düşük), hastanın yaşına, klinik durumuna (örn. enfeksiyon, malnütrisyon/malabsorpsiyon, gebelik, katabolik durum), kullanılan protein eşdeğerinin miktarına, gün içinde kaç öğünde tüketildiğine, önerilen diyet tedavisine uyuma ve büyüme hızı gibi faktörlere bağlıdır. Ayrıca, Sapropterin/Pegvaliase gibi tedavilerinin kullanımına göre de değişkenlik gösterir (2,3).
- **Maksimum fenilalanin (Phe) toleransının belirlenmesi:** İlk Phe toleransı erken süt çocukluğu döneminde, anne sütü/formül süt alımı sırasında, protein eşdeğeri miktarı ve kan Phe düzeyi izlenerek oluşturulur. Daha sonra, Phe alımı genellikle kan Phe düzeyi hedef aralığın dışındaysa artırılıp azaltılarak ayarlanır. Phe'nin bireysel toleransa göre en üst düzeye çıkarılması; diyetle uyumu artırır ve diyetin yükünü hafifletir. Bazı PKU'lu hastalar önerilenden daha fazla fenilalanini tolere edebilir. Bu durumu test edilebilmenin tek yolu, ilave Phe uygulamasıdır (2,4,5). Pinto ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 12 yaştan büyük, PKU'lulara (10 HPA, 23 hafif PKU, 7 klasik PKU), kan Phe düzeyleri 480 µmol/L'nin altında kaldığında ek doğal protein (DP) verilmiş; ortanca günlük DP alımı değerlendirmeler arasında önemli ölçüde artmış (35 g/günden, 40 g/güne artış), 26 hastada (%65) ortanca DP alımı 12 g/gün (2-42 g/gün) artırılabilmiş, kan Phe düzeyi ise hedef aralıkta kalmıştır. Protein eşdeğerinden alınan ortalama protein azalırken (0,82 g/kg'dan, 0,75 g/kg'a azalmış), ortalama kan Phe düzeyleri değişmemiştir (279 µmol/L, 288 µmol/L). Sonuç olarak bu çalışmada tedavi yükünü en aza indirmek ve DP alımını optimize etmek için, periyodik aralıklarla ek DP ile değerlendirmenin önemli olduğu vurgulanmıştır (6).
- **Fenilalanin toleransını etkileyen faktörler:** Kan Phe düzeyleri en az 3 ay boyunca sürekli olarak hedef kan Phe düzeylerinin alt yarısında ise (<12 yaş: 120-240 µmol/L, ≥12 yaş: 120-360 µmol/L) Phe alımının 50 mg/gün (1 g DP) artırılması düşünülmelidir. Eğer Phe seviyeleri 3 ardışık Phe tayininde hedef Phe aralığının alt yarısında kalırsa, bu artış tekrarlanabilir. Phe seviyeleri hedef aralığın üzerine çıkarsa, Phe alımı azaltılır. Diyet değişiklikleri bir metabolizma diyetisyeni veya doktoru gözetiminde yapılmalıdır (2). Bir çalışmada 2 ve 10 yaşındaki Phe toleransı arasında net ilişki bulunmuştur. Tüm hastaların Phe toleransının periyodik olarak, ancak özellikle hızlı büyüme, vücut bileşimindeki değişiklikler veya farklı tedavi yöntemlerinin (örn. sapropterin) kullanıldığı zamanlarda değerlendirilmesi gerektiği açıktır. Sapropterine yanıt veren hastalarda DP toleransının iki veya dört katına çıkması muhtemeldir. Bununla birlikte, düşük Phe diyetleriyle (sapropterin tedavisi olsun ya da olmasın) diyetle Phe alımının aşırı kısıtlanması söz konusu olabilir (7,8,9).

Protein Eşdeğerleri (PE)

Büyüme desteklemek, protein eksikliğini önlemek, tirozin kaynağı sağlamak ve kan Phe kontrolünü iyileştirmek için yeterli miktarda PE'nin sağlanması gereklidir. Klasik PKU'da PE günlük azot

gereksiniminin en az %75'ini karşılayabilir. Avrupa PKU Kılavuzu, toplam protein alımının FAO/WHO/UNU 2007 güvenli protein alım düzeyinden %40 daha fazlasını sağlamasını önermektedir. Ancak bu miktar araştırmalarla doğrulanmamıştır (10). Mevcut PE'nin çoğu Phe içermeyen aminoasit (AA) kaynaklarından elde edildiğinden, FAO/WHO/UNU'dan daha yüksek doz verilmesi önerilir (10). Bu ekstra miktar, çoğunlukla bitkisel DP'nin etkisiz emilimini, AA'lerin azalmış kullanımını ve optimal olmayan enerji alımını telafi eder (11,12). PE'nin dozu belirlenirken vücut ağırlığı, yaş, büyüme ve öngörülen Phe/DP miktarı dikkate alınır. PKU'lu hasta obez ise, PE gereksinimi ideal vücut ağırlığına göre belirlenmelidir. Bu öneri kanıta dayalı olmasa da, muhtemelen en pratik olanıdır (2).

- **PKU ile dengeli beslenme/sağlıklı yaşam önerileri:** PE gün boyunca en az 3 eşit doza bölünerek alınmalıdır. Genellikle PE'ler beslenme gereksinimlerini karşılamak için tüm vitaminler, mineraller ve uzun zincirli yağ asitleri ile desteklenir. Ürün bunları içermiyorsa veya hastanın PE'ye uyumu zayıfsa, ek vitamin ve mineraller vermek gerekebilir. Biyokimyasal beslenme durumu, özellikle de B₁₂ vitamini düzeyi dikkatle izlenmelidir (2). Phe alımı gün boyunca bölünmelidir. Phe ≤ 75 mg/100 g içeren meyve ve sebzelerin serbest kullanımı önerilir. Her öğünde en az 50 mg Phe içeren bir porsiyon olmak üzere günde 5 porsiyon verilmeye çalışılır. Kalori sağlamak, tokluğa yardımcı olmak ve çeşitlilik sağlamak için öğünlerde ekmek, makarna gibi özel düşük proteinli yiyecekler tüketilmesi önerilir. PE ile birlikte ilave su tüketimi desteklenmelidir. Kan Phe seviyeleri düzenli olarak, günün aynı saatinde, tercihen açken ölçülmelidir. Her yıl dış hekimi ziyareti yapılmalı, iyi ağız diş hijyeni uygulamaları sürdürmelidir.
- **Küçük çocuklara protein eşdeğeri verebilme önerileri:** Bir rutin oluşturulup, hep aynı saatte, her zaman bir yetişkin tarafından verilmelidir. Tüm bakıcılar aynı tutarlı yaklaşımı uygulamalıdır. Ürünler, yemek saatinde veya atıştırma ile birlikte verilebilir. Çocuk reddetse/hasta olsa bile vermeye devam edilmelidir. Bir gün bile ara vermek, kan Phe kontrolünü olumsuz etkiler, ayrıca hastaya PE almamanın sorun olmayabileceği şeklinde yanlış bir mesaj verilmesine yol açar. PE'nin 24 saat bile kesilmesi, özellikle küçük çocuklarda yeniden verilmesinde zorluklar yaratabilir. Çocukların erken yaşlardan itibaren PE'nin bir ilaç kadar önemli olduğunu anlamaları çok önemlidir. Ürün tüketildikten sonra, hazırlandığı kaplarda veya poşetlerde PE kalmadığı kontrol edilmelidir (2).
- **Fenilalanin düzeyinde istenmeyen değişiklikler:** Düşük kan Phe düzeyi yetersiz DP alımı, araya giren bir enfeksiyonu izleyerek gelişen anabolik faz, ergenlikte hızlı büyüme atağı, PE'nin aşırı alımı/gece boyunca tüketimi ile ilişkili olabileceği gibi belirgin bir nedeni olmayabilir. Yüksek kan Phe düzeyi ateş, enfeksiyon, travma gibi katabolik süreçler, aşırı DP alımı, yetersiz PE alımı, PE'nin hatalı önerilmesi ile ilişkili olabileceği gibi belirgin bir nedeni de olmayabilir.

- **Protein eşdeğeri hesabı:** Yaşa göre güvenli protein alımı (FAO/WHO/UNU 2007) (3), ile ideal vücut ağırlığının çarpımından hesaplanan toplam proteinden, DP çıkarılıp, verilmesi gereken ilave AA miktarı 1,4 ile çarpılarak bulunur. $[(\text{ideal vücut ağırlığı [kg]} \times 0,8) - \text{DP alımı (g)}] \times 1,4 = \text{doz [g]}$. Bu hesaba göre, iyi kullanılmayan AA'leri telafi etmek için %20 ve AA'lerin kan Phe kontrolü üzerindeki etkisini iyileştirmek için %20 ilave AA önerilmektedir. Yetersiz AA kullanımında, bu AA'ler protein sentezi için sınırlayıcı olur, protein katabolizması gerçekleşir. Phe'nin protein sentezinde kullanımı aksar, kan düzeyi artar. PE kullanımı kan Phe düzeyini azaltır. PKU kılavuzlarını oluşturmada genel nüfus için FAO/WHO/UNU, RDA, DRI protein gereksinimleri (g/kg/gün) önerileri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Erişkinlerde FAO/WHO/UNU, RDA, DRI protein gereksinimi önerileri (13)

Protein requirements for the general population (g/kg body mass/day) used to inform the development of PKU dietary management guidelines.					
Age	FAO/WHO/UNU (1985) ^a	RDA (1989) ^b	DRI (2005) ^c RDA values	Aus/NZ RDI (2006) ^d	FAO/WHO/UNU (2007) ^e
<i>Male</i>					
18 years	0.86	0.80	0.85	0.99	0.85
<i>Female</i>					
18 years	0.81	0.80	0.85	0.77	0.82
<i>Male</i>					
19–30 years	0.75	0.80	0.80	0.84	0.83
31–50 years	0.75	0.80	0.80	0.84	0.83
51–70 years	0.75	0.80	0.80	0.84	0.83
>70 years	0.75	0.80	0.80	1.07	0.83
<i>Females</i>					
19–30 years	0.75	0.80	0.80	0.75	0.83
31–50 years	0.75	0.80	0.80	0.75	0.83
51–70 years	0.75	0.80	0.80	0.75	0.83
>70 years	0.75	0.80	0.80	0.94	0.83

^a Food and Agricultural Organization: World Health Organization: United Nations. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNA Expert Consultation. Technical Report Series No. 724. Geneva: World Health Organization, 1985.

^b National Research Council Recommended Dietary Allowances. 10th ed. Washington, DC: National Academies Press; 1989.

^c Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC: The National Academies Press; 2005.

^d National Health and Medical Research Council. Nutrient reference values for Australia and New Zealand including recommended dietary intakes. Canberra: NHMRC; 2006.

^e Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation on Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition (2002: Geneva, Switzerland), Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization & United Nations University. Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation. World Health Organization; 2007.

Fenilketonürde Protein Alımı Önerileri

FAO/WHO/UNU 2007, güvenli protein alım düzeyini 1985 önerisine göre azaltmıştır (Tablo 2). Bu azalma 1 yaş altında %25-27, 1-5 yaş arasında %17-21 ve 6-10 yaş arasında %8-13 düzeyindedir. PKU'da bu düzeyde toplam protein alımıyla büyümeyi inceleyen çalışma yoktur. Bu kadar düşük protein alımını destekleyecek yeni çalışmalar gereklidir. MacLeod ve Ney tarafından 2010'da PKU'lu hastalarda önerilen günlük protein, enerji ve Phe alımı Tablo 3'te verilmiştir (15).

Tablo 2. FAO/WHO/UNU 1985 ve 2007 raporlarında çocuklarda protein ve aminoasit gereksinimlerinin karşılaştırılması (3)

FAO/WHO/UNU 1985 and FAO/WHO/UNU 2007 report			
Age	FAO/WHO/UNU 2007 Report	FAO/WHO/UNU 1985 Report	% change between 2007 and 1985 safe levels of protein intake
Years	Safe level (+1.96SD) g/kg/day	Safe level (+1.96SD) g/kg/day	
0.5	1.31	1.75	-25%
1	1.14	1.57	-27%
1.5	1.03	1.26	-18%
2	0.97	1.17	-17%
3	0.90	1.13	-20%
4	0.86	1.09	-21%
5	0.85	1.06	-20%
6	0.89	1.02	-13%
7	0.91	1.01	-10%
8	0.92	1.01	-9%
9	0.92	1.01	-9%
10	0.91	0.99	-8%
<i>Girls</i>			
11	0.90	1	-10%
12	0.89	0.98	-9%
13	0.88	0.98	-10%
14	0.87	0.94	-7%
15	0.85	0.87	-2%
<i>Boys</i>			
11	0.91	0.99	-8%
12	0.90	0.98	-8%
13	0.90	1	-10%
14	0.89	0.97	-8%
15	0.88	0.96	-8%

Tablo 3. Fenilketonürlü hastalarda önerilen günlük protein, enerji ve fenilalanin alımı (15)

Age	Protein requirement ¹ g/kg	Minimum phe requirement mg/kg	Range of phe intake mg/day [10]	Energy [10]	
				kcal/kg/day	kcal/day
0-6 months	3-3.5	20-70 [10]	-	95-145	
7-12 months	2.5-3 (1.31)	10-35 [10]	-	80-135	
1-3 years	2-3 (1.02)	NA	200-400		900-1,800
4-6 years	2 (0.87)	13-20 [20]	210-450		1,300-2,300
7-10 years	2 (0.92)	13-20 [20]	220-500		1,650-3,300
<i>Males</i>					
11-14 years	2 (0.90)	NA	225-900		2,000-3,700
15-18 years	2 (0.87)	NA	295-1,100		2,100-3,900
≥ 19 years	NA (0.84)	4.6-13.6 [19]	290-1,200		2,000-3,300
<i>Females</i>					
11-14 years	2 (0.89)	NA	250-750		1,500-3,000
15-18 years	2 (0.84)	NA	230-700		1,200-3,000
≥ 19 years	NA (0.84)	4.6-13.6 [19]	220-700		1,400-2,500

NA = Sufficient evidence is not available for that age group.
¹ Protein requirements for PKU are based on increased need with consumption of AA-based formula [5, 10] and values in parentheses reflect WHO safe level recommendations for the typical population [17].

Fenilketonüri tedavisi, Phe'nin diyetle kısıtlanması ve büyüme ve sağlığın korunması için yeterli protein ve enerjinin sağlanması ile beslenmenin yönetilmesidir. PKU'lu çocuklarda protein gereksinimi, biyokimyasal belirteçlere ve büyümeye yanıt olarak bireysel olarak ayarlanan PKU beslenme kılavuzlarına dayalı olarak belirlenir. Son bildirilen Avrupa kılavuzuna göre 12 yaştan küçüklerde kan Phe düzeyinin 2 ila 6 mg/dL (120-360 µmol/L) arasında tutulması önerilmektedir. Bu nedenle, büyüme için yaşa uygun protein ve enerji gereksinimlerini sağlamak için diyetle Phe alımı kısıtlanır ve Phe'i kısıtlanmış ve tirozin (Tyr) miktarı desteklenmiş PE kullanılır. PKU tedavisinde yaşam boyu diyet tedavisi önerilmektedir. Buna göre, artan yetişkin nüfusu, yaşam süresi boyunca değişen metabolik talepleri için protein gereksinimleri konusunda yaşa özel PKU kılavuzlarına gereksinim duyulmaktadır. PKU'nun diyet yönetimi için protein alımının esas olarak (%52-80) PE'den elde edildiği göz önüne alındığında, uygulama sağlam kanıtlarla desteklenmelidir.

Gropper ve arkadaşlarının çalışmasında L-aminositlerin tam proteinle birlikte tüketiminin plazma aminoasitleri ve üre düzeyine etkisi değerlendirilmiştir (16). L-aminoasit gruplarında plazma AA konsantrasyonlarındaki artış, tam protein grubuna kıyasla daha hızlı ve fazla bulunmuştur. Ayrıca, AA konsantrasyonları L-amino asitlerin alımıyla daha hızlı bir şekilde başlangıç seviyelerine dönmüştür. Buna karşılık, test öğünleri arasında plazma üre nitrojen içeriğinde herhangi bir fark gözlenmemiştir. Bu veriler, L-amino asit alımının plazma AA kinetiği üzerindeki etkisi hakkında fikir vermekte ve özellikle tüm vücut protein metabolizmasının diğer ölçümleriyle birleştirildiğinde, PKU hastalarında bir takip çalışması yapılmasını gerektiğini ortaya koymaktadır (16). Sağlıklı 20-26 yaş aralığındaki, 14 gençte yapılan bir çalışmada kazeinin serbest AA'leri ile tam proteinden etiketlenmiş lösün alımı ve kullanımı değerlendirilmiştir (17). İzokalorik, izonitrojenik ve lösün içeriği eşleştirilmiş diyetlerde, tam protein alımı, serbest AA'lere kıyasla daha düşük lösün oksidasyonu, artan oksidatif olmayan lösün atılımı ve net protein sentezi ile ilişkilendirilmiştir. Serbest amino asitlerle plazma AA konsantrasyonlarındaki artış, tam protein kaynaklarına göre daha fazla ve daha hızlıdır. Bu nedenle, serbest aminoasitler tüketilirken AA oksidasyon oranları daha yüksektir ve protein tutma oranı tam protein kaynağına kıyasla daha düşüktür (17). Mönch ve arkadaşlarının PKU'da protein eşdeğerlerinin kullanımı konusunda yaptıkları çalışmada, 26-46 yaş aralığındaki sağlıklı katılımcılarda, tek yerine çoklu uygulamanın, AA'lerin dolaşımında belirgin şekilde azalması, daha düşük üre ve insülin konsantrasyonları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. PKU'da (9 PKU, 1 HPA) idrar azotu çalışmalarında, L-AA'ların iki dozda (6,3-12,4 g/24 saat) uygulanması durumunda üç doza (4,7-10,8 g/24 saat) göre daha yüksek azot atılımı bildirilmiştir (18). van Rijn ve arkadaşlarının erişkin PKU'larda protein metabolizması çalışmasında PKU'lu (27 ± 7 y), ve sağlıklı gençlerde (32 ± 4 y) protein kullanımı araştırılmış, sağlıklılar (%67 süt, 33 bitkisel) (0,8 g /kg/gün) protein tüketmiş, PKU'lular (0,1-0,2 g/kg/gün) DP ve PE'den önerilen günlük alım (RDA) + %20 tüketmiştir. AA alımı ve kullanımı etiketli L-[1-13C]-valin ile izlenmiş, gruplar arasında vücut protein döngüsü, AA oksidasyonu ve net protein

dengesinde fark bulunmamıştır. Bu çalışma, PKU'lu yetişkinlerde proteini (RDA+ %20) tüketmeleri önerisinin, sağlıklı katılımcılarla karşılaştırılabilir protein metabolizması yanıtı ile sonuçlandığını gösteren ilk çalışmadır (19).

“American College for Medical Genetics” (ACMG) 4 yaş üzerinde protein gereksinimini yaşa göre RDA'nın %120-140'ı kadar olmasını önermiştir (Tablo 4). Avrupa'da >10 yaş çocuklar için öneri 1-1,5 g/kg/gün olup, bu değer 2014'te yayınlanan, ACMG kılavuzundan biraz daha yüksektir (14). Öneriler, büyüme öngörülerine eklenen yetişkin azot dengesi değerlerine ve doğrudan belirlenmeyen faktöriyel bir yöntemle dayanmaktadır. Protein önerisi, metabolik işlevi optimize etmeye ve sağlık sonuçlarını iyileştirmeye hizmet eden protein alımı olarak tanımlanmalıdır.

Tablo 4. “American College for Medical Genetics” (ACMG) PKU'lu çocuklarda protein önerileri (14)

	RDA (DRI 2005), g · kg ⁻¹ · d ⁻¹ (14)	Calculated recommendation in children with phenylketonuria 120–140% of the RDA for age, g · kg ⁻¹ · d ⁻¹
Age, y		
4–13	0.95	1.14–1.33
14–18	0.85	1.02–1.19

¹ Data calculated from references 8 and 11. ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics.

Turki ve arkadaşları bir çalışmada, indikatör amino asit oksidasyonu (IAAO) tekniği kullanılarak 6-11 yaş arası sağlıklı çocuklarda protein gereksinimi 1,3-1,55 g/kg/g olarak belirlemiştir; bu değer sağlıklı çocuklar için mevcut RDA'nın %70 oranında düşük tahmin edildiğini göstermektedir (20). Gereksinimleri belirlemede hasta grubuna özgün izotop çalışmalarının kullanımı önerilmiştir. PKU'lu çocuklarda L-[1-13C]Leu ile, indikatör aminoasit oksidasyonu (IAAO) tekniği ile protein gereksinimlerini belirlenmenin amaçlandığı çalışmada; 9-18 yaş aralığında hafif HPA'lı 4 çocuk, L-[1-13C]Leu ve IAAO protokolü, 7 ayrı test protein almış (0,2-3,2 g/kg/gün), ardından 8 saat boyunca nefes ve idrar örnekleri toplanmıştır. Çalışmada diyetler izokalorik olup dinlenme enerji harcamasının 1,7 katı enerji sağlamıştır. Protein, sabit tutulan Phe ve Leu, yumurta proteini AA karışımından sağlanmıştır (20). Çalışmada ortalama protein gereksinimi 1,85 g/kg/gün olarak belirlenmiştir (R² = 0,66; %95 GA= 1,37- 2,33). Bu sonuç 2014 fenilketonüri önerilerinden (1,14-1,33 g/kg/gün) önemli ölçüde yüksektir (yaşa göre mevcut RDA'nın %120-140 üzerinde) (20). Sonuç olarak bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma mHPA'lı çocuklarda protein alımı için nicel bir gereksinimi doğrudan tanımlayan ilk çalışmadır ve fenilketonüri çocuklarda mevcut protein önerilerinin yetersiz olabileceğini göstermektedir.

Fenilketonürde Protein Gereksinimi Neden Farklıdır?

Sebze ve meyve kaynaklı proteinin sindirilebilirlik ve biyoyararlanımı ve PE'nin kullanımı nedeniyle, sağlıklı nüfus için önerilen protein RDA'sı PKU için önerilmemelidir. Buna göre, son PKU kılavuzları, L-AA'lerin azalmış kullanımını hesaba katmak ve dolaşımdaki Phe düzeyini iyileştirmek amacıyla sağlıklı nüfus için protein gereksinimlerinin %20-40 oranında aşılmasını savunmaktadır. IAAO metodolojisini kullanan Turki ve ark. hafif HPA dört çocukta (9-18 yaş) protein gereksiniminin 1,85 g/kg/g olduğunu bildirmiştir (20). Yaşa bağlı olarak PKU'lu bireyler için mevcut önerinin üst sınırından %39-55 daha yüksek olabilir.

Tablo 5. Fenilketonürde protein eşdeğerlerinin (g/kg/gün) alımı için uluslararası öneriler

Age y	Brussels Belgium [6] ^a	Munich Germany [6] ^a	Copenhagen Denmark [6] ^a	Madrid Spain [6] ^a	Milan Italy [6] ^a	Oslo Norway [6] ^a	Groningen Netherlands [6] ^a	Warsaw Poland [6] ^a	Ankara Turkey [6] ^a	Birmingham United Kingdom [6] ^b	Portugal [485] ^c	United Kingdom (Medical Research Council PKU) [486]	France [487]	USA [223]
0.1y	≤2	2-2.3	2-3	3	Depends on Phe tolerance	2.5	2-2.5	2.4	2	3	2-3	3	EAR age	2.5-3.5
1-3y	1.2	1.7	2	2.5		2-2.5	1.8-2	1.6	1.5	3	2-2.5	3	EAR age	≥30 g/d
4-10y	1.2	1.4-1.6	2	2		1.5-2	1.5	1.6	1.5	2	1-2	2	EAR age	≥40 g/d
>10y	1	0.8-1.1	10-14y: 1.5 >14y: 1	1.5		1-1.5	1-1.2	1.2	1.2	10-14y: 1.5 >14y: 1	1-1.5	unreported	EAR age	≥50 g/d to ≥65 g/d
Adult	No data collected	No data collected	No data collected	No data collected	No data collected	No data collected	No data collected	No data collected	No data collected	1	1	unreported	EAR age	≥70 g/d

EAR Estimated average requirement
^aAmount of protein equivalent from protein substitute (g/kg/day); ^bTotal protein including protein from Phe exchanges (g/kg/day); ^cProtein substitute recommendation based on Phe-free L-amino acid supplements rather than protein equivalent

PKU'da PE alımı önerilerinin sorgulandığı bir çalışmada Avrupa'da, 0-1 yaş arasında 2-3 g/kg/gün; 1-10 yaş arasında 1,5-2 g/kg/gün ve >10 yaş için 1-1,5 g/kg/gün PE önerildiği belirlenmiştir (21,22) (Tablo 5). Bu veriler, 18 ülkeden 63 PKU merkezinin katıldığı bir anketle belirlenmiş ve toplam protein alımına ilişkin önerilerin ülkeden ve Avrupa'daki konumdan (örneğin Güney, Kuzey, Batı, Doğu Avrupa) etkilendiği gösterilmiştir (23). Enerjinin %20'sinden fazlasının protein olarak verilmemesi şeklinde bir öneri yapılmıştır. Avrupa'da 9 merkezin katıldığı geriye dönük bir çalışmada, yaşları 1-57 arasında olan 1323 hastanın, 2012-2018 yılları arasındaki diyet kayıtlarında 1163 (%88) hastanın Phe, DP, PE alımı değerlendirilmiştir. Hastaların 625'i (%47) klasik PKU, 357'si (%27) hafif PKU, 325'i (%25) hiperfenilalaninemi (HPA), 16'sı (%1) bilinmeyen olarak değerlendirildiğinde; hedef kan Phe düzeyi % 65-88 iken, toplam protein (g/gün) alımının çocuklukta kademeli olarak arttığı, ergenlikte zirve yapıp, yetişkinlikte sabit kaldığı ve sonrasında artan yaşla düştüğü görülmüştür. Hafif PKU'lu hastalar, HPA'ya göre %50 daha az, klasik PKU'ya göre %50 daha fazla DP tolere etmiş, DP alımı sapropterin kullanımı ile iki katına çıkmıştır. Sapropterine yanıtlıların %31'i PE kullanmıştır. Kuzey ve Doğu Avrupa'da PE kullanımının Orta ve Güney Avrupa'dan fazla olduğu bildirilmiştir (24). PKU'lu hastalarda PE'den sağlanan ortalama protein 39 g/gün (1,1 g/kg/gün), ortalama toplam protein alımının (59 g/gün; 1,7 g/kg/gün) %66'sı PE'den alınan protein miktarı yaş, hastalığın şiddeti ve tedavi türünden etkilenmiş, cinsiyetten

etkilenmemiştir. PKU'da optimal protein gereksinimi halen bilinmemektedir. Çalışmada, WHO/FAO/UNU 2007'ye göre, bebek ve çocuklara güvenli alımın iki katından fazla, ergenlere ve yetişkinlere 1,2 ila 1,5 katı toplam protein önerilmiştir. Benzer bulgular Aguiar ve ark. tarafından da rapor edilmiştir. kPKU'da PE proteini: DP oranı 1:0,3 iken, hPKU'da 1:0,8'dir (24).

- **Avrupa Kılavuzu 2017 önerilerine göre protein eşdeğerleri önerileri:** PKU hastalarının çoğunda, PE toplam protein alımının %52 ila 80'ini karşılamalıdır (25-27). Optimal PE miktarı tartışmalara neden olmuştur ve halen belirsizdir. Son Cochrane incelemesi, PKU tedavisinde PE miktarına ilişkin herhangi bir sonuca varmak için yeterli veri olmadığı sonucuna varmıştır. Alım miktarı belirlenirken dikkate alınması gerekenler; sağlıklı bireyler için protein önerileri, PKU'da büyüme çalışmaları, kullanımları ile ilişkili verim eksikliği, fonksiyonel etkileri, yan etkiler ve DP toleransı (DP+ PE=TP) olarak değerlendirilir (25-27).
- **Büyüme ve toplam protein ilişkisi:** TP alımının genel nüfus önerilerini karşılaması veya üzerinde olması durumunda PKU'da büyümenin yeterli olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar, FAO/WHO/UNU 1985 güvenli protein alım seviyelerine dayanmaktadır. PE büyüme için yeterli miktarda AA sağlamalıdır (28-33).
- **Protein eşdeğerlerinin fonksiyonel etkileri:** AA'lerin %35-50'si LNAA (büyük nötral aminoasit)'lar tarafından sağlanır. Phe düzeyini düşürme, yüksek dozda Phe kontrolü, Phe toleransı artışı, ve AA'lerin anabolizan etkileri vardır. LNAA ile yapılan iki randomize kontrollü çalışma, kan Phe düzeyini de önemli ölçüde azalttıklarını göstermektedir. LNAA'nın (histidin, izolösin, metiyonin, lösin, treonin, triptofan, tirozin ve valin) bağırsak epiteli seviyesinde Phe taşınmasını değiştirme yeteneği vardır. LNAA'nın Phe'nin kan beyin bariyeri boyunca taşınmasını engellediğini gösteren kanıtlar bulunmaktadı (34-39).
- **Protein alımı ve böbrek fonksiyonları ilişkisi:** Sağlıklı bireylerde yüksek protein alımının (RDA'nın 2-3 katı) böbrek fonksiyonları için zararlı olduğuna dair yaygın bir kanı vardır (40-41). PKU'lu kişilerde komorbidite üzerine yakın zamanda yapılan bir inceleme, böbrek fonksiyonunun PE'den alınan yüksek protein alımından etkilenebileceğini vurgulamıştır (42). 15-43 yaşlar arasındaki 67 PKU hastasında, uzun süre RDA'nın üzerinde diyet proteini ve L-AA alımında GFR'de bir azalma olduğunu gösterilmiştir. Ancak, GFR değerleri yine de fizyolojik aralıkta kalmıştır (43). PKU hastalarının %31'inde proteinüri saptanmasına rağmen, çalışmada kontrol grubu yoktur, protein alımları bir kez ölçülmüştür, dolayısıyla bu çalışmadan elde edilen bulguların gücü sınırlıdır. Protein RDA'sını aşan diyet tedavisi gören PKU'lu yetişkinler için protein gereksinimlerine ilişkin kılavuzlarla birlikte, yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.
- **Protein eşdeğerlerinde L-aminoasitlerin dengesi:** Sağlıklı toplumda, bebekler, çocuklar ve yetişkinler için AA içerikleri kılavuzları bulunmaktadır. Süt çocuklarında AA gereksinimlerinin en

iyi örüntü ve miktarını öngörmeye, anne sütündeki AA içeriğinin bir göstere olduğu düşünülmektedir, ancak 1 yaşından yetişkinlere kadar olan gereksinimlerle ilgili veriler güvenilir değildir. Bu nedenle çocuklarda AA gereksinimleri faktöriyel bir yaklaşım kullanılarak tahmin edilmektedir. Phe içermeyen PE'nin ideal AA profili belirlenmemiştir (3,4).

- **Phe içermeyen protein eşdeğerlerinin sunumu:** 12 aylıktan büyük çocuklar için Phe içermeyen PE'nin çoğunlukla aromalı/aromasız tozlar (kutular/önceden ölçülmüş poşetler) ve içmeye hazır sıvılar (poşetler, şişeler ve tetrapaklar) olarak sunulmaktadır. Tozlar jel/macun olarak, içecek veya besin ile karıştırılarak kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Ayrıca, düşük hacimli yarı katı süttten kesme ürünleri, kapsüller ve tabletler de mevcuttur. PE'lere uyum, esas olarak acı tatlarıyla ilişkili önemli bir sorun olarak bildirilmektedir (45-47). PE'lerin çoğu farklı yaş grupları için tasarlanmıştır. Bir yaş grubundan diğerine geçen hastaları desteklemenin en iyi yolunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. PKU'lu çocuklarda neofobinin yaygın olduğu ve birçoğunun değişimi özellikle zor bulunduğu saptanmıştır. Ürünlerin birinden diğerine dikkatli bir şekilde geçişin sağlandığı aşamalı, sistematik bir yaklaşım olabilir (48).

Alternatif Protein Eşdeğerleri Kaynakları

Glikomakropeptid (GMP), peynir altı suyu proteininden elde edilen, PKU tedavisinde PE'lere alternatif, düşük Phe'li bir protein kaynağıdır. Ticari olarak temin edilebilen GMP proteini yine de tirozin, triptofan, histidin ve lösin dahil olmak üzere önemli oranda AA desteği gerektirir ve bir miktar Phe içerir (49). PKU'da hastalarda GMP araştırmaları sınırlıdır. Yaşlı hastalarda bir kontrollü çalışmadan elde edilen kısa vadeli veriler, açlık Phe düzeylerinin ve kan BUN değerinin protein eşdeğerlerine kıyasla daha düşük olduğunu göstermektedir (50). GMP'nin iştah uyarıcı hormon ghrelinin post-prandiyal düzeyini düşürdüğü ve tokluğu artırmaya yardımcı olabileceği de öne sürülmektedir (51). Uzun vadeli sonuçlar bildirilmemiştir. Beslenme durumu veya GMP'nin güvenliği hakkında daha fazla veri elde edilene kadar çocuklarda veya hamilelikte alternatif bir PE kaynağı olarak düşünülmemelidir.

Fenilketonürlü Çocuklarda Besin Kabulü ve Neofobi

PKU'lu çocuklarda gıda neofobisi, yani yeni ve farklı gıdaları reddetme davranışı yaygın olarak görülmektedir. Bu durum, süttten kesme döneminde çok çeşitli besinlerle tanışmama, uygun olmayan gıdaları yeme korkusu veya PE ile ilgili hoş olmayan çağrışımlarla ilişkili olabilir. Ancak tadı acımsı olan PE'lerin tat tercihi gelişimi üzerindeki etkisi hakkında bilgiler kısıtlıdır (51). Bir prospektif çalışmada, PKU'lu çocuklar ile sağlıklı kontrollerde tat tercihlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. 4-13 yaş, 35 PKU'lu çocuk ve 35 yaş/cinsiyet eşleştirilmiş kontrol grubuna, 10 püre yiyeceği tadımı uygulanmıştır. Yedi puanlık ölçek (süper lezzetli ile süper iğrenç) kullanılarak değerlendirilmiş ve sonuçlar tercih sırasına göre

sıralanmıştır. Bakıcılar çocukları adına bir neofobi ve gıda sıklığı anketi doldurmuştur. Sonuçta hem PKU hem de kontrol grubu tatlı yiyecekleri tuzlu, acı ve ekşi yiyeceklerden daha yüksek puanlamıştır. Kontrol grubu meyveleri daha yüksek puanlarken (ortalama 3,7'ye karşı 4,6; $p = 0,03$), PKU'lular sebzeleri daha yüksek puanlamıştır (ortalama 5,6'ya karşı 6,3; $p = 0,05$). PKU'lu çocuklar daha fazla neofobiye sahip ve yeni gıdalara karşı güvensiz/korkak bulunmuştur. PKU'lu 4 yaşın üzerindeki çocukların kontrol çocuklarına kıyasla tuzlu yiyecekleri (sebzeler) daha fazla tercih ettiklerini gösteren kanıtlar olmasına rağmen, acı tat veren yiyecekleri tercih etmemişler ve bu nedenle acı tat veren AA'lerin erken ve sürekli verilmesi belirgin tat baskısı ile ilişkili değildir. PKU'da gözlenen neofobide, belki de tat tercihlerinden daha çok gıda reddi önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir (52). Gözlemsel genişletme çalışmasında, ebeveynlerin gıda seçimi ve neofobisinin çocuklarının tat tercihleri ve gıda neofobisi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. PKU'lu 35 çocuk, 35 kontrol ve ebeveynleri, çocukları için doldurdıkları neofobi ve gıda sıklığı anketini doldurmuşlardır. Çocuklar ebeveynlere göre, PKU'lu çocuklar PKU olmayan kontrollere göre daha neofobik bulunmuştur. PKU'lu olmayan kontrol çocuklarının gıda seçimleri ebeveynlerinin seçimlerine daha yakın bulunmuştur. Sonuçta PKU'da ebeveynlerin gıda seçimleri ve neofobisi çocuklarının yeme alışkanlıkları üzerinde sınırlı miktarda etkili bulunmuştur. PKU'lu çocuklarda gıda neofobisi, protein veya aspartam içeren yabancı gıdaları yeme korkusu ile ilişkili olabilir. Tatlı gıdaları tercihleri, sınırlı gıda seçeneklerinden ve yapay olarak tatlandırılmış PE'lerin alışılmış tüketiminden etkilenebilir (53).

PKU'lu Çocuklarda Beslenme Sorunlarını İyileştirme Stratejileri (2)

- Ebeveynler, olumlu rol modeli ve sosyal etkileşimi desteklemek için çocuklarla birlikte yemek yemelidir. En az bir uygun düşük proteinli ortak yemekle birlikte yemek, çocukların ebeveynlerini yemek yerken ve yemeklerinin tadını çıkarırken gözlemlemelerini sağlar.
- Tutarlı yemek zamanı rutinleri geliştirilmesi, ebeveynlerin çocukların yemek yeme zamanlarını tahmin etmesinde yardımcı olur.
- Şekerli içecekler veya düşük proteinli süt alımı kontrol edilmelidir.
- Ebeveynler uygun, sağlıklı ve çeşitli düşük proteinli bir diyet önermelidir.
- Bir çocuğa çok fazla yemek seçeneği sunmak kafa karıştırıcıdır, çatışmaya ve yeni yürümeye başlayan çocuklarda öfke nöbetlerine neden olabilir. Ebeveynler her öğün için yeterli zaman ayırmalıdır. Yemek zamanları çok kısa olduğunda (<10 dakika) çocuklar, özellikle kendi kendine beslenme becerilerini kazanırken, yemek için yeterli zamana sahip olmayabilir.
- Buna karşılık, 20-30 dakikadan fazla oturmak genellikle zordur ve yemek zamanları tiksindirici hale gelebilir. Bir yiyeceğin tadına aşinalığın artması, o yiyeceğin kabul edilme olasılığını artırır.
- Başlangıçta reddedilse bile yeni yiyecekler birkaç kez sunulmalıdır.

- Çocuklar “yiyeceklerle oynamaya” teşvik edilmelidir; örneğin düşük proteinli bisküvileri süslemek veya düşük proteinli bir pizzayı sebze soslarıyla süslemek gibi. Bu, yiyeceklerinin eğlenceli olmasını sağlayacaktır.
- Arkadaşları düşük proteinli doğum günü partilerine, çaylara ve pikniklere davet edilmelidir. Düşük proteinli yiyeceklerin başkaları tarafından beğenilmesi, yiyeceklerin kabul edilmesine yardımcı olacaktır.

Kaynaklar:

1. van Spronsen FJ, van Wegberg AMJ, Ahring K, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:743-56.
2. MacDonald, van Wegberg AMJ, Ahring K, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:171.
3. Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation on Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition (2002: Geneva, Switzerland) , Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization & United Nations University. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2007;935:1-265.
4. Pinto A, Adams S, Ahring K, et al. Weaning practices in phenylketonuria vary between health professionals in Europe. *Mol Genet Metab Rep* 2018;8:39-44.
5. van Rijn M, Hoeksma M, Sauer PJJ, et al. Adult patients with well-controlled phenylketonuria tolerate incidental additional intake of phenylalanine. *Ann Nutr Metab* 2011;58(2):94-100.
6. Pinto A, Ferreira Almeida M, MacDonald A, et al. Over restriction of dietary protein allowance: the importance of ongoing reassessment of natural protein tolerance in phenylketonuria. *Nutrients* 2019;1:995.
7. van Spronsen FJ, van Rijn M, Dorgelo B, et al. Phenylalanine tolerance can already reliably be assessed at the age of 2 years in patients with PKU. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(1):27-31.
8. Burlina A, Blau N. Effect of BH(4) supplementation on phenylalanine tolerance. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(1):40-5.
9. Keil S, Anjema K, van Spronsen FJ, et al. Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on sapropterin: a retrospective study. *Pediatrics* 2013;131(6):e1881-88.
10. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:162.
11. Aguiar A, Ahring K, Almeida MF, et al. Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: no uniformity of approach. *Mol Genet Metab* 2015;115(1):17-22.
12. MacDonald A, Chakrapani A, Hendriksz C, et al. Protein substitute dosage in PKU: how much do young patients need? *Arch Dis Child* 2006;91(7):588-93.
13. Firman S, Witard OC, O'Keefe M, et al. Dietary protein and protein substitute requirements in adults with phenylketonuria: A review of clinical guidelines. *Clin Nutr* 2021;40:702-9.

14. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2014;16(2):188-200.
15. MacLeod EL, Ney DM. Nutritional management of phenylketonuria. *Ann Nestlé [Eng]* 2010;68:58-69.
16. Gropper SS, Acosta PB. Effect of simultaneous ingestion of L-amino acids and whole protein on plasma amino acid and urea nitrogen concentrations in humans. *J Parenter Enteral Nutr* 1991;15(1):48-53.
17. Metges CC, El-Khoury AE, Selvaraj AB, et al. Kinetics of L-[1-¹³C] leucine when ingested with free amino acids, unlabeled or intrinsically labeled casein. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E1000-E1009.
18. Mönch E, Herrmann ME, Brösicke H, et al. Utilisation of amino acid mixtures in adolescents with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155(Suppl 1):S155-S120.
19. van Rijn M, Hoeksma M, Sauer P, et al. Protein metabolism in adult patients with phenylketonuria. *Nutrition* 2007;23:445-53.
20. Turki A, Ueda K, Cheng B, et al. The indicator amino acid oxidation method with the use of L-[1-¹³C]leucine suggests a higher than currently recommended protein requirement in children with phenylketonuria. *J Nutr* 2017;147:211-7.
21. Ahring K, Belanger-Quintana A, Dokupil K, et al. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clin Nutr* 2009;28(3):231-6.
22. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J Am Diet Assoc* 2003;103:1167-73.
23. Aguiar A, Ahring K, Almeida MF, et al. Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: no uniformity of approach. *Mol Genet Metab* 2015;115(1):17-22.
24. Pinto A, Ahring K, Ferreira Almeida M, et al. Blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria from Europe between 2012 and 2018: Is it a changing landscape. *Nutrients* 2024;16:2064.
25. Hennermann JB, Roloff S, Gellermann J, et al. Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 2013;36(5):747-56.
26. MacDonald A. Diet and compliance in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000; 159(Suppl 2):S136-41.
27. Yi SHL, Singh RH. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD004731.
28. Acosta PB, Wenz E, Williamson M. Nutrient intake of treated infants with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1977;30(2):198-208.
29. Acosta PB, Yannicelli S. Protein intake affects phenylalanine requirements and growth of infants with phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl* 1994;407:66-7.
30. Kindt E, Motzfeldt K, Halvorsen S, et al. Protein requirements in infants and children: a longitudinal study of children treated for phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1983;37(5):778-85.
31. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J Am Diet Assoc* 2003;103(9):1167-73.
32. Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, et al. Early dietary treated patients with phenylketonuria can achieve normal growth and body composition. *Mol Genet Metab* 2013;110 Suppl:S40-3.

33. FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements, Report of a Joint FAO/ WHO/UNU Expert Consultation. Geneva: World Health Organ Tech Rep Ser 1985;724:1-2016.
34. Duran GP, Rohr FJ, Slonim A, et al. Necessity of complete intake of phenylalanine-free amino acid mixture for metabolic control of phenylketonuria. *J Am Diet Assoc* 1999;99(12):1559–63.
35. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, et al. The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab* 2007;91(1):48-54.
36. Hidalgo IJ, Borchardt RT. Transport of a large neutral amino acid (phenylalanine) in a human intestinal epithelial cell line: Caco-2. *Biochim Biophys Acta* 1990;1028(1):25-30.
37. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, et al. Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(2):153-8.
38. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006;29(6):732-8.
39. Pietz J, Kreis R, Rupp A, et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest* 1999;103(8):1169-78.
40. Devries MC, Sithamparapillai A, Brimble KS, et al. Changes in kidney function do not differ between healthy adults consuming higher- compared with lower- or normal-protein diets: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr* 2018;148(11):1760-75.
41. van Elswyk ME, Weatherford CA, McNeill SH, et al. A systematic review of renal health in healthy individuals associated with protein intake above the US recommended daily allowance in randomized controlled trials and observational studies. *Adv Nutr* 2018;9(4):404-18.
42. Vardy ERLC, MacDonald A, Ford S, Hofman DL. Phenylketonuria, co-morbidity, and ageing: a review. *J Inherit Metab Dis* 2020;43(2):167-78.
43. Hennermann JB, Roloff S, Gellermann J, et al. Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(5):747-56.
44. Dietary protein quality evaluation in human nutrition. Report of an FAQ Expert Consultation. FOA Food Nutr Pap 2013;92:1-66.
45. Macleod EL, Ney DM. Nutritional management of phenylketonuria. *Ann Nestle* 2010;68(2):58-69.
46. Levers-Landis CE, Hoff AL, Brez C, et al. Situational analysis of dietary challenges of the treatment regimen for children and adolescents with phenylketonuria and their primary caregivers. *J Dev Behav Pediatr* 2005;26(3):186-93.
47. Prince AP, McMurray MP, Buist NR, et al. Treatment products and approaches for phenylketonuria: improved palatability and flexibility demonstrate safety, efficacy and acceptance in US clinical trials. *J Inherit Metab Dis* 1997;20(4):486-98.
48. Evans S, Daly A, Chahal S, et al. Food acceptance and neophobia in children with phenylketonuria: a prospective controlled study. *J Hum Nutr Diet* 2016;29(4):427-33.
49. Ney DM, Gleason ST, van Calcar SC, et al. Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(1):32-9.

50. van Calcar SC, MacLeod EL, Gleason ST, et al. Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *Am J Clin Nutr* 2009;89(4):1068-77.
51. MacLeod EL, Clayton MK, van Calcar SC, et al. Breakfast with glycomacropeptide compared with amino acids suppresses plasma ghrelin levels in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010;100(4):303-8.
52. Evans S, Daly A, Chahal S, et al. Food acceptance and neophobia in children with phenylketonuria: a prospective controlled study. *J Hum Nutr Diet* 2016;29:427-33.
53. Evans S, Daly A, Chahal S, et al. The influence of parental food preference and neophobia on children with phenylketonuria (PKU). *Mol Genet Metab Rep* 2018;14:10-14.

GLUKOMAKROPEPTİDLER VE METABOLİK SENDROM ÜZERİNE ETKİLERİ

Prof. Dr. A. Çiğdem Aktuğlu Zeybek

**İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı**

I. Giriş

Glikomakropeptidler (GMPler), peynir üretimi sırasında şimosin tarafından κ -kazeinin parçalanmasıyla oluşan, peynir altı suyu kaynaklı biyoaktif peptitlerdir. GMP'nin en belirgin özelliklerinden biri, fenilalanin de dahil olmak üzere aromatik amino asitleri içermemesi nedeniyle, fenilketonüri (FKU) hastaları için ideal bir alternatif protein kaynağı olmasıdır (Tosi M, 2024). FKU dışında, son yıllarda yapılan araştırmalar GMP'nin metabolik sendrom (MetS) ile ilişkili metabolik yollar ve insulin salınımını, lipid metabolizması, bağırsak mikrobiyotası ve enflamasyon üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (Bensi G, 2022; Sauv  M, 2024; Foisy-Sauv M, 2021).

FKU ve MetS farklı metabolik bozukluklar olmasına rağmen, araştırmalar geleneksel düşük proteinli, amino asit (AA) bazlı tıbbi beslenme tedavisi uygulanan FKU hastalarında, özellikle obezite, bozulmuş glukoz metabolizması ve kardiyovasküler işlev bozukluğu gibi metabolik komplikasyonlar gelişme riskinin arttırdığını göstermektedir (Bensi G, 2022). Hem FKU hem de MetS için olası faydaları göz önünde bulundurulduğunda, GMP'lerin bu hastalıklardaki ana metabolik sorunları çözebilecek yenilikçi bir diyet çözümü olabileceği düşünülmektedir. Bu derlemede GMP'lerin FKU beslenme uygulamalarındaki yeri, MetS bulgularını hafifletmedeki rolü, bağırsak mikrobiyotası, insulin düzenlenmesi ve enflamasyon üzerine etkileri yanısıra FKU ve MetS arasındaki ilişki özetlenecektir.

II. Glukomakropeptidlerin Biyokimyasal Yapısı

GMP'ler, süt proteinlerinden biri olan kappa-kazeinin peynir üretimi sırasında kimosin (rennin) enzimiyle parçalanması sonucu açığa çıkan peptitlerdir (Foisy-Sauv M, 2021; Ebrahimi A, 2024). GMP, peynir altı suyunda bol miktarda bulunur ve whey proteinlerinin yaklaşık %20'sini oluşturur (Córdova-Dávalos L, 2019). GMP'nin yapısal özellikleri incelendiğinde, 64 amino asitten oluşan bir peptit olduğu ve belirgin bir karbonhidrat içeriğine sahip olduğu görülmektedir. GMP'nin karbonhidrat içeriği, galaktoz, N-asetilnöraminik asit (sialik asit), N-asetilglukozamin, fukoz ve mannoz gibi şeker bileşenlerinden oluşmaktadır (Reyes-Pavón M, 2020). GMP'nin fenilalanin, tirozin ve triptofan gibi aromatik amino asitleri

düşük düzeyde içermesi, özellikle fenilketonüri (FKU) hastaları için ideal bir protein kaynağı olmasını sağlamaktadır (Montanari A, 2022).

III. Glukomakropeptidler ve Fenilketonüri

FKU, fenilalanin hidroksilaz (FAH) enzimini kodlayan *FAH* genindeki mutasyonlar sonucu oluşan otozomal resesif bir bozukluktur. FAH enzimi, FA'yı tirozine dönüştürmekten sorumludur. FAH eksikliği, tedavi edilmediği takdirde, kan dolaşımında FA'nın toksik düzeylere yükselerek ciddi nörotoksisiteye, zeka geriliklerine ve nörolojik bulguların gelişmesine yol açar. (Daly A, 2021; Shyam R, 2024). FKU'lu hastaların birincil tedavisi, ömür boyu süren, doğal protein alımının ciddi olarak kısıtlandığı, yeterli protein alımının sağlanabilmesi için FA içermeyen aminoasit (AA) formülalar ile desteklenen düşük FA içerikli bir tıbbi beslenme tedavisidir. Ancak kullanılan bu sentetik AA formülaların tadının kötü olması, metabolik oynamalara yol açacak biçimde hızlı emilmeleri gibi önemli sınırlamaları olmasının yanısıra, bağırsak mikrobiyotası ve metabolik sağlık üzerine potansiyel olumsuz etkileri de bulunmaktadır (Delsoglio M, 2023). GMP bazlı formülalar ise metabolik denge, tokluk üzerine olumlu etkileri ve daha kolay tüketimleri nedeni ile hastaların tedavisinde umut verici alternatifler olarak dikkati çekmektedir (Tosi M, 2024; Qu W, 2023; Shyam R, 2024).

GMP-temelli formüla kullanımının AA-temelli formüla kullanımına dayanan tedavilerinden çeşitli farklılıkları bulunmaktadır:

- **Plazma fenilalanin düzeyleri:** GMP'lerin FKU yönetimindeki en önemli avantajlarından biri, kan FA seviyelerindeki dalgalanmalarını azaltarak metabolik kontrolü iyileştirme üzerine olumlu etkileridir. Serbest AA'lar hızla emilip metabolize edilirken, GMP içerisindeki amino asitler daha stabil bir salımın sağlayarak plazma FA düzeylerinin daha kararlı olmasına yol açar. Ayrıca, GMP'ler, FA ile yarışa girerek FA'nın beyine giriş miktarını sınırlamaya yardımcı olabilecek büyük nötral amino asitler (LNAA) içerirler. Klinik deneyler, GMP temelli diyet tüketen FKU hastalarının, metabolik kontrollerinin geleneksel AA formülleri kullananlara göre daha iyi olduğunu, kan FA düzeyindeki postprandiyal artışların daha az olduğunu göstermiştir (Daly A, 2021; Sauvé M, 2024).
- **Tat ve tokluk duygusu:** AA bazlı tıbbi formülaların lezzetlerinin genellikle kötü olması özellikle FKU'lu adolesanlar ve yetişkinlerin tıbbi beslenme tedavisine uyumlarında azalmaya yol açmaktadır. Buna karşın, GMP bazlı formülasyonların daha lezzetli olması hastalarda diyet uyumunu ve yaşam kalitesini artırmıştır (Bensi G, 2022). Tıbbi beslenme tedavisine uyum metabolik dengesizlikleri önlemek ve FKU'nun uzun vadeli komplikasyonlarını azaltmak açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca çalışmalar, GMP'lerin, açlığı uyaran ghrelin, insulin, AA formüllere oranla, daha etkin bir şekilde bastırıldığını göstermiştir. Çeşitli araştırmacılar bu durumu,

GMP'nin FKU'lu bireylerin açlığı yönetmelerine ve diyetlerini daha iyi kontrol etmelerine yardımcı olabileceğini belirtmektedirler (Delsoglio M, 2023; Warner J, 2024).

- **Kemik sağlığı:** FKU yönetimindeki diğer bir önemli sorun ise kemik sağlığıdır. FKU hastalarında uzun süreli AA bazlı tıbbi besin kullanımı, daha düşük kemik mineral yoğunluğu ve artmış osteoporoz riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu sorunun altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır, ancak araştırmalar AA bazlı formülasyonlarının aşırı kalsiyum atımını uyurabileceğini ve optimal kemik destekleyici besinleri sağlayamayabileceğini öne sürmektedir. Buna karşılık, GMP temelli diyetlerin, daha dengeli amino asit bileşimi ve esansiyel minerallerin daha iyi tutulması nedeniyle kemik sağlığının olumlu yönde desteklenmesi ile ilişkilendirilmektedir (Delsoglio M, 2023).

IV. Glikomakropeptitler ve Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (MetS) obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemiden oluşan, bireylerin tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini önemli ölçüde arttıran bir tablodur. MetS'in artan yaygınlığı, etkisini hafifletebilecek diyet müdahalelerini belirleme konusunda çalışmalarda artışa yol açmıştır (Saklayen MG, 2018; Valerio G, 2024). Dünya genelinde MetS sıklığı giderek artmakta olup, yaşam tarzı değişiklikleri, sedanter hayat, düzensiz beslenme ve genetik yatkınlık tüm yaş gruplarında bu artışın temel nedenleri arasında yer almaktadır (Engin A, 2017; Valerio G, 2024).

GMP'lerin MetS üzerindeki etkilerinden bir kısmının, insülin duyarlılığı ve glisemik kontrol üzerindeki etkileri aracılığıyla ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Çalışmalar, GMP tüketiminin, kazein veya serbest AA karışımlarına kıyasla daha düşük postprandiyal glukoz ve insülin seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, GMP'nin insülin duyarlılığını iyileştirebileceği ve tip 2 diyabet gelişme riskini azaltabileceğinin öne sürülmesine yol açmıştır (Sauvé M, 2024; Lu J, 2022; Monatari A, 2022). Mekanik olarak, GMP'nin, glukoz metabolizması ve iştah düzenlemesinde anahtar rol oynayan GLP-1 ve PYY gibi bağırsak hormonlarının salgılanmasını artırabileceği düşünülmektedir. Bu hormonlar sadece insülin salgısını ve glukoz homeostazını uyarmakla kalmaz, aynı zamanda tokluk duygusunda artış ve besin tüketiminde azalmaya katkıda bulunarak MetS'li bireylerde kilo yönetimi için yararlı olabilir (Sauvé M, 2024). Ayrıca, GMP'lerin LDL-kolesterol düzeyini azalttığı ve HDL-kolesterol düzeyini artırarak kardiyoprotektif etki gösterebileceği belirtilmektedir (Adler S, 2024).

Bu umut verici bulgulara rağmen, çalışmaların bir kısmı GMP'lerin obezite ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri konusunda çelişkili sonuçlar vermiştir. Bazı araştırmalar, GMP'lerin vücut yağ birikimini azalttığını ve lipid profillerini iyileştirdiğini gösterirken, diğer çalışmalar obezite ile ilgili sonuçlar üzerinde önemli bir etkisi olmadığını öne sürmüştür. Örneğin, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde GMP'nin etkilerini inceleyen bir çalışmada, GMP'nin kilo alımını önlemediğini veya yağ

dokusunda seramid birikimini hafifletmediği saptanmıştır (de Hart N, 2024). Bu farklılıklar, çalışmaların tasarımı, dozajlar veya GMP'lerin tüketildiği diyet matrisi gibi faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle GMP'lerin en yararlı metabolik etkilerini gösterdiği özel koşulları belirlemek için daha fazla araştırmaya gereksinim duyulmaktadır.

Bir diğer önemli araştırma alanı ise GMP'lerin bağırsak sağlığı ve enflamasyon üzerindeki etkisidir. Bağırsak mikrobiyotası, metabolik düzenlemede kritik bir rol oynar. Disbiyozun, MetS gelişiminde yer alan faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalar, GMP'nin prebiyotik olarak işlev görebileceğini, yararlı bağırsak bakterilerinin büyümesini seçici olarak desteklerken, patojen mikroorganizma popülasyonlarını azaltabileceğini öne sürmektedir (Córdova-Dávalos L, 2019; Qu W, 2023). Ayrıca, GMP'nin anti-enflamatuvar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu durumun, MetS'de yaygın olarak gözlemlenen kronik düşük dereceli enflamasyonu bastırmada yardımcı olabileceği öne sürülmektedir. MetS'li bireylerde TNF- α ve IL-6 gibi enflamasyon belirteçleri, sıklıkla yüksektir (Reyes-Pavón M, 2020; Adler S, 2024). Hayvan ve insan çalışmaları, GMP'lerin bu sitokinlerin azaltabildiğini göstermiştir. GMP'ler, doğrudan glukoz ve lipid metabolizması üzerindeki etkilerinin ötesinde, bağırsak mikrobiyotasını ve enflamasyonu düzenleyerek ek metabolik yararlar da sağlayabilirler.

V. Fenilketonüri Metabolik Sendrom ve GMP'ler

FKU geleneksel olarak bir amino asit metabolizması bozukluğu olarak görülse de, FKU'lu bireylerin MetS ile ilgili komplikasyonlar geliştirme riski bulunmaktadır (Shyam R, 2024). Güncel araştırmaların bir kısmı, FKU hastalarının çeşitli **fizyolojik ve beslenmeye bağlı faktörler** nedeniyle **metabolik sendrom (MetS) geliştirme riskinin daha yüksek olabileceğini** öne sürmektedir. Klasik olarak FKU hastalarında tıbbi beslenme tedavisi yönetimi **katı bir düşük proteinli diyet ve protein ihtiyacını karşılamak için amino asit (AA) formülleriyle desteklenmesi** yoluyla sağlanmaktadır. Bu tedavi, aşırı **FA birikimini önlemeye yardımcı olsa da, ömür boyu süren bu beslenme kısıtlamalarının obezite, insulin direnci ve bozulmuş lipid metabolizması gibi metabolik bozulmalara katkıda bulunabileceğine dair endişeler giderek artmaktadır** (Tosi M, 2024). Bu risk artışının temel nedenlerinden biri, **AA temelli tıbbi gıdaların besin bileşimidir**. Bu formüller genellikle **kalori alımını karşılamak için yüksek oranda karbonhidrat içermektedir. Bütün proteinlerden farklı olarak, serbest amino asitler hızla emilir ve metabolize edilir, bu da daha yüksek insülin gereksinimine, bozulmuş glukoz homeostazına ve yağlanma eğiliminin artmasına yol açabilir** (Sauvé M, 2024). Ayrıca, çalışmalar **AA temelli diyetler tüketen FKU hastalarının dinlenme halindeki enerji harcamasının daha düşük ve yağ kütlelerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu** göstermektedir. Bu durum, **metabolik bozukluk riskinin artmasına katkıda bulunmaktadır** (Bensi G, 2022).

GMP'ler, kan şekeri düzeylerinin dengelenmesi, tokluk hissinin artırılması ve metabolik verimliliğin desteklenmesi açısından daha fizyolojik olarak dengeli bir protein kaynağı sunarak bu sorunlara bir çözüm getirebilme potansiyeline sahiptir. AA bazlı formülaların aksine, GMP'ler daha yavaş sindirilir, bu da amino asitlerin kademeli olarak emilmesini sağlayarak insülin düzeyinde ani yükselmelerini önlemeye ve insülin direnci riskini azaltmaya yardımcı olabilir (Delsoglio M, 2023). Ayrıca, GMP bazlı diyetlerin bağırsak mikrobiyota çeşitliliğini artırdığı ve geleneksel AA bazlı formüllerle ilişkili disbiyozu önleyebileceği gösterilmiştir (Adler S, 2024). Tüm bu bulgulara ek olarak, bazı FKU hastalarında trigliserid düzeylerinde artış ve HDL-kolesterol düzeylerinde düşme gibi lipid metabolizması bozuklukları görülebilmektedir Bu durum, MetS'in önemli göstergelerinden biridir (Valerio G, 2024). GMP'lerin kolesterol düşürücü etki gösterdiği göz önüne alındığında, GMP'nin FKU diyet yönetimine katılması, bu hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmaya yardımcı olabilir (Sauvé M, 2024).

VI. Sonuçlar ve Gelecek Yönelimler

GMP'ler hem FKU hem de MetS için son derece umut verici besin kaynaklarıdır. Düşük FA protein kaynağı sağlama yeteneği, onu FKU yönetimi için değerli kılarken, metabolik kontrolü iyileştirme, tokluk duygusunda artma ve kemik sağlığında artış gibi avantajlar sunar. Ayrıca, insülin duyarlılığını iyileştirme, bağırsak mikrobiyotasını düzenleme ve enflamasyonu azaltmadaki potansiyel rolleri, GMP'lerin MetS için de yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, uzun vadeli metabolik etkilerini tam olarak açığa çıkarmak ve kullanımı için en uygun diyet koşullarını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Adler SM, Paluska MR, Svoboda KR, Dallas DC. Immunomodulatory bioactivities of glycomacropeptide. *J Functional Foods* 2024;115:106084.
2. Bensi G, Carbone MT, Schiaffino MC, Parolisi S, Pozzoli A, Biasucci G. Quality of life aspects of a low-protein diet using GMP in patients with phenylketonuria. *J International Medical Res* 2022;50(9):1–9.
3. Córdova-Dávalos LE, Qu W, Montanari A. The role of glycomacropeptides in gut microbiota modulation. *Journal of Dairy Science* 2019;102(4):2457-2472.
4. Daly A, Evans S, Pinto A, Ashmore C, MacDonald, A. Protein substitutes in PKU; Their historical evolution. *Nutrients* 2021;13(2):484.
5. de Hart NMMP, Petrocelli JJ, Nicholson RJ, et al. Dietary delivery of glycomacropeptide within the whey protein matrix is not effective in mitigating tissue ceramide deposition and obesity in high-fat fed mice. *Journal of Dairy Science* 2024;107(2):669–682.

6. Delsoglio M, Capener R, MacDonald A, et al. Evaluation of a new 'mix-in' style glycomacropeptide-based protein substitute for food and drinks in patients with phenylketonuria and tyrosinemia. *Nutrients* 2023;15(3598):1–13.
7. Ebrahimi A, Andishmand H, Huo C, et al. Glycomacropeptide: A comprehensive understanding of its major biological characteristics and purification methodologies. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 2024;23:e13370.
8. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2017;960:1-17.
9. Foisy-Sauv M, Morrin F. Dairy peptides and metabolic health: A review. *Nutrients* 2021;13(2):484.
10. Kondrashina A, Reyes-Pavón M, Sarkar D. Oxidative stress and milk peptides. *Antioxidants* 2020; 9(3):322.
11. Lu J, Requena T, Roldán A. Role of dairy bioactive peptides in metabolic syndrome. *Frontiers in Nutrition* 2022;9:654-673.
12. Montanari A, Quet J, Requena T. Dairy-derived peptides and metabolic disorders: A comprehensive review. *Food Research International* 2022;156:111042.
13. Qu W, Roldán A, Montanari A. Functional peptides from dairy proteins and their effects on gut microbiota. *Current Opinion in Food Science* 2023;47:100950.
14. Reyes-Pavón M, Sarkar D, Lu J. Impact of dietary peptides on gut inflammation and metabolic health. *Nutrients* 2020;12(10):3021.
15. Roldán A, Requena T, Qu W. Dairy bioactive peptides and their potential role in metabolic health. *Food & Function* 2016;7(3):1160-1175.
16. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Current Hypertension Reports* 2018;20(2):12.
17. Sauvé MF, Feldman F, Sané AT, et al. Glycomacropeptide as an efficient agent to fight pathophysiological mechanisms of metabolic syndrome. *Nutrients* 2024;16(871):1–29.
18. Shyam R, Panda HS, Mishra J, Panda JJ. Emerging biosensors in phenylketonuria. *Clinica Chimica Acta* 2024;559:119725.
19. Tosi M, Fiori L, Tagi V M, et al. Glycomacropeptide-based protein substitutes for children with phenylketonuria in Italy: A nutritional comparison. *Nutrients* 2024;16(956):1–14.
20. Valerio G, Di Bonito P, Calcaterra V, et al. Pediatric metabolic syndrome: A position paper of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology. *Italian Journal of Pediatrics* 2024;50: 205.
21. Warner J, Stocke, R, Brandt K, et al. Appetite, food intake, and gut hormone responses to glycomacropeptide protein ingestion in older adults. *Appetite* 2024;200:107509.

FENİLKETONÜRİ TEDAVİSİNDE BÜYÜK NÖTRAL AMİNOASİTLERİN (LNAA) KULLANIMI

Prof. Dr. Serap Sivri

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Ankara

Fenilketonüri (FKÜ), fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin eksik veya yetersiz çalışması sonucu fenilalanin metabolizmasını etkileyen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. PAH enziminin etkin olmaması durumunda, diyetle alınan fenilalanin (FA) yıkılamaz ve kandaki fenilalanin düzeyleri tehlikeli boyutlara ulaşabilir. Bu durum beyinde toksik etkiler oluşturarak nörolojik ve bilişsel bozukluklara neden olabilir. FKÜ tedavisinde temel hedef, kan fenilalanin seviyelerini kontrol altında tutmaktır. Bu amaca ulaşmak için genellikle düşük fenilalanin içeren diyetler uygulanmaktadır. Ancak büyük nötral aminoasitlerin (Large Neutral Amino Acids - LNAA) kullanımı, tedaviye alternatif ve destekleyici bir yöntem olarak gündeme gelmiştir.

Hiperfenilalaninemi ve Beyin Üzerindeki Etkileri

Fenilketonüride geleneksel tedavi yaklaşımı kısıtlı fenilalanin alımına izin veren ve yaşam boyu devam eden diyet uygulamasıdır. Hastalarda özellikle artan yaşla birlikte diyet tedavisine uyumsuzluk en temel sorunlardan biri haline gelmektedir. Diyete uyumu iyi olan olgularda bile geleneksel tedavide santral sinir sisteminde fenilalanin düzeylerindeki artışın yanı sıra, fenilalanin-dışı büyük nötral aminoasitler (LNAA) ve nörotransmitterlerin düzeylerindeki azalma iyi bilinen sorunlardandır. Buna bağlı olarak nöropsikolojik problemler, dikkatte azalma, okul performansında düşüş, IQ'da azalma, beyaz cevherde etkilenme ve demiyelinizasyon sorunları tanımlanmıştır. Benzer şekilde, standart tedavide nörokognitif fonksiyonlarda bozulma ile ilgili çok sayıda yayın mevcuttur. Erken tanı konmuş ve uygun tedavi gören hastalarda dahi yönetici işlevler suboptimal olabilir.

Fenilalanin, LAT1 taşıyıcı proteini aracılığıyla kan-beyin bariyerinden geçer. Ancak kanda fenilalanin düzeylerinin artışı, diğer büyük nötral aminoasitlerin (tirozin, triptofan vb.) beyine geçişini engelleyebilir. Bu durumun sonucunda beyinde şu etkiler ortaya çıkabilir:

- **Nörotransmitter sentezinde azalma:** Fenilalanin fazlalığı, tirozin ve triptofanın taşıyıcılarını engelleyerek dopamin ve serotonin sentezinde azalmaya yol açar. Dopamin eksikliği hareket kontrolünde, serotonin eksikliği ise ruh hali ve uyku düzeninde bozulmalara neden olabilir.

- **Beyaz madde değişiklikleri:** Demiyelinizasyon (miyelin kaybı) ve hipomiyelinizasyon (yetersiz miyelin oluşumu) gibi sorunlar, beyaz madde lezyonları ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Kontrol altına alınan fenilalanin düzeyleri ile bu lezyonlar kısmen düzeltilebilir.
- **Gri madde kaybı:** Motor ve premotor korteks ile talamusta gri madde hacminde azalma görülür. Bu durum, nöron boyutlarında küçülme ve gelişimsel gecikmelerle ilişkilidir.
- **Oksidatif stres:** Yüksek fenilalanin düzeyleri, reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak DNA, protein ve lipitlerde hasara neden olabilir. Bu durum nörolojik hasar riskini artırır.
- **Amiloid benzeri yapılar:** Yüksek fenilalanin seviyeleri, amiloid benzeri yapılar oluşturarak beyin için sitotoksik etkiler yaratabilir.

LNAA'ların Etki Mekanizması

Büyük nötral aminoasit desteği fenilketonüri tedavisindeki seçeneklerden birisidir. Bu tedavi seçeneği ile hastalarda bilişsel fonksiyonlar ve yaşam kalitesi arttırabilir. Konvansiyonel diyet tedavisine göre daha serbest bir beslenme şekline olanak vermesi nedeniyle hasta memnuniyetini ve tedaviye uyumu belirgin olarak arttırır. Fenilalanin ve diğer LNAA'lar kan-beyin bariyerinde LAT-1 adı verilen ortak bir taşıyıcı proteini yarışmalı olarak kullanır. Fenilalanin en düşük K_m değerine sahip olduğu için diğer LNAA'lardan daha güçlü olarak LAT-1'e bağlanır. Bu yarışmalı ve iki yönlü bir taşıma sistemidir. Fenilalanin tirozin, triptofan ve diğer LNAA'lar ile yarışarak, santral sinir sistemindeki konsantrasyonlarını azaltır. Beyne alınan her bir fenilalanin için diğer bir LNAA kana verilir. Bu durum hastalarda bilinen dopamin, serotonin, katekolaminler gibi nörotransmitterlerdeki eksikliği daha belirgin hale getirir. Ortamda yeterli miktarda yarışmacı LNAA bulunduğunda LAT-1 seviyesinde yarışmalı inhibisyon ile fenilalanin hem beyine daha az girer, hem de beyine alınan her bir LNAA karşılığında fenilalanin kana geri taşınır. Santral sinir sisteminde fenilalanin-dışı LNAA ve nörotransmitter düzeyleri yükselir. LAT-1, santral sinir sistemi dışında ince barsak hücrelerinde de seçici olarak LNAA taşınmasına aracılık eder. İnce barsak hücrelerindeki yarışma ile LNAA takviyesi kan fenilalanin düzeyinde düşüş sağlamak amacıyla da kullanılmaktadır.

Değişik tedavi rejimleri ile kan fenilalanin düzeylerinde %39-52 oranında düşüş olduğunu gösteren çalışmalar vardır. LNAA desteğinin çoklu tedavi hedefleri olabilir. %80'e varan oranlarda doğal gıda alımına olanak veren yarı serbest diyet uygulaması ile yaşam kalitesinde artış, hasta memnuniyeti ve diyete uyumda artış sağlar. Bunun dışında değişik tedavi rejimleri ile değişik amaçlı çalışmalar yapılmıştır. Ana başlıkları ile bu hedefler beyin fenilalanin konsantrasyonlarının azaltılması, kan fenilalanin konsantrasyonlarının azaltılması, serebral nörotransmitter sentezinin arttırılması, beyin fenilalanin-dışı LNAA ve esansiyel amino asit konsantrasyonlarının arttırılması, beyin enerji kullanımında ve protein anabolizmasında artış olarak sayılabilir.

Büyük nötral aminoasitler (LNAA'lar), fenilalanin ile aynı taşıyıcı sistemleri (LAT1) kullanarak beyine geçer. LNAA'ların hiperfenilalaninemiadaki etkileri şu şekilde detaylandırılabilir:

- **Taşıyıcı rekabeti:** LNAA'lar, fenilalanin ile rekabet ederek beyine geçişini sınırlar. Taşıyıcı proteinlerin dolması sonucu beyine daha az fenilalanin geçer.
- **Düşük beyin fenilalanin düzeyleri:** LNAA takviyesi, beyindeki fenilalanin birikimini azaltarak nörotoksik etkileri sınırlar. Bu durum, nörolojik fonksiyonları korumaya yardımcı olabilir.
- **Nörotransmitter sentezinin desteklenmesi:** Tirozin ve triptofan düzeylerindeki artış, dopamin ve serotonin sentezinin normale dönmesine katkı sağlar.

Araştırma ve Klinik Çalışmalar

Büyük nötral aminoasit tedavisi ilk kez 1948 yılında diyet ile fenilalanin kısıtlamasına bir alternatif olarak önerilmiştir (Christensen, 1948). Daha sonraki yıllarda tirozin ve triptofan başta olmak üzere değişik LNAA'lar ile birçok çalışma yapılmıştır. LNAA desteği ile herhangi bir aminoasit dengesizliği olmadan, BOS/serum fenilalanin oranında düşme olduğu gösterilmiştir (Berry, 1982). İlk LNAA destek tedavisi Danimarka'daki John F. Kennedy Enstitüsü tarafından fenilalaninden kısıtlı diyetle uyumsuz erişkin fenilketonüri hastaları için geliştirilmiştir (Lou, 1994). Bir yıl sonra yapılan bir çalışmada LNAA ekleme tedavisinin hastalarda negatif bir nitrojen dengesine (lizin eksikliği) yol açabileceğine dikkat çekilmiş (Dotremont, 1995) ve sonrasında LNAA formüllerine katyonik aminoasitler standart olarak eklenmeye başlanmıştır. 1995 yılında Pietz tarafından beyine giren fenilalanin miktarının proton manyetik rezonans spektroskopisi (1H MRS) ile ölçülebileceği gösterilmiş, hemen ardından da aynı yöntemle LNAA tedavisinin beyine fenilalanin taşınmasını bloke edebildiği gösterilmiştir (Pietz, 1999).

Bu konuda öne çıkan belli başlı çalışmalar şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. **Walter ve Arkadaşları (2002):** FKÜ hastalarında LNAA takviyesinin beyin fenilalanin düzeylerini azalttığı ve nörolojik işlevleri koruduğu gösterilmiştir. Kan fenilalanin düzeylerinde belirgin bir değişiklik olmamasına rağmen, bilişsel performans iyileşmeleri kaydedilmiştir.
2. **Matalon ve Arkadaşları (2006):** LNAA'lar, bilişsel performansta anlamlı bir artış sağlamıştır. Bu etkiler, diyetle kombine olarak kullanıldığında daha belirgin hale gelmiştir.
3. **Zimmermann ve Arkadaşları (2012):** Çocuklarda LNAA kullanımı, bilişsel işlev ve nörogelişimsel parametrelerde anlamlı iyileşmelerle sonuçlanmıştır. Beyin fenilalanin seviyelerindeki azalma, bu iyileşmelerle paralellik göstermiştir.
4. **Vliet ve Arkadaşları (2021):** FKÜ'lü hastalarda LNAA tedavisinin, fenilalanin kısıtlaması olmayan bir diyetle birlikte uygulanmasının etkili olabileceği belirtilmiştir.

Kullanım Alanları

LNAAs genellikle diyete uyumda zorluk çeken yetişkin FKÜ hastaları için kullanılır. Ancak yaşamın erken döneminde, beyin gelişiminin kritik olması nedeniyle çocuklarda daha dikkatli bir yaklaşım gerektirir. Kullanım alanları detaylı olarak açıklanacak olursa;

1. **Yetişkin hastalar:** Yetişkin FKÜ hastalarında, diyet uyumunun zorlu olduğu durumlarda tercih edilir. Özellikle büyük şehirlerde yaşayan ve sosyal hayatları aktif olan bireyler için kullanımı önemlidir.
2. **Diyetle kombinasyon:** LNAAs, fenilalanin kısıtlayıcı diyetlerle kombine olarak nörolojik koruma sağlamak amacıyla kullanılabilir.
3. **Nörolojik koruma:** Beyindeki fenilalanin birikimini azaltarak nörolojik sağlığı destekler.

Kullanım Şekli:

- **Takviye formu:** Toz veya tablet formunda sunulur. Hasta yaş grubuna ve tercihinine göre çeşitli formlar tercih edilebilir.
- **Dozaj:** Yaş, kilo ve fenilalanin düzeyine bağlı olarak ayarlanır. Genellikle günlük doz 0.5-1 gr/kg arasında değişir.
- **Diyetle birlikte kullanım:** LNAAs, düşük fenilalaninli diyetle kombine olarak uygulanmalıdır. Diyet düzeni bozulduğunda tek başına yeterli olmayabilir.
- **Düzenli izleme:** Kan fenilalanin seviyeleri ve nörolojik işlevlerin düzenli olarak izlenmesi gerekir.
- **Uzman gözetimi:** Tedavi, doktor ve diyetisyen kontrolünde bireyselleştirilerek uygulanmalıdır.

Avantaj ve Dezavantajları:

- **Avantajları**
 - Diyet kısıtlamalarını hafifletir ve hastanın yaşam kalitesini artırabilir.
 - Beyin fenilalanin düzeylerini düşürebilir ve bilişsel fonksiyonları koruyabilir.
- **Dezavantajları**
 - Her FKÜ hastasında etkili olmayabilir.
 - Küçük çocuklarda ve gebelerde kullanılmaması veya dikkatli kullanılması gerekir.
 - Kan fenilalanin seviyeleri üzerinde tek başına yeterince etkili değildir.

Onay Durumu

- **Avrupa:** Bazı Avrupa ülkelerinde LNAA takviyeleri, FKÜ tedavisinde diyetle kombine olarak onaylanmıştır. Bu uygulama, daha hafif FKÜ olguları veya yetişkin hastalar için tercih edilmektedir.
- **Amerika Birleşik Devletleri:** ABD’de FDA tarafından birincil tedavi olarak onaylanmamış olmakla birlikte, tamamlayıcı tedavi olarak kullanılmaktadır.
- **Ülkemizde:** Tek başına 8 yaş üzerindeki konvansiyonel diyet tedavisine uyum göstermeyen ve kan fenilalanin düzeyi tedaviye rağmen yüksek seyreden hastalar için onaylanmıştır.

Sonuç

LNAA takviyeleri, FKÜ tedavisinde beyin fenilalanin düzeylerini kontrol altına alarak bilişsel ve nörolojik sağlığı koruma potansiyeline sahip etkili bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Seçilmiş fenilketonüri hastalarına LNAA desteği ile nörokognitif fonksiyonlar ve yönetici işlevlerde iyileşme beklenir. Geç tanı konmuş, uygun tedavi görmemiş ve mental retarde hastalarda da iletişim, sosyal ve motor becerilerde artış sağlayabilir. Ancak, bu tedavi bireyselleştirilmiş bir yaklaşımla uygulanmalı ve uzman kontrolü gerektirmektedir. LNAA’ların kullanımı, diyete uyumun zorlaştığı durumlarda hastalara önemli bir alternatif sunar, ancak geleneksel diyet tedavisinin yerini tam anlamıyla almamaktadır.

Kaynaklar:

1. Pietz J, Kreis R, Rupp A, et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest.* 1999;103:1169-78.
2. Moats RA, Moseley KD, Koch R, et al. Brain phenylalanine concentrations in phenylketonuria: Research and treatment of adults. *Pediatrics* 2003;112:1575-79.
3. Koch R, Moseley KD, Yano S, et al. Large neutral amino acid therapy and phenylketonuria: a promising approach to treatment. *Molecular Genetics and Metabolism* 2003;79:110-13.
4. van Spronsen FJ, de Groot MJ, Hoeksma M, et al. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice. *J Inher Metab Dis* 2010;33:671-76.
5. Lou HC, Lykkelund C, Gerdes AM, et al. Increased vigilance and dopamine synthesis by large doses of tyrosine or phenylalanine restriction in phenylketonuria. *Acta Pædiatr Scand* 1987;76:560-65.
6. Lykkelund C, Nielsen JB, Lou HC et al. Increased neurotransmitter biosynthesis in phenylketonuria induced by phenylalanine restriction or by supplementation of unrestricted diet with large amounts of tyrosine. *Eur J Pediatr* 1988;148(3):238-45.
7. Nielsen JB, Lou HC, Güttler F. Effects of diet discontinuation and dietary tryptophan supplementation on neurotransmitter metabolism in phenylketonuria. *Brain Dysfunction* 1988;1:51-56.

FENİLKETONÜRİDE TEDAVİYE BAŞLAMAK İÇİN KRİTİK EŞİK NE OLMALI?

Prof. Dr. Nur Arslan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

I. Giriş

Fenilketonuri hastalığında tedavinin amacı, beyindeki fenilalanin ve metabolitlerini azaltarak, fenilalaninin merkezi sinir sistemi üzerindeki toksik etkisini önlemektir. Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde optimal kognitif, emosyonel ve nörofizyolojik sağlığı tahsis etmek için kanda fenilalanin düzeyini düşürmek gereklidir. Plazmada fenilalanin ölçümü, fenilketonüri tedavisinin planlanması ve metabolik kontrolün monitorize edilmesi için kullanılan en geçerli biyokimyasal takip parametresidir. Yapılan çalışma ve meta-analizlerde plazma fenilalanin değerinin her 100 µmol/L artışının, hastanın IQ değerinde 0.5 ile 1.4 puan arasında düşmeye neden olduğu; ayrıca, tedavide her 4 haftalık gecikmenin de IQ değerinde 4 puan düşüşle sonuçlandığı gösterilmiştir (Smith I, 1990; Waisbren SE, 2007). Buna karşın, fenilalaninden kısıtlı diyetin de pek çok zorluğu ve dezavantajı bulunmaktadır. Tüm iyileştirmelere rağmen diyetle kullanılan ürünlerin lezzetsiz olması, protein, enerji, vitamin-mineral eksiklikleri gibi komplikasyonlara yol açabilmesi, hastalığın yaşam standardı, sosyal yaşam ve aile içi yaşamda zorluklara neden olması ve sürekli hastaneye gidilerek kan örneği verilmesi en önemli kısıtlılıklardır. Bu nedenle, fenilketonüri hastalarının tedavisine fenilalaninin hangi eşik değeri ile başlanması gerektiği ve kan fenilalanin düzeyinin ömür boyu hangi aralıklarda tutulması gerektiği çok önemli klinik kararları oluşturmaktadır.

II. Tedaviye Başlamak İçin Uluslararası Rehberlerin Önerileri

Sağlıklı bireylerde kanda fenilalanin düzeyi çok dar bir aralıkta tutulur: 0.5-1.5 mg/dL (30-90 µmol/L). Plazma fenilalanin değerinin 2 mg/dL (120 µmol/L)'nin üzerinde bulunmasına hiperfenilalaninemi adı verilir. Günümüze kadar fenilalanin yüksekliği bulunan hastalarda tedaviye başlama eşiğini belirleyen, biri Avrupa biri de Amerika'dan (American College of Genetics and Genomics, ACMG) olmak üzere, iki rehber oluşturulmuş (Vockley J, 2014; van Wegberg AMJ, 2017), daha sonra Amerika grubu yıllar içindeki klinik verilerin kanıt değerinin artması sonucu önerilerini yenileyen revize rehberi 2024 Aralık ayında yayınlamıştır (Smith WE, 2024). Her iki rehberin de hastalardaki diyet düzenlemeleri ve takip parametrelerini içeren öneri şeklinde ek yayınları da mevcuttur (van Spronsen FJ, 2017; Singh RH, 2014).

Ayrıca, ülkemizde de daha çok diyet düzenlemeleri, uygulanacak diyetin içeriği, takip parametreleri ve erişkin hasta yönetimini kapsayan bir öneri yayınlanmıştır (Coskun T, 2022). Aşağıda, her iki uluslararası rehberin tedaviye başlama eşiği ve tanı anında yapılması gereken testler konusundaki önerileri özetlenmiş, ayrıca Tablo I ve II’de bu öneriler gösterilmiştir.

II.a. ACMG Önerileri (Vockley J, 2014, Smith WE, 2024)

Bu rehberde göre yenidoğan taraması sonucu fenilalanin yüksekliği saptanan bir bebek gönderildiğinde, plazma aminoasitlerine bakılması, pterin metabolizması bozuklukları için kan/idrar örneği gönderilmesi, tüm fenilalanin yüksekliği saptanan bebeklere genetik çalışma yapılması, plazma fenilalanin değeri 360 $\mu\text{mol/L}$ ’nin (6 mg/dL) üzerinde olan bebeklere mümkün olan en kısa sürede (ilk hafta içinde) tedaviye başlanması önerilmektedir. Plazma fenilalanin değeri 120-360 $\mu\text{mol/L}$ arasında olan bebeklerin ise, iki yıl süreyle sık aralıklarla, daha sonra ise yıllık olarak takip edilmesi, fenilalanin düzeyinin 360 $\mu\text{mol/L}$ ’nin üzerine çıkması durumunda da tedaviye başlanması önerilmektedir. 2014 rehberinde ömür boyu plazma fenilalanin düzeyinin 120-360 $\mu\text{mol/L}$ arasında olması hedeflenmekte iken, 2024 rehberinde bu değer 360 $\mu\text{mol/L}$ düzeyi veya altında tutulması önerilmiştir (Smith WE, 2024).

Yenidoğan taraması dışında başvuran büyük çocuk ve yetişkinler için; plazma fenilalanin değeri 360-600 $\mu\text{mol/L}$ arasında ise, bununla ilgili net veri olmadığı belirtilmiştir. Takipten çıkan yetişkinlerin en kısa sürede tekrar tedaviye ve takibe alınması, ağır nörolojik ve psikiyatrik bulguları olan yetişkinlere, yapılabılırsa BH4 testinin yapılması veya diyet başlanması, 6 ay sonraki kontrolde klinik yanıt var ise tedaviye devam edilmesi, yanıt yok ise tedavinin sonlandırılması önerilmektedir.

II.b. Avrupa Önerileri (van Wegberg AMJ, 2017)

Bu rehberde göre yenidoğan taraması ile bir bebek gönderildiğinde, pterin metabolizması bozuklukları için kan/idrar örneği gönderilmesi, BH4 tedavi yanıtını öngörmek için genetik çalışma yapılması, plazma fenilalanin düzeyi 360 $\mu\text{mol/L}$ ’nin üzerinde ise mümkün olan en kısa sürede (ilk 10 günde) tedaviye başlanması önerilmektedir. Plazma fenilalanin düzeyi 120-360 $\mu\text{mol/L}$ arasında olan bebeklerin ise en az bir yıl süreyle sık aralıklarla takip edilmesi önerilmiştir. Bebeklerin plazma fenilalanin değeri 240-360 $\mu\text{mol/L}$ arasında ise, bu aralıktaki fenilalanin değerlerinin nörokognitif etkilenmeye yol açmasıyla ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarının birbiriyle çelişkili olması nedeniyle Avrupa rehberi, bu grup bebeğe tedavi başlanmasını önermemektedir. Tedavi almakta olan hastalarda plazma fenilalanin değerinin 12 yaşına kadar olan çocuklarda 120-360 $\mu\text{mol/L}$ arasında; 12 yaşın üzerindeki çocuklar ve yetişkinlerde ise, 120-600 $\mu\text{mol/L}$ arasında tutulması önerilmektedir.

Oniki yaş üzeri çocuklar ve yetişkinlerde herhangi bir nedenle bakılan plazma fenilalanin değerinin 600 $\mu\text{mol/L}$ ’nin üzerinde olması durumunda hastaya tedavi başlanması; takipten çıkan yetişkin hastaların

tekrar tedaviye ve takibe alınması ve tedavinin ömür boyu sürdürülmesi ve bu konuda hastanın da görüşünün alınması önerilmektedir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda tedavisiz plazma fenilalanin düzeyinin 360 µmol/L'nin altında olması durumunda tedavi başlanması önerilmemektedir.

Ülkemizden yayınlanan uzman görüşünde de, yenidoğan taraması sonucu gelen bebeklerde plazma fenilalanin düzeyinin 360 µmol/L'nin üzerinde olması durumunda mümkün olan en kısa sürede (ilk 10 günde) tedaviye başlanması, plazma fenilalanin düzeyi 120-360 µmol/L arasında olan bebeklerin ise, en az bir yıl sık aralıklarla takip edilmesi önerilmiştir (Coskun T, 2022).

Tablo I. İki uluslararası rehberde göre fenilketonuri tanısı sırasında yapılması önerilen testler (Vockley J, 2014; van Wegberg AMJ, 2017; Lowe TB, 2020; Smith WE, 2024)

Parametre	ACMG (2014, 2024)	Avrupa Rehberi (2017)
Tanı koymak	Plazma aminoasit analizi Fenilalanin/tirozin oranı	En yüksek fenilalanin düzeyi Karaciğer hastalığının varlığı açısından inceleme
Tetrahidrobiyopterin metabolizması bozuklukları için BH4 testi*	Fenilalanin yüksekliği olan hastalarda önerilir	Fenilalanin yüksekliği olan ve nörolojik bulguları olan hastalarda önerilir
Genetik çalışma	Tüm hastalarda önerilir	BH4 yanıtılığını öngörmek amacıyla önerilir

*BH4 metabolizması bozukluğuna yönelik idrar veya kanda pozitif bulgu saptanırsa ACMG rehberi enzim analizi, Avrupa rehberi ise genetik test yapılmasını önermektedir.

Tablo II. İki uluslararası rehberde göre farklı yaş grupları ve gebelik durumunda önerilen hedef plazma fenilalanin aralıkları (Vockley J, 2014; van Wegberg AMJ, 2017; Lowe TB, 2020; Smith WE, 2024)

Yaş grubu	ACMG (2014) (2024)*	Avrupa Rehberi (2017)
	Plazma fenilalanin değeri (µmol/L)	
İnfant (1 yaş altı)	120-360 (\leq 360)	<360
Çocuk (1-12 yaş)	120-360 (\leq 360)	<360
Adolesan (12-18 yaş)	120-360 (\leq 360)	<600
Erişkin (18 yaş)	120-360 (\leq 360)	<600
Gebelik öncesi dönemdeki kadın	120-360 (\leq 360)	<360
Gebelik boyunca	120-360 (\leq 360)	120-360

*ACMG 2024 rehberinde her yaş grubunda tedavi ile önerilen fenilalanin düzeyi \leq 360 µmol/L olarak belirlenmiştir

Sonuç olarak her iki uluslararası rehber de 120- 360 µmol/L arasında plazma fenilalanin düzeyi olan her yaş grubundaki hastaya tedavi önermemekte; plazma fenilalanin değeri 600 µmol/L'nin üzerinde kalan her yaş grubu hastaya ise tedavi önermektedir. Plazma fenilalanin düzeyi 360-600 µmol/L arasında olan hastalarda ise Amerika rehberi her yaş grubunda tedavi başlanmasını önerirken, Avrupa rehberi 12 yaşına kadar olan çocuklara bu aralıktaki değerlerde tedavi başlanmasını önermektedir. Plazma fenilalanin düzeyi 240-360 µmol/L arasında olan hastalarda ise her iki rehberde de herhangi bir tedavi önerisi bulunmamaktadır.

III. Daha Düşük Fenilalanin Düzeylerinde Tedaviye Başlanmalı mıdır?

Fenilketonuri hastalığının en önemli takip parametresi plazma fenilalanin değeridir ve yapılan çalışmalarda plazma fenilalanin düzeyi ile hastaların nörokognitif fonksiyonları arasında doğrudan bir ilişki saptanmıştır. Bu nedenle, daha düşük fenilalanin eşik değerlerinde diyetle başlanması konusu daima gündemdeki yerini korumuştur. Fenilalanin ölçümü çok netleşmiş bir takip parametresi olsa da, fenilketonüri hastaların nörokognitif, gelişimsel, psikiyatrik ve emosyonel durumlarının değerlendirilmesi için kullanılan testler arasında bir standardizasyon bulunmamaktadır. Ayrıca, günümüze kadar yapılan çalışmalarda, bu testlerin sonuçlarını doğrudan etkileyebilen ülkelerin sosyoekonomik durumlarının çok farklı olması, bu çalışmalarda yer alan hastaların yaş grupları ve genel sağlıklarının birbirinden farklılığı, çalışmalarda kullanılan fenilalanin değerinin standardize olmaması (çalışma anındaki fenilalanin düzeyi veya ömür boyu fenilalanin ortalamasının kullanılması gibi), sınır değer olarak alınan fenilalanin değerlerinin çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermesi, çalışmalardaki fenilalanin ölçümlerinin tam kan veya plazmadan yapılması, hastalarda kullanılan omega-3 yağ asidi desteği gibi nörokognitif gelişmeyi etkileyebilen ilaçların standardize edilmemiş olması bu çalışmaların tamamından benzer sonuçların elde edilememesine neden olmaktadır (Couce ML, 2019; Romani C, 2022; Thomas L, 2023).

Yakın zamanda, erken dönemde tedaviye başlanan fenilketonüri hastalarda erişkin dönemdeki nörokognitif fonksiyonların değerlendirildiği çalışmaları analiz eden ve biri 26 diğeri ise 46 çalışmayı içeren iki meta-analiz yayınlanmıştır (Romani C, 2022; Thomas L, 2023). İlk çalışmada, fenilketonüri hastalar, erken tedaviye başlansa bile, tüm ölçümlenen parametreler açısından kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden daha kötü test değerlerine sahip bulunmuştur (Romani C, 2022). Ancak, en fazla etkilenen parametrelerin görsel motor beceriler ve görsel mekânsal dikkat hızı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, fenilalanin düzeyindeki her 500 µmol/L artışın, pek çok fonksiyonda 8 persentil düşüşe yol açtığı saptanmıştır (Romani C, 2022). İkinci meta-analizde ise, tedaviye uyumlu ve uyumsuz olan hastalar karşılaştırılmış; genel olarak hem çocukluk çağında hem de erişkin çağda plazma fenilalanin düzeyinin 600 µmol/L'nin altında tutulmasının tüm parametrelerde daha iyi, buna karşın 1000 µmol/L'nin üzerinde

seyretmesinin ise kötü gidişle ilgili olduğu belirlenmiştir (Thomas L, 2023). Ancak her iki meta-analizde de tedaviye başlamak için net bir plazma fenilalanin eşik değeri verilememiştir.

Plazma fenilalanin düzeyinin ilk bir yılda veya ömür boyunca 240 µmol/L'nin altında tutulmasının nörokognitif ve gelişimsel test sonuçlarını pozitif yönde etkilediğini gösteren az sayıda çalışma yayınlanmıştır (Jahja R, 2014; de la Parra A, 2017; Evinc SG, 2018; İlguy M, et al. 2024). Sadece çocukluk yaş grubunda değil, yetişkin hastalarda da birkaç ay süreyle ve sıkı diyetle plazma fenilalanin düzeyinin 240 µmol/L'nin altında tutulmasının ölçülen tüm kognitif testlerde iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir (Manti F, 2023). Bu konudaki çalışmaların daha iyi yapılandırılmış çok sayıda hasta ile yapılması, sonuçların netleşmesi açısından çok önemli olacaktır. Ayrıca, günümüzde dahi, fenilketonurili hastaların tüm kognitif fonksiyonlarını tam olarak ölçümleyen testlerin arayışları ve fenilketonuri hastalığının metabolik kontrolünün en iyi düzeyde yapılacağı fenilalanin ölçümü haricindeki başka belirteçler konusunda da çalışmalar devam etmektedir (van Wegberg AMJ, 2024; Waisbren SE, 2024).

Kaynaklar:

1. Coşkun T, Coker M, Mungan NÖ, Özel HG, Sivri HS. Recommendations on phenylketonuria in Turkey. *Turk J Pediatr* 2022;64(3):413-434. doi: 10.24953/turkjped.2021.4098.
2. Couce ML, Castro MJ, Lamas C, Leis R. Effects of LC-PUFA Supplementation in patients with phenylketonuria: A systematic review of controlled trials. *Nutrients* 2019;11(7):1537. doi: 10.3390/nu11071537.
3. de la Parra A, García MI, Hamilton V, Arias C, Cabello JF, Cornejo V. First-year metabolic control guidelines and their impact on future metabolic control and neurocognitive functioning in children with PKU. *Mol Genet Metab Rep* 2017;13:90-94. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.09.003.
4. Evinc SG, Pektas E, Ozdemir DF, et al. Cognitive and behavioral impairment in mild hyperphenylalaninemia. *Turk J Pediatr* 2018;60(6):617-624. doi: 10.24953/turkjped.2018.06.001.
5. İlguy M, Kılıc Yıldırım G, Eyuboglu D, Çarman KB, Yazar C. The relationship between serum phenylalanine levels, genotype, and developmental assessment test results in non-phenylketonuria mild hyperphenylalaninemia patients. *Eur J Pediatr* 2025;184:99. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05929-1>.
6. Jahja R, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van der Meere JJ, van Spronsen FJ. Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for phenylketonuria. *J Pediatr* 2014;164(4):895-899.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.015.
7. Lowe TB, DeLuca J, Arnold GL. Similarities and differences in key diagnosis, treatment, and management approaches for PAH deficiency in the United States and Europe. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):266. doi: 10.1186/s13023-020-01541-2.

8. Manti F, Nardecchia F, De Leo S, et al. Towards precision medicine for phenylketonuria: The effect of restoring a strict metabolic control in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2023;140(3):107666. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107666.
9. Romani C, Olson A, Aitkenhead L, et al. Meta-analyses of cognitive functions in early-treated adults with phenylketonuria. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;143:104925. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104925.
10. Singh RH, Rohr F, Frazier D, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med* 2014;16(2):121-31. doi: 10.1038/gim.2013.179.
11. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Effect on intelligence of relaxing the low phenylalanine diet in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1990;65:311-316.
12. Smith WE, Berry SA, Bloom K, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency diagnosis and management: A 2023 evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2024:101289. doi: 10.1016/j.gim.2024.101289.
13. Thomas L, Olson A, Romani C. The impact of metabolic control on cognition, neurophysiology, and well-being in PKU: A systematic review and meta-analysis of the within-participant literature. *Mol Genet Metab* 2023;138(1):106969. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.106969.
14. van Spronsen FJ, van Wegberg A, Ahring K, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(9):743-756. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30320-5.
15. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:162. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2.
16. van Wegberg AMJ, van der Weerd JC, Engelke UFH, et al. The clinical relevance of novel biomarkers as outcome parameter in adults with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2024;47(4):624-635. doi: 10.1002/jimd.12732.
17. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2014;16:188-200. doi:10.1038/gim.2013.157
18. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, 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. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.05.006.
19. Waisbren SE, Cgrist SE, Bilder DA, et al. Neurocognitive assessment platform for clinical trials in PKU: White paper developed by the NPKUA neurocognitive workgroup. *Mol Genet Metab* 2024;143(1-2):108555. doi: 10.1016/j.ymgme.2024.108555.

FENİLKETONÜRİDE ENZİM TEDAVİSİ

Prof. Dr. Fatma Tuba Eminoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara

Giriş

Fenilketonüri (FKÜ), yaşam boyu tedavi gerektiren kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Fenilketonüri yönetiminin temel amacı, kan fenilalanin (FA) seviyelerini düşürmektir. Kan FA seviyelerindeki yükselmeler, FKÜ'lü ergenler ve yetişkinlerde ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Ne yazık ki, birçok yetişkin ve bazı ergenlerde FKÜ'ye yönelik mevcut tedavilere rağmen, kan FA seviyelerini kontrol altına almak zordur. Aynı zamanda FKÜ'lü pek çok yetişkinin (~%50), tedavi süreçlerine devam etmekte zorlandığı ve bu durumun hasta bakımını zorlaştırdığı bilinmektedir. Yetişkinler ve ergenler için mevcut FKÜ tedavi seçenekleri sınırlı kaldığından, yeni tedavi seçeneklerine duyulan ihtiyaç daha da belirginleşmektedir. Bu durum, hastalığın yönetiminde yenilikçi yaklaşımların geliştirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır (1,2).

Fenilketonüri yönetimi için Avrupa kılavuzları, tedavi edilen FKÜ hastalarında kandaki hedef fenilalanin konsantrasyonlarını yaşa göre belirlemiştir. On iki yaşına kadar olan çocuklar için hedef FA konsantrasyonu 120–360 µmol/L arasında olmalıdır. Hamile kadınlar için de benzer şekilde 120–360 µmol/L arasında bir hedef değer önerilmektedir. On iki yaşın üzerindeki kişilerde ise kan FA düzeylerinin 120 ila 600 µmol/L arasında tutulmasını önermektedir (1,2). Amerika kılavuzlarında ise her yaşta kan FA düzeylerinin 120-360 µmol/L arasında bir hedef değer arasında tutulması önerilmektedir. Yetişkinlikte ortaya çıkabilecek özel riskler göz önünde bulundurularak, FKÜ'lü tüm yetişkinler yaşam boyu düzenli takip edilmelidir. Ayrıca, hastaların yaşına göre belirli ek değerlendirmeler yapılmalıdır: On iki yaşından itibaren nörokognitif testler uygulanmalı, 18 yaşından büyük hastalar için yıllık nörolojik muayeneler yapılmalı ve tüm hastalar için yıllık metabolizma klinik değerlendirmeleri gerçekleştirilmelidir. Bu takipler, hastaların sağlık durumunun izlenmesi ve gerekli tedavi düzenlemelerinin yapılabilmesi için büyük önem taşımaktadır (3,4). Van Spronsen FJ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 24 ülkedeki 81 FKÜ tedavi merkezi tarafından aktif olarak diyetle yönetilen FKÜ'lü yetişkin hastaların %72'sinin erişkin dönemde diyet tedavisine uyumsuz olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların %18'inde kan fenilalanin seviyeleri 1200 µmol/L'nin, %72'sinde ise 600 µmol/L'nin üzerinde saptanmıştır. Bu veriler, FKÜ'lü yetişkinlerde diyet

tedavisine uyumun düşük olduğunu ve tedaviye uyumsuzluğun kan FA seviyelerinin yükselmesine yol açtığını göstermektedir (2).

Erişkin dönemde fenilketonüri tedavisine uyumsuzluk, nörokognitif ve nöropsikiyatrik sonuçlarla ilişkili ciddi sorunlara yol açmaktadır. FKÜ'lü yetişkinlerde genel popülasyona kıyasla daha düşük IQ seviyeleri, yönetici işlev bozuklukları, işleyen bellekte bozulma ve sürekli dikkat dağınıklığı gözlemlenmektedir. Kan fenilalanin seviyelerindeki her 100 µmol/L artış, IQ'da 4 puanlık bir düşüşe yol açabilir. Ayrıca, FKÜ'lü yetişkinlerde, FKÜ olmayan kişilere göre %42'ye varan oranlarda sürekli dikkat dağınıklığı tespit edilmiştir. Psikiyatrik açıdan ise, FKÜ'lü yetişkinlerin depresyon, anksiyete ve stres gibi nöropsikiyatrik bozuklukları yaşama olasılıkları, FKÜ olmayan kişilere oranla yaklaşık %50 daha yüksektir. Bu bulgular, FKÜ yönetiminde daha dikkatli bir yaklaşım ve tedavi uyumunun önemini vurgulamaktadır (5-7).

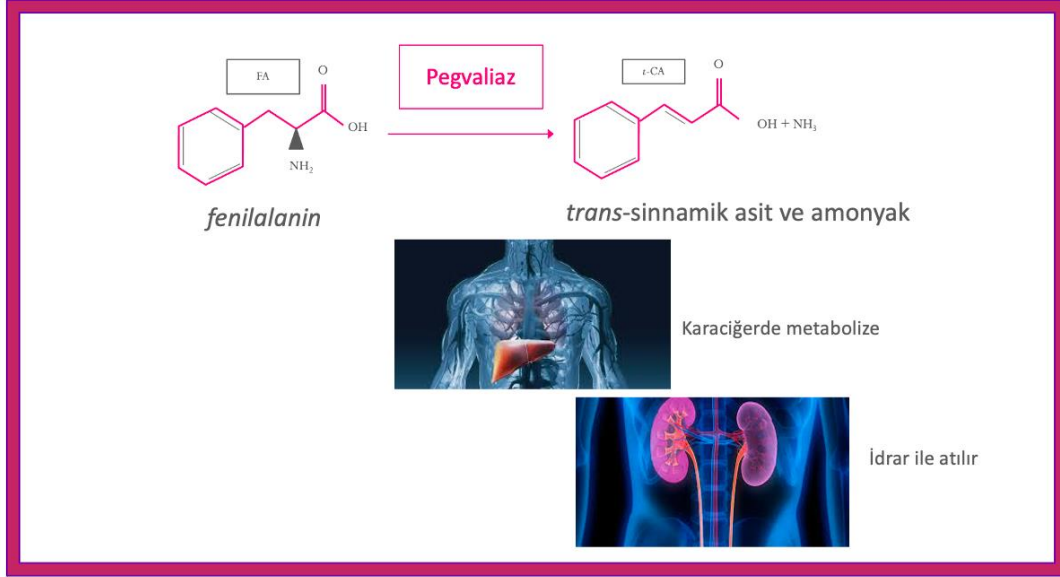
Tedavi Seçenekleri

Yetişkinler ve ergenler için fenilketonüri yönetiminde diyet, temel tedavi seçeneği olarak yer almaktadır. Ancak, diyetle fenilalanin kısıtlaması uygulayan birçok yetişkin ve ergen hastada yüksek kan FA seviyeleri saptanmaktadır. Bu durum, tedaviye uyum eksiklikleri, metabolizmadaki değişiklikler veya diğer etmenler nedeniyle ortaya çıkabilmektedir. Rezidüel fenilalanin hidrosilaz (PAH) aktivitesine sahip hastalarda sapropterin tedavisi de kullanılabilir. Ancak, FKÜ'lü hastaların yalnızca %20-56'sını oluşturan bir grup sapropterin tedavisinden fayda görebilmektedir. Bu durum FKÜ için tedavi seçeneklerinin halen sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle yeni tedavi seçenekleri, bu hastalar için daha yüz güldürücü sonuçlar elde etmek adına önemli bir alternatif olabilir (8). Romani ve arkadaşlarının çalışmasında yenidoğan döneminde tanı konulan ve FA kısıtlanmalı diyetle tedavi edilen yetişkin hastalar (n=37) sağlıklı kontrol bireylere kıyasla daha kötü nörokognitif sonuçlar sergilemiştir. Nörokognitif incelemelerde görsel motor koordinasyon, kısa süreli bellek, sürekli dikkat, konuşma dili, sözel bellek gibi birçok alt grup değerlendirilmiştir ve erken tanı alıp tedavi sağlanan hastalarda da bahsedilen nörokognitif sonuçların sağlıklı bireylere kıyasla etkilenmiş olduğu ortaya koyulmuştur (9). Adölesan çağdan sonra hastalar, toplumsal baskı, sosyal ortamlarda yeterince diyetlerine uygun seçenekler bulamaması, damak tadının değişmesi, diyetle kaçak gibi birçok sorunla karşı karşıya kalır. Bu sebeplerden dolayı FKÜ yönetimi için diyet ve sapropterin gibi konvansiyonel tedavi seçeneklerinin dışında tedavi arayışları için ihtiyaç doğmuştur (10-12).

Pegvaliaz

Pegvaliaz, FKÜ tedavisinde onay almış bir enzim tedavisidir ve eksik olan PAH enziminin yerine geçerek hastaların tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu tedavi, FA seviyelerini düşürmek için FA'ni

karaciğerde idrarla atılan trans-sinamik asit ve amonyağa metabolize eden bir pegile-fenilalanin-amonyum liyaz (PAL) enzimini içerir. PAL enzimi, PAH enziminin işlevi için gerekli olan BH4 kofaktörüne ihtiyaç duymaz, bu da tedaviyi daha etkili ve geniş bir hasta grubunda kullanılabilir kılar (Şekil 1) (13,14). PAL enzimi, memelilerde doğal olarak bulunan bir protein değildir. Pegvaliaz, rekombinant fenilalanin amonyum liyazın (rAvPAL) konjuge edilmesiyle elde edilen ve FA'yı metabolize eden bir enzimdir. rAvPAL, *Anabaena variabilis*'den sağlanan PAL genini içeren bir plazmid ile transforme edilmiş ve *Escherichia coli* bakterisinde üretilmiştir. rAv-PAL'in immünojenitesini azaltmak için pegile edildikten sonra PEG-PAL elde edilmektedir. PEGilasyon, enzimin moleküler ağırlığını 248 kDa'dan 1000 kDa'ya yükselterek, bağışıklık yanıtını azaltır ve kanda stabilitesini artırır. Bu şekilde, Pegvaliaz tedavisi daha etkili hale gelir, çünkü PEGilasyon enzimin uzun süre vücutta kalmasına ve tedavi sürecinin daha etkin olmasına olanak tanır (13,14).



Şekil 1. Pegvaliazın etki mekanizması

Pegvaliaz, 16 yaşın üzerindeki fenilketonüri hastaları için onaylanmış bir tedavi seçeneğidir. 2018 yılında FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) ve 2019 yılında ise EMA (Avrupa İlaç Ajansı) tarafından onaylanmıştır. Bu onay, tedaviye yönelik önemli bir adım olup, FKÜ'lu yetişkinlerde tedavi seçeneklerini genişletmiştir (15).

Pegvaliaz ile Yapılmış Araştırmalar

PRISM-1 adlı ilk Faz-3 çalışması, fenilketonüri hastalarında, Pegvaliaz tedavisinin, kan fenilalanin düzeylerini düşürmedeki güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu çalışmaya, kan FA

düzeyleri ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ olan 261 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, tedaviye başlamak için rastgele şekilde 20 mg/gün veya 40 mg/gün dozunda Pegvaliaz alacak şekilde gruplandırılmıştır. Çalışma, belirlenen idame dozlarına ulaşılan kadar 4 haftalık bir indüksiyon süresi ve ardından bir titrasyon aşaması içermektedir. Belirlenen idame dozlarını tolere edemeyen katılımcılar, uzun süreli etkileri inceleyen PRISM-2 çalışmasının 4. bölümüne dahil edilmiştir. Katılımcılar, her klinik ziyaretten önceki 3 gün içinde tükettikleri tüm medikal ve doğal proteinleri kaydetmiş ve bu veriler, diyetisyenler tarafından analiz edilmiştir. Başlangıçtaki protein alımının %10'u oranında bir tutarlılık sağlanarak, katılımcılardan günde 3 kez öğünle birlikte 500 mg tirozin takviyesi alması istenmiştir. Kan FA düzeyinin ≤ 30 $\mu\text{mol/L}$ olduğu durumlarda, katılımcıların diyetlerindeki doğal protein alımı artırılmış ve medikal besinlerden alınan protein miktarı azaltılmıştır. Doğal protein alımı, RDA'dan az olan katılımcılarda 10 g/gün artırılmış, medikal besinlerden gelen protein ise 5 g/gün azaltılmıştır. Doğal protein alımı RDA'dan fazla olanlarda ise, doğal protein alımı RDA'nın 2 katını geçmeyecek şekilde %10 oranında artırılmış, medikal besinlerden alınan protein ise 5 g/gün azaltılmıştır. Eğer katılımcıların doğal protein alımı RDA'nın 2 katından fazlaysa, mevcut diyet protein alımlarının sürdürülmesi istenmiştir (13).

Longo ve arkadaşları tarafından raporlanan, PAL-003 çalışması, pegvaliaz tedavisinin uzun vadeli etkinliğini, güvenliğini ve immünojenitesini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çalışmaya katılan 68 yetişkin FKÜ hastasında ortalama plazma fenilalanin seviyesinin %58.9 oranında azaldığı gösterilmiştir. Tedavi süresince yan etkiler çoğunlukla hafif veya orta şiddette olup, en sık görülenler enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, baş ağrısı ve eklem ağrılarıdır. Pegvaliaz tedavisi, FKÜ'lü yetişkinlerde plazma fenilalanin seviyelerinde kalıcı azalmalar sağlarken, çoğu hasta için yönetilebilir bir güvenlik profili sunmuştur (16). Harding ve arkadaşlarının raporladığı ikinci kısım PRISM-2 çalışması, pegvaliaz tedavisi gören yetişkin fenilketonüri hastalarını içeren dört bölümlü bir faz 3 çalışmasıdır. PRISM-1 çalışmasında 20 mg veya 40 mg idame dozuna ulaşanlar PRISM-2 çalışmasının 1. bölümünde devam etmiştir. İkinci bölümdeki ilaçlar aynı dozlarda Pegvaliaz kullanımı (20 mg-40 mg/gün) devam ettirmek (n=58) ya da plasebo (n=28) şeklinde randomize edilmiştir. Üçüncü bölümde katılımcılar tekrardan PRISM-1'de aldıkları tedavi dozlarıyla çalışmaya devam etmişlerdir. Çalışmanın 4. bölümünde Pegvaliaz dozu etkinlik ve tolerasyonuna göre 5 ile 60 mg/gün arasında ayarlanmıştır. Diyetteki protein ve FA miktarları diyetisyenler tarafından 3 günlük besin tüketim kayıtları analiz edilerek sağlanmıştır. İki ay sonunda tedavi ve plasebo gruplarının kan FA seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tedavi grubundaki hastaların kan FA seviyeleri sabit kalırken, plasebo grubundaki hastalarda kan FA seviyeleri başlangıçtaki düzeylere doğru hızlı bir artış göstermiştir. Çalışma süresince, toplam diyet proteinlerinin %75'inden fazlasını medikal besinlerden alan ve FA'dan kısıtlı bir diyet programı takip eden 5 hasta olduğu belirlenmiştir. Katılımcıların diyet protein alımları çalışma sürecinde değişmemiş olup, yapılan analizlere göre protein alımının çalışma sonuçları üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiştir.

Pegvaliaz tedavisinin yan etkileri arasında en sık olarak enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (%93), artralji (%86) ve hipersensitivite reaksiyonları (%75) bildirilmiştir. Ayrıca, 14 günden uzun süren kutanöz reaksiyonlar %47, anjiyoödem %7, akut sistemik hipersensitivite reaksiyonları ise %6 oranında gözlenmiştir. Serum hastalığı ise daha nadir bir yan etki olarak %2 oranında rapor edilmiştir. Bu yan etkiler genellikle tedavi sürecinin ilk aşamalarında (indüksiyon ve titrasyon) ortaya çıkmakta olup, çoğu vakada tedavi süresince yönetilebilir ve çoğu durumda doz ayarlamalarıyla kontrol altına alınabilir olarak bildirilmektedir. Hipersensitivite reaksiyonları en sık olarak tedavinin ilk 6 ayında meydana gelmiş ve Pegvaliaz tedavisine devam edildikçe zaman içinde azalmıştır (Tablo 1) (5).

Tablo 1. Pegvaliaz tedavisinin sık görülen yan etkileri

Yan etki	Açıklama
Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları	Enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık, şişlik veya kaşıntı gibi reaksiyonlar.
Artralji (Eklem ağrısı)	Eklem ağrıları genellikle tedavinin ilk aşamalarında görülür.
Hipersensitivite reaksiyonları	Alerjik reaksiyonlar, genellikle tedavinin ilk 6 ayında görülür.
Kutanöz reaksiyonlar (≥14 gün)	Ciltte döküntü, kaşıntı veya iltihaplanma gibi reaksiyonlar.
Anjiyoödem	Yüzde, dudaklarda veya dilde şişlik gibi şiddetli alerjik reaksiyonlar.
Akut sistemik hipersensitivite reaksiyonları	Ani gelişen şiddetli alerjik reaksiyonlar, bazen nefes darlığı, cilt döküntüleri ile kendini gösterebilir.
Serum hastalığı	Alerjik bir yan etki olarak, ateş, döküntü ve eklem ağrıları gibi belirtilerle kendini gösterebilir.

Zori ve arkadaşlarının yayınladığı çalışma ise, Pegvaliaz'ın indüksiyon, titrasyon ve idame doz rejimiyle FKÜ'lü yetişkinlerde uygulanmasını değerlendirmiştir. Çalışma grubunda 11-48 haftada kan FA ≤ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'ye düşmüştür. Pegvaliaz tedavisi, kan fenilalanin seviyelerinde anlamlı bir azalma sağlamış ve tedaviye bağlı yan etkiler genellikle hafif-orta şiddette olmuştur. Kanıta dayalı güvenlik profilleri ve faydalar sağladığı gözlemlenmiştir (17).

Sacharow ve arkadaşlarının raporladığı 1,5 yıllık Pegvaliaz deneyiminde, Boston Çocuk Hastanesi'nde Pegvaliaz tedavisi gören 46 yetişkin FKÜ hastasının klinik verileri incelenmiştir. Araştırmaya dâhil edilme sürecinde, hastaların kan fenilalanin düzeylerinin ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ olması koşuluyla düzenli kontrol ve eğitimler yapılmıştır. Pegvaliaz tedavisi için her doz artırımında anafilaksiye karşı eğitimler verilerek kontrollü bir şekilde titrasyon rejimi uygulanmıştır. Hastalar, tedavi sırasında yaşadıkları yan etkiler durumunda 24 saat içinde tıbbi destek alabilmişlerdir. Tedavinin hedefi, FA düzeyinde %50 azalma sağlayarak, FA düzeyini < 360 $\mu\text{mol/L}$ seviyesinde tutmak olarak belirlenmiştir. Klinik veriler, 46

hastadan 20'sinin daha önceki faz 3-4 klinik araştırmalara katıldığını, bunlardan 13'ünün FA seviyesinin 360 µmol/L'nin altına düştüğünü göstermektedir. Yeni tedaviye başlanan 26 hastanın 18'inde (%70) FA düzeyinde %50'lik bir azalma sağlanmış ve bu hastaların tamamı FA düzeylerini <360 µmol/L tutmayı başarmıştır. Diyet kısıtlaması, 10 hastada gevşetilebilmiş, ancak tedavi süresince tüm hastalarda çeşitli yan etkiler gözlemlenmiştir. En sık görülen yan etkiler enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, artralji ve cilt döküntüleri olmuştur, ancak hastalar tedaviye devam edebilmiştir. Araştırma sürecinde tedaviyi kesen hastalar olsa da tedaviye devam eden hastaların yaşam kalitesinde belirgin bir iyileşme gözlenmiş, hayata katılım fonksiyonları belirgin şekilde artmıştır. Yan etkiler, genellikle tedavinin ilerleyen dönemlerinde azalmış ve tedaviye engel olmamıştır. Pegvaliaz tedavisinin, düzenli izleme, doğru doz titrasyonu ve yan etkilerin yönetimi ile etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılmıştır (18).

İtalya'dan 2024 yılında yayınlanan bir makalede, FKÜ hastaları için enzim tedavisinin klinik yönetiminde gerekli olan minimum gereksinimler uzman görüşleriyle belirlenmiştir. Uygunluk kriterleri arasında, hastaların 16 yaşından büyük olması, tedavi ve takiplere düzenli katılım göstermeye istekli olmaları, sağlık uzmanlarıyla düzenli temas kurabilmeleri ve acil tıbbi hizmetlere 30 dakika içinde ulaşabilecek durumda olmaları yer almaktadır. Ayrıca, hastaların tıbbi geçmişinin tedavi ve takiplere uyum ve ek hastalık olmaması ağısından makul olması ve kan FA seviyelerinin son dönemde stabil olması gerekmektedir. Hariç tutma kriterleri ise 12 ay içinde hamile kalmayı planlamak, seyahat planları yapmak veya tedaviye uyumunu engelleyen fiziksel ve zihinsel engelleri bulunan hastaları içermektedir. Klinik alanın organizasyonu, sorumlu bir sağlık ekibi (Diyetisyen, hemşire, laboratuvar ekibi, uzman hekimler, psikiyatri hizmetleri) ve acil durumda müdahale edebilecek bir ekip oluşturulmasını önermektedir. Ayrıca, hastaların tedavi sürecinde diyet yönetimi ve farmasötik izleme kapsamında, haftada en az bir kez FA seviyelerinin ölçülmesi, uygun gıdalar hakkında bilgilendirme yapılması ve ilaç dozajının ayarlanması gerekmektedir. Nörolojik ve psikolojik değerlendirmelerin de yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (Tablo 2) (19).

Tablo 2. Pegvaliaz tedavisi için uzman önerileri

Kriter	Açıklama
Uygunluk kriterleri	16 yaş ve üzeri hastalar
	Tedavi ve takiplere düzenli katılım
	Sağlık uzmanlarıyla düzenli temas kurabilme
	Acil tıbbi hizmetlere 30 dakika içinde ulaşabilecek durumda olma
	Tıbbi geçmişin makul ve FKU seviyelerinin stabil olması
Hariç tutma kriterleri	12 ay içinde hamile kalmayı planlayan hastalar
	Seyahat planları yapan hastalar
	Tedaviye uyumunu engelleyen fiziksel veya zihinsel engelleri olan hastalar
Klinik organizasyon	Sorumlu sağlık ekibi: diyetisyen, hemşire, FKU laboratuvarı, uzman hekimler, psikiyatri hizmetleri
	Acil durumda müdahale edebilecek bir ekip oluşturulması
Tedavi süreci	Haftada en az bir kez FA seviyelerinin ölçülmesi
	Uygun gıdalar hakkında bilgilendirme yapılması
	İlaç dozajının ayarlanması
	Nörolojik ve psikolojik değerlendirmelerin yapılması

Sonuç olarak, Pegvaliaz, yaygın yan etkiler ve tedavinin titrasyon gerekliliği nedeniyle uygulama açısından zorluklar içerse de, erişkinler için yeni ve etkili bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Fenilketonüri hastalarında bilişsel ve psikiyatrik durumlar göz önüne alındığında, tedavi sürecinin her aşamasında eğitim ve psikolojik destek sağlanması önemlidir. Bazı olgularda, Pegvaliaz tedavisi diyetin gevşetilmesiyle etkin bir şekilde kan FA düzeyini 360 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altına indirilebilmekte ve anafilaksi gibi yan etkilere rağmen tedaviye devam edilebilmektedir. Metabolizma hekimi, diyetisyen ve psikiyatrik desteğin de bulunduğu multidisipliner yaklaşımın büyük önemi bulunmaktadır. Ülkemizde henüz Pegvaliaz tedavisi ile ilgili deneyim bulunmamaktadır, ancak hasta ve tedavi verilerinin arttıkça yeni deneyimlerin paylaşılması beklenmektedir. Ayrıca, FKÜ tedavisinde semiapterin ve gen tedavileri gibi yeni tedavi yöntemleri üzerinde çalışmalar devam etmekte olup, umut verici gelişmeler yayınlanmaktadır. Pegvaliaz, mevcut tedavilere rağmen kan fenilalanin konsantrasyonları 600 $\mu\text{mol/L}$ ve üzerinde kalan yetişkin fenilketonüri hastalarında, FA seviyelerini düşürmek için kullanılan etkili bir tedavi seçeneğidir. Bu tedavi, yeterli protein içeren sağlıklı bir diyetle ve tıbbi gıdaya ihtiyaç duymadan, kan FA seviyelerinin kontrol altında tutulmasını sağlamaktadır. Pegvaliaz ayrıca, hastaların yaşam kalitesini (QoL) iyileştirmeyi hedeflemektedir, çünkü bu tedavi, FKÜ hastalarının diyetle ilgili sıkı kısıtlamaları ortadan kaldırarak hastaların genel yaşam memnuniyetini artırır (20).

Pegvaliaz, tek bir subkütan enjeksiyon olarak kullanılan ve kullanıma hazır enjektörler halinde sunulan bir tedavi seçeneğidir. Pegvaliaz, 2°C ila 8°C arasında ışıktan korunarak saklanmalıdır ve oda sıcaklığında 30 güne kadar güvenle saklanabilir. Pegvaliaz, üç farklı dozda kullanıma hazır enjektörler şeklinde temin edilebilir: 2,5 mg/0,5 ml tek dozluk, 10 mg/0,5 ml tek dozluk ve 20 mg/1 ml tek dozluk. Bu farklı doz seçenekleri, hastaların bireysel ihtiyaçlarına göre tedavi planlarını özelleştirmeye imkan tanır (21-24). Pegvaliaz doz rejimi Tablo 3'te sunulmuştur.

Pegvaliaz tedavisinin en önemli yan etkisi, diğer enzim tedavilerinde olduğu gibi immünojenisite potansiyeli taşımasıdır. İlk 6 ayda, bağışıklık yanıtları en sık tedavinin indüksiyon ve titrasyon aşamalarında görülür, ancak bu yan etkiler tedavinin herhangi bir zamanında da ortaya çıkabilir. Bu bağışıklık yanıtları genellikle hipersensitivite reaksiyonları şeklinde kendini gösterir. 6 aydan sonra, hipersensitivite reaksiyonlarının ve diğer bağışıklık yanıtlarının sıklığı genellikle azalır. Tedavi ilerledikçe, bu yanıtlar zaman içinde stabilize olur ve daha az belirgin hale gelir (15,18).

Tablo 3. Pegvaliaz doz rejimi

Tedavi	Pegvalias Dozu	Süre
İndüksiyon	Haftada 1 kez 2.5 mg	4 hafta
Titrasyon	Haftada 2 kez 2.5 mg	1 hafta
	Haftada 1 kez 10 mg	1 hafta
	Haftada 2 kez 10 mg	1 hafta
	Haftada 4 kez 10 mg	1 hafta
	Günde 1 kez 10 mg	1 hafta
İdame	Günde 1 kez 20 mg	24 hafta
Maksimum	Günde 1 kez 40 mg	16 hafta

Pegvaliaz tedavisinde önemli noktalardan biri, hastanın toleransına göre kademeli dozlama rejimi uygulanmasıdır. Tedavi sırasında, haftalık veya aylık olarak kandaki fenilalanin seviyeleri izlenmelidir. İndüksiyon ve titrasyon aşamalarında premedikasyon verilmesi gerektiği gibi, idame aşamasında da düşünülmelidir. Diyetle FA alımı, istenilen doza ulaşılan kadar sabit tutulmalıdır. Ayrıca, hipersensitivite reaksiyonları riski nedeniyle, hastalara kullanıma hazır adrenalin reçete edilmeli ve her zaman yanlarında taşınması gerektiği hastalarına bildirilmelidir. Pegvaliazın doğru kullanımı hakkında hastalara kapsamlı eğitim verilmesi, tedavi sürecinin etkinliğini ve güvenliğini artırmak için büyük önem taşır. Pegvaliaz tedavisinden önce premedikasyon yapılması gerekmektedir. Premedikasyon tedavisinde; H1 antagonisti, H2 antagonisti ve antipiretikler kullanılmaktadır. İndüksiyon ve titrasyon aşamasında, her dozdan önce premedikasyon verilmesi gerekmektedir. İdame aşaması sırasında ise, hastanın Pegvaliaz tedavisine toleransına dayalı olarak premedikasyonun tekrar düşünülmesi önemlidir. Bu yaklaşım, tedavi sürecinde

oluşabilecek hipersensitivite reaksiyonlarını azaltmak ve tedaviye uyumu sağlamak adına kritik bir adımdır (15,18). Pegvaliaz tedavisinin ilk enjeksiyonu, akut sistemik hipersensitivite olaylarını yönetebilmek için hastanede verilmesi önerilmektedir. Bu süreçte, hastalar enjeksiyon sırasında ve sonrasında en az 60 dakika boyunca gözlemlenmelidir. Hastalar, kendi kendine enjeksiyon yapmayı öğrendikleri zaman, evde tedaviye devam edebilirler. Ancak, ev ortamında enjeksiyon yapmadan önce, hasta Pegvaliaz'ı kendi kendine uygulama konusunda eğitim almış olmalı, akut sistemik hipersensitivite olaylarının belirti ve semptomlarını tanıyabilmeli ve adrenalinin enjeksiyon cihazını (Otomatik enjektör veya kullanıma hazır enjektör/kalem) doğru şekilde nasıl uygulayacağını bilmelidir. Bu önlemler, tedavinin güvenli ve etkili bir şekilde sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir (15,18,24).

Etkililiğe ulaşmak için gereken süre yapılan çalışmalarda, kanda FA seviyelerinin 600 µmol/L'nin altına düşmesi için 0,5 ila 54 ay arasında değişiklik göstermiştir. Hastaların çoğunluğu (%67), tedavinin 18. ayında kanda ≤600 µmol/L FA seviyelerine ulaşmıştır. Ancak, hastaların %8'inin 18 aylık tedavi sonrasında kanda ≤600 µmol/L FA seviyelerine ulaştığı görülmüştür. Eğer bir hasta 18 aylık tedavi sonrası kanda anlamlı bir FA düşüşüne ulaşamazsa, tedaviye devam etmenin yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu süreç, tedaviye uyum ve etkililiğin izlenmesi açısından önemli bir adımdır (15,18,24-26). Pegvaliaz tedavisi sırasında diyet yönetimi büyük önem taşımaktadır. Tedaviye başlanmadan önce hastaların kan FA seviyeleri kontrol edilmelidir ve tedavi sürecinde ayda bir izlem yapılması önerilmektedir. Pegvaliaz tedavisine verilen yanıtı belirlemek ve kan FA seviyelerini önerilen aralıkta tutmak için başlangıç ve titrasyon aşamasında mevcut diyetlerinin değiştirilmemesi gerekmektedir. Eğer hastaların kandaki FA seviyeleri ≤30 µmol/L'ye düşerse, diyetteki protein alımında değişiklik yapılması gerekebilir ve/veya pegvaliaz dozajı azaltılabilir. Bu şekilde tedavi süreci daha kontrollü ve etkili hale getirilebilir (15,18,24-26).

Pegvaliaz tedavisine en fazla 20 mg/gün dozunda başlanmalıdır. Hastalar, tedavi sürecinin başlangıç ve titrasyon aşamalarında tutarlı bir diyet sürdürmeye teşvik edilmelidir. Hedef idame dozuna titrasyon, hasta toleransına bağlı olarak kademeli şekilde yapılmalıdır. Doz artırımı, Kısa Ürün Bilgisi'ne (KÜB) uygun şekilde 40 mg/gün'e kadar yapılabilir.

Pegvaliaz tedavisi sırasında kandaki fenilalanin seviyelerinin izlenmesi önemlidir. Eğer kandaki FA seviyesi <120 µmol/L'ye düşerse (iki ardışık kandaki FA sonucuna göre), kısıtlanmış diyet uygulayan veya tıbbi gıda alan hastalarda, doğal protein alımını 10-20 gram artırmak ve tıbbi gıdalardan alınan proteini 10-20 gram azaltmak gerekebilir. Bu diyet düzenlemeleri, hastaların tedaviye verdiği yanıtı optimize etmeyi hedeflerken, aynı zamanda kandaki FA seviyesinin kontrollü bir şekilde izlenmesini sağlar. Doğal protein kısıtlanmamış diyet uygulayan hastalarda ise mevcut pegvaliaz dozajı korunmalı ve hipofenilalaninemiye önlemek için kandaki FA seviyelerinin izlenmeye devam edilmesi gerekmektedir (15,18,24-26). Eğer kandaki FA seviyesi <30 µmol/L'ye düşerse (iki ardışık kandaki FA sonucuna göre), kısıtlanmış diyet

uygulayan veya tıbbi gıda kullanan hastalarda, doğal protein alımını 10-20 gram artırmak ve tıbbi gıdalardan alınan proteini 10-20 gram azaltmak önerilir. Ayrıca, tedaviye devam edebilmek ve FA seviyelerini kontrol altında tutabilmek için pegvaliaz dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır. Doğal protein kısıtlanmamış diyet uygulayan hastalarda, toplam haftalık pegvaliaz dozunun %10-20 oranında azaltılması düşünülebilir. Bu düzenlemeler, tedavi sürecinde hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre uygun şekilde pegvaliaz dozu ve diyetin yönetilmesini içermektedir. Ayrıca diyet ve Pegvaliaz tedavi dozunun düzenlenmesi için kandaki aminoasitlerin izlemi büyük önem arz etmektedir. Yemekten 2-4 saat sonra kan FA ve Tirozin (Tyr) seviyesi eğer diyetle ya da ilaç dozunda değişiklik yapılmış ise haftada bir, tedavi değişikliği yoksa ayda bir ölçülmeli ve tirozin seviyesi de tekrarlı olarak $<30 \mu\text{mol/l}$ çıkıyorsa, Tyr aminoasit takviyesinin yapılması da düşünülmelidir (15,18,24-26).

Kaynaklar:

1. Elhawary, NA, et al. Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Hum Genomics* 2022;16(1): 22.
2. van Spronsen, FJ, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(9):743-756.
3. Ilgaz, F, et al. Adult PKU Clinics in the UK-Users' Experiences and Perspectives. *Nutrients* 2023;15(20).
4. Firman, S, et al. Dietary protein and protein substitute requirements in adults with phenylketonuria: A review of the clinical guidelines. *Clin Nutr* 2021;40(3):702-709.
5. Rovelli V, Longo N. Phenylketonuria and the brain. *Mol Genet Metab* 2023;139(1):107583.
6. Campistol J, et al. Neurocognitive function in mild hyperphenylalaninemia. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(5): 405-8.
7. Bartus A, et al. The influence of blood phenylalanine levels on neurocognitive function in adult PKU patients. *Metab Brain Dis* 2018;33(5):1609-1615.
8. Sanford M, Keating GM. Sapropterin: a review of its use in the treatment of primary hyperphenylalaninaemia. *Drugs* 2009;69(4):461-76.
9. Romani C, et al. The impact of phenylalanine levels on cognitive outcomes in adults with phenylketonuria: Effects across tasks and developmental stages. *Neuropsychology* 2017;31(3):242-54.
10. van Wegberg AMJ, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):162.
11. Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities-a review. *Mol Genet Metab* 2010;Suppl 1:S64-7.
12. Haitjema S, et al. Dietary treatment in Dutch children with phenylketonuria: An inventory of associated social restrictions and eating problems. *Nutrition* 2022;97:111576.
13. Thomas J, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab* 2018;124(1):27-38.

14. Scala I, et al. Pegvaliase therapy for phenylketonuria: Real-world case series and clinical insights. *Mol Genet Metab* 2024;142(1):108151.
15. Mahan KC, Gandhi MA and Anand S, Pegvaliase: a novel treatment option for adults with phenylketonuria. *Curr Med Res Opin* 2019;35(4):647-51.
16. Longo N, et al. Long-term safety and efficacy of pegvaliase for the treatment of phenylketonuria in adults: combined phase 2 outcomes through PAL-003 extension study. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):108.
17. Zori R, et al. Induction, titration, and maintenance dosing regimen in a phase 2 study of pegvaliase for control of blood phenylalanine in adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2018;125(3):217-27.
18. Sacharow S, et al. First 1.5 years of pegvaliase clinic: Experiences and outcomes. *Mol Genet Metab Rep* 2020;24:100603.
19. Scala I, et al. Management of patients with phenylketonuria (PKU) under enzyme replacement therapy: An Italian model (expert opinion). *Mol Genet Metab Rep* 2024;39:101065.
20. SriBhashyam, S, et al. A benefit-risk analysis of pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A study of patients' preferences. *Mol Genet Metab Rep* 2019;21:100507.
21. Harding, CO, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Final results of a long-term phase 3 clinical trial program. *Mol Genet Metab Rep* 2024;39:101084.
22. Markham A. Pegvaliase: First Global Approval. *BioDrugs* 2018;32(4):391-395.
23. Kramer J, et al. Two years of pegvaliase in Germany: Experiences and best practice recommendations. *Mol Genet Metab* 2023;139(1):107564.
24. Burton BK, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of the phase 2 dose-finding studies with long-term follow-up. *Mol Genet Metab* 2020;130(4):239-46.
25. Hydery T, Coppentrath VA. A comprehensive review of Pegvaliase, an enzyme substitution therapy for the treatment of phenylketonuria. *Drug Target Insights* 2019;13:1177392819857089.
26. Hausmann O, et al. Pegvaliase: Immunological profile and recommendations for the clinical management of hypersensitivity reactions in patients with phenylketonuria treated with this enzyme substitution therapy. *Mol Genet Metab* 2019;128(1-2):84-91.

FENİLKETONÜRİDE BH4 (TETRAHİDROBİOPTERİN) KULLANIMINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Prof. Dr. İlyas Okur

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

Fenilketonüri hastalığının patofizyolojisinden, fenilalanin hidrosilaz (PAH) enzimini kodlayan *PAH* genindeki mutasyonlar sorumludur. *PAH* genindeki mutasyonlar proteinin yanlış katlanmasına, kümelenmesine, erken bozulmasına ve dolayısıyla işlevsel PAH kaybına yol açabilir. Tüm bu süreçler birbirleri ile ilişkili olarak işlev kaybına katkıda bulunur (1). Hastalığın patofizyolojisi, hastalığın keşfinden bu yana çok tartışmalıdır. İlk dikkatler, fenilketonların veya fenilalaninin beyin üzerindeki olası toksik etkisine yönelmiştir. Sonuç olarak, zekânın tedaviye başlanma yaşıyla ve tedavi sırasındaki kan fenilalanin seviyeleriyle daha önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur. Kan fenilalanin seviyesinin 600 µmol/L (10 mg/dl) altına düşürülmesi normal zekâ ile sonuçlanmaktadır (2). Yüksek kan Phe seviyelerinin neden olduğu zihinsel engelliliğin patofizyolojisi; yüksek fenilalanin seviyeleriyle kan beyin bariyerindeki diğer büyük nötral aminoasitlerin taşınmasının rekabetçi şekilde engellenmesinden, önemli nörotransmitterlerin sentezinin bozulmasına yol açan tirozin eksikliğine kadar uzanan hipotezlerle tartışmalıdır (2).

Merkezi sinir sistemi hasarının mekanizmasından bağımsız olarak, yayınlanmış verilerin büyük bir kısmının meta-analizi, kan fenilalanin düzeyini 120-360 µmol/L (2-6 mg/dl) arasında tutmanın en iyi klinik sonuçla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, kan fenilalanin seviyesini bu aralıkta tutmak tüm tedavi yöntemlerinin birincil amacı olmaya devam etmektedir. Fenilketonürinin tedavisinde, fenilalanin seviyesini düşürmek ve tedavi aralığında tutmak için günümüzde üç farklı tedavi seçeneği kullanılmaktadır:

- Fenilalaninden kısıtlı diyet
- Şaperon tedavisi
- Enzim ikame (yer değiştirme) tedavisi

Şaperon tedavisi olarak da kullanılan, sapropterin etken maddeli ilaçlar, hafif-orta şiddette fenilketonüri tedavisi için mevcut olan birincil farmakoterapi seçeneğidir ve sentetik bir BH4 formülasyonudur. BH4, PAH enziminin kofaktörüdür. Enzim ikame tedavisi olarak kullanılan **Pegvaliase (PEG-PAL)** ise fenilalanini parçalayan pegile edilmiş fenilalanin amonyak liyaz enzimidir ve fenilketonüri olan yetişkin hastalarda tedavi olarak onay almıştır. Halen, **monoterapi** (düşük fenilalanin içeren diyet) veya giderek artan bir şekilde, bu tedavilerinden **ikisinin bir kombinasyonu** (düşük fenilalanin içeren diyet

ve şaperon terapisi veya düşük fenilalanin içeren diyet ve enzim ikame tedavisi), belirli bir grup hastanın kan fenilalanin düzeyini kontrol etmek için kullanılmaktadır. Mevcut ilaç tedavileri, düşük fenilalanin diyetinin kesilmesini nadiren sağlamaktadır.

Tetrahidrobiopterin (BH4) tedavisine yanıt veren fenilketonüri hastalarının oranını ve BH4 ile potansiyel tedavi için seçim kriterlerini belirlemek için yapılan bir çalışmada, başlangıç fenilalanin düzeyleri 301 ila 4743 µmol/L olan 557 hastanın %48'inin BH4 uygulamasına (20 mg/kg) 8 saat sonra başlangıç kan fenilalanin seviyelerinde en az %20'lik bir azalma ile yanıt verdiği görülmüştür. Yanıtlılık sınır değerinin %30, %40 ve %50'ye çıkarılmasının, 8 saatlik yükleme testinin duyarlılığını sırasıyla %38, %31 ve %24'e düşürdüğü görülmüştür. Toplam 557 hastanın 293'ünde yükleme testi 24 saat sürdürüldüğünde; yanıtlılık oranı 8 saatlik teste göre daha yüksek (%20, %30, %40 ve %50 azalma olan hastalar sırasıyla %55, %46, %41 ve %33'ü) bulunmuştur. Hafif hiperfenilalaninemi (Phe <600 µmol/L, 10 mg/dL) olan hastalar, seçilen sınır değerden veya test yönteminden bağımsız olarak, hafif fenilketonüri veya klasik fenilketonüri hastalardan daha iyi yanıt vermişlerdir (3). Fenilketonürinin tedavisinde tetrahidrobiopterin (BH4) moleküler etkisi ile protein düzeyinde yanlış katlanmayı, kümeleşmeyi ve bozulmayı önleyerek etkili PAH enzim konsantrasyonunda bir artışa neden olarak işlevin sürdürülmesini sağlar (1).

Sapropterin

Biyolojik olarak aktif bir sentetik BH4 formu olan sapropterin, Aralık 2007'de FDA ve Aralık 2008'de EMA tarafından onaylanmıştır. Endojen BH4 eksikliği olmamasına rağmen, rezidüel enzim aktivitesi olan bazı hastalar, sapropterin uygulamasına fenilalaninin tirozine metabolizmasında artışla yanıt verirler. BH4, mutant proteinin katlanmasının iyileşmesine ve stabilitesinin artmasına yol açan bir farmakolojik şaperon gibi davranabilir. PAH eksikliği olan hastaların yaklaşık %25-50'si sapropterine yanıt verir. Hafif PAH eksikliği olan hastaların yanıt verme olasılığı en yüksektir çünkü sapropterinin işlev görmesi için bir miktar stabil proteine ihtiyaç vardır.

Sapropterin, sapropterine yanıt veren PKU'lu hastalarda diyet kısıtlamasına ek olarak kullanılabilir. Hastalara, yanıtı değerlendirmek için, sapropterin tedavisi denenmelidir. Sapropterin yanıtı, genellikle ilacın başlatıldığı gün bir bazal kan fenilalanin düzeyi bakılıp, ardından günde tek doz 20 mg/kg sapropterin verilerek uygulanan *Sapropterin Yükleme Protokolü* ile belirlenir. Bu protokolda, fenilalanin düzeyleri düzenli aralıklarla, genellikle 24 saat (48 saat daha iyi) boyunca ve ardından ilaç dozu optimizasyonu için geçen bir veya iki hafta ve bazı durumlarda üç veya dört haftada bir ölçülür (4,5).

Sapropterinin çocuklarda önerilen başlangıç dozu, bir aya kadar günde bir kez 10 mg/kg'dır. Çocuklarda ve yetişkinlerde son doz, kan fenilalanin düzeyine göre titre edilerek günde 5 ila 20 mg/kg

aralığında ayarlanabilir. İlaç, gebelik C kategorisindedir. Sapropterinin en yaygın yan etkileri (Plasebodan farklı ve hastaların en az %4'ünde ve 10–20 mg/kg/gün dozlarında);

- Rinore, burun tıkanıklığı, faringolaringeal ağrı, öksürük
- Karın ağrısı, ishal
- Baş ağrısı (Artan NO sentezinin yol açtığı vazodilatasyon) olarak karşımıza çıkar.

Çok merkezli bir çalışmada, fenilketonürlü 89 hastaya rastgele altı hafta boyunca sapropterin (10 mg/kg doz) veya plasebo tedavisi verilmiş; sapropterin tedavisinin, ortalama kan fenilalanin düzeyinde plasebo grubundaki 0,05 mg/dL'lik (3 mmol/L) artışa kıyasla 3,9 mg/dL'lik (236 mmol/L) bir düşüş sağladığı görülmüştür. Tedavi grubundaki hastaların %44'ünde başlangıç değerine göre en az %30'luk bir düşüş görülmüş, kontrol grubunda ise bu oran %9 olarak tespit edilmiştir (6). Sapropterinin uzun dönemli etkisini araştıran başka bir çalışmada, fenilketonürlü 58 gönüllüye bir ay boyunca günde 20 mg/kg dozunda sapropterin verilmiş, fenilalanin seviyeleri en az %15 düştüğü için yanıtı kabul edilenler bir yıl daha sapropterin almaya devam ederken, yanıt vermeyenler ilacı bırakmıştır. Yanıt vermeyenlerde bir aylık sapropterin tedavisi, yalnızca dopaminerjik aktivitenin bir belirteci olan homovanilik asitteki artışla ilişkilendirilmiştir. Bir yıllık tedaviden sonra, sapropterin kullanan hastaların yanıtı hastalarda kan fenilalanin seviyeleri düşmüş ve fenilalanin toleransını artmıştır. Sapropterin, katekolamin ve serotonin sentezi için gerekli olan ve fenilalanin, tirozin ve triptofan metabolizmasında görev yapan hidroksilazlar için bir kofaktör görevi görmektedir. Fenilketonürlü hastalarda idrar monoamin konsantrasyonları düşüktür. Bu nedenle, oral sapropterin tedavisi fenilketonürlü hastalarda nörotransmitter metabolizması açısından da önemlidir (7).

BH4 tedavisinin antropometrik ölçümler ve beslenme biyobelirteçleri üzerine uzun dönem etkilerini değerlendiren bir çalışmada; BH4 tedavisinden sonra doğal protein alımının arttığı, aminoasit destek ihtiyacının azaldığı bildirilmiştir. Ağırlık SDS, 5 yıllık BH4 tedavisinden sonra önemli ölçüde artmıştır. Kolesterol, hemoglobin, fosfat ve serum metilmalonik asit düzeylerinde de 5 yıllık BH4 tedavisinden sonra önemli ölçüde değişimler olmuş, ancak bunların artan yaşla ilişkili olabileceği de düşünülmüş, çünkü kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aralarında fark olmadığı görülmüştür. BH4 ile tedavi edilen hastalarda kalsiyum desteğinde artış eğilimi de gözlenmiştir (8). BH4 tedavisini takiben doğal proteinden kısıtlı diyetin serbestleşmesinin hastalarda; antropometrik ölçümler, beslenme biyobelirteçleri, yaşam kalitesi, kemik yoğunluğu, ruh sağlığı, psikososyal işlevsellik ve bakım yükü üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir derlemeye 14 kohort ve 228 hasta içeren on iki çalışma dâhil edilmiştir. BH4 ile tedavi edilen hastalarda BMI, kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuş ve kan kolesterol konsantrasyonları BH4 tedavisine başlandıktan sonra artmıştır. Sonuç olarak, BH4 tedavisinden sonra diyet serbestleşmesinin antropometrik ölçümler, beslenme biyobelirteçleri veya yaşam kalitesi üzerinde olumlu bir etkisi olduğuna

dair net bir kanıt olmadığı bildirilmiştir (9). Başka bir çalışmada, Avrupa kılavuzlarının tanımı (doğal protein toleransında \geq %100 artış) ve düzeltilmiş tanımı (doğal protein toleransında \geq %100 artış veya güvenli doğal protein alımını tolere etme) %30'luk bir yanıtılık sınırı temel alınarak 48 saatlik BH4 yükleme testinin pozitif öngörü değeri (PPV) değerlendirilmiş, sonrasında farklı yanıtılık sınırları kullanılarak PPV değeri idealize edilmeye çalışılmıştır. Çalışmada son olarak, BIOPKU veri tabanı (<http://www.biopku.org/home/biopku.asp>) kullanılarak, BH4'e yanıt veren ve yanıt vermeyen hastalarda genotipe göre öngörülen BH4 yanıtı ve genotiple fenotip ilişkisi (GPV'ler) karşılaştırılmıştır. 48 saatlik yükleme testi PPV'si, Avrupa kılavuzlarının tanımı kullanıldığında %50,0 iken, düzeltilmiş BH4 yanıtı tanımı kullanıldığında %69,4 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak; 48 saatlik BH4 yükleme testinin tek başına yeterli olamayacağı, daha önce genotipin esas alınarak BH4 yanıtının öngörülmesinin buna katkı sağlayacağı görüşüne ulaşılmıştır (10).

48 saatlik BH4 yükleme testinin BH4'e yanıt veren PKU hastalarını tespit etmede eksik kalıp kalmayacağına irdeleyen başka bir çalışmada ise, 48 saatlik BH4 yükleme testi testinin geçmişte etkinliğini kanıtlamış olsa da, tüm yanıt verenleri tespit etmek için sürenin bir haftaya uzatılmasının yarar sağlayacağı vurgulanmıştır. 48 saatlik BH4 testi sırasında kan fenilalanin düzeyleri düşme eğilimi gösteriyor, ancak düşüş oranı ideal değilse testin süresinin 1 haftaya uzatılması (her 24 saatte tek ölçüm) önerilmiştir. 48 saat içinde \geq %20'lik bir azalma oranının BH4 yanıtını tahmin etmek için yararlı olmadığı tespit edilmiştir (11). BH4, yalnızca BH4'e yanıt veren PKU hastalarında rezidüel fenilalanin hidrosilaz aktivitesini artırmakla kalmayıp, BH4'e yanıt veren veya vermeyen PKU hastalarında nörobilişsel işlevi iyileştirebileceği konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (12).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, hiperfenilalaninemili (HPA) bebek ve çocuklarda sapropterin tedavisinin etkililiği ve güvenliği ile genotip analizlerinin etkililiği tahmin etmede yardımcı olup olamayacağı değerlendirilmiştir. Sapropterin tedavisi alan 44 hastada klinik bulgular ve diyetin özellikleri incelenmiş ve hastaların 28'inde moleküler genetik analiz yapılabilmektedir. Sapropterin tedavisi ile fenilalanin toleransının 47,5 mg/kg/gün'den 114 mg/kg/gün'e çıkması ile medyan 2,26 kat (0,88-4,23) artış sağlanmıştır. Beş hastada fenilalanin düzeyleri normal sınırlar içinde tutulamamış ve tedavi sonlandırılmıştır. Dokuz hastada fenilalanin kısıtlı diyetle başlanmadan önce sapropterin tedavisine başlanmıştır. Sapropterin tedavisinin dört yaş altı hastalarda güvenli ve etkili olduğu bulunmuştur. BH4 yükleme testi ve moleküler genetik analiz yanıt veren hastaları tespit etmede yararlı olsa da, bu analizlerin uzun süreli yanıt konusunda öngörü sağlamadığı bildirilmiştir (13). Ocak 2000-Mart 2020 arasında yayınlanmış, uzun süreli BH4 tedavisiyle protein ikamesi kullanımını sistematik olarak inceleyen on sekiz çalışmayı (306 PKU hastası) değerlendiren bir meta-analiz yayınında, fenilalanin ve doğal protein alımlarında önemli bir artış olduğu, kofaktör tedavisiyle protein ikamesi alımında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir. Protein ikamesinin yanıt veren hastaların %51'inde kesilebilmesine karşın, fenilalanin

toleransındaki iyileşmeye rağmen hastaların %49'unda halen gerekli olduğu görülmüştür. Normal büyümenin korunmasına karşın, BH4 tedavisiyle mikronutrient eksikliği gözlenmiştir (14). Tüm bu çalışmaların sonucunda BH4 tedavisinin yararları şu şekilde özetlenebilir;

- BH4'e yanıt veren hastalarda, hastanın hastalığın hasta üzerindeki yükünü azaltır
- Kısıtlı diyetlerini serbestleştirmesine olanak sağlar
- Doğal protein toleransında artışı sağlar

Sepiapterin

Alternatif biopterin öncüsü olan sepiapterin, biopterin kurtarma yolu aracılığıyla BH4'e dönüştürülür ve sapropterinden daha fazla biyoyararlanıma sahiptir. Sepiapterin hızla emilen ve hücre içinde PAH'nın kritik bir kofaktörü olan tetrahidrobiopterine (BH4) dönüştürülen öncü bir bileşiktir. Bununla birlikte, sepiapterin enzim işlevini artırmak için PAH yanlış katlanmasına karşı koruma sağlayan bağımsız bir şaperon etkisine sahiptir. Bu ikili etki mekanizması sayesinde, kan fenilalanin seviyelerini etkili bir şekilde azaltır ve farklı alt tiplerdeki fenilketonürlü hastaları tedavi etme potansiyeline sahiptir.

Fenilketonürlü hastalarda, oral sepiapterinin kan fenilalanin konsantrasyonu üzerine etkisini araştıran çok uluslu, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 (APHENITY) çalışmaya, genotiple PAH eksikliği kanıtlanmış 157 katılımcı (%46 kadın, %54 erkek) dâhil edilmiş ve tarama amacıyla 14 gün boyunca sabit yaşa uygun dozda (7,5-60,0 mg/kg) günde bir kez oral sepiapterin verilmiştir. Katılımcıların ortalama yaşı 17,7 (SD 12,4) olup, 101 (%64) katılımcının 18 yaşından küçük olduğu belirtilmiştir. Yanıt değerlendirmesi için uygun olan 156 katılımcının 114'ünde (%73) kan fenilalanin konsantrasyonunda %15 veya daha fazla azalma olmuş, 103'ünde (%66) kan fenilalanin konsantrasyonunda, biopterin yanıtını tanımlamak için kullanılan geleneksel eşik olan %30 veya daha fazla azalma olmuştu. Bunlar arasında klasik fenilketonüri tanısı ile takip edilen 16 hastada yer almaktaymış (15). Bu sonuçlar, 2007 yılında sapropterin ile yapılan faz 2 çalışmasındaki 485 hastadan yalnızca 96'sının (%20) 20 mg/kg sapropterine yanıt vererek kan fenilalanin konsantrasyonunda %30 ve üzerinde bir azalma gösterdiği sonuçlarla kıyaslandığında sepiapterinin daha etkili olduğunu göstermiştir (16). Sepiapterin ile yapılan bir başka değerlendirmede, sepiapterine yanıtı 110 hasta, plasebo kontrollü çalışmaya dâhil edilmiş. İlk sonuçlar, 6 haftanın sonunda, ortalama kan fenilalanin düzeylerinin plasebo grubunda değişmeden kaldığını, sepiapterin ile tedavi edilen grupta ise ortalama başlangıç düzeyi olan 646,1 µmol/L'den 236,0 µmol/L'ye gerileyerek %63'lük bir düşüş gösterdiğini ortaya koymuştur. Sepiapterin ile tedavi edilen grupta ulaşılan son ortalama kan fenilalanin düzeyi, ABD kılavuzlarına göre tüm yaşlar için önerilen 360 µmol/L tedavi hedefinin altına düştüğü rapor edilmiştir. Sepiapterin tedavisi, minimum yan etki ile güvenli olarak rapor edilmiştir.

Kaynaklar:

1. Muntau AC, Gersting SW. Phenylketonuria as a model for protein misfolding diseases and for the development of next generation orphan drugs for patients with inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis* 2010;33(6):649-58.
2. Lichter-Konecki U, Vockley J. Phenylketonuria: Current treatments and future developments. *Drugs* 2019;79(5):495-500.
3. Fiege B, Blau N. Assessment of tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in phenylketonuria. *J Pediatr* 2007;150(6):627-30.
4. Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH(4)) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2009;96(4):158-63.
5. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2014;16(2):188-200.
6. Levy HL, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007;370:504-10.
7. Douglas TD, Jinnah HA, Bernhard D, Singh RH. The effects of sapropterin on urinary monoamine metabolites in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013;109(3):243-50.
8. Evers RAF, van Wegberg AMJ, van Dam E, et al FJ. Anthropomorphic measurements and nutritional biomarkers after 5 years of BH4 treatment in phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2018;124(4):238-42.
9. Evers RAF, van Wegberg AMJ, MacDonald A, et al. Dietary liberalization in tetrahydrobiopterin-treated pku patients: does it improve outcomes? *Nutrients* 2022;14(18):3874.
10. Evers RAF, van Wegberg AMJ, Anjema K, et al. The first European guidelines on phenylketonuria: Usefulness and implications for BH4 responsiveness testing. *J Inher Metab Dis* 2020;43(2):244-50.
11. van Wegberg AMJ, Evers RAF, van Dam E, et al. Does the 48-hour BH4 loading test miss responsive PKU patients? *Mol Genet Metab* 2020;129(3):186-92.
12. Evers RAF, van Vliet D, van Spronsen FJ. Tetrahydrobiopterin treatment in phenylketonuria: A repurposing approach. *J Inher Metab Dis* 2020;43(2):189-99.
13. Ünal Ö, Gökmen-Özel H, Coşkun T, et al. Sapropterin dihydrochloride treatment in Turkish hyperphenylalaninemic patients under age four. *Turk J Pediatr* 2015;57(3):213-18.
14. Ilgaz F, Marsaux C, Pinto A, et al. Protein substitute requirements of patients with phenylketonuria on BH4 treatment: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2021;13(3):1040.
15. Muntau AC, Longo N, Ezgu F, et al; APHENITY study group. Effects of oral sepiapterin on blood Phe concentration in a broad range of patients with phenylketonuria (APHENITY): Results of an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2024;404(10460):1333-45.
16. Burton BK, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inher Metab Dis* 2007;30(5):700-07.

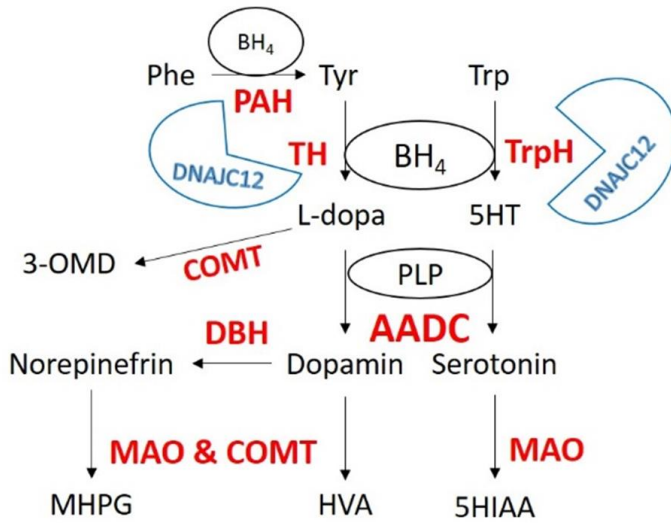
TETRAHİDROBİOPTERİN (BH₄) METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI VE YENİDOĞAN TARAMASI

Doç. Dr. Yılmaz Yıldız

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Ankara

Giriş

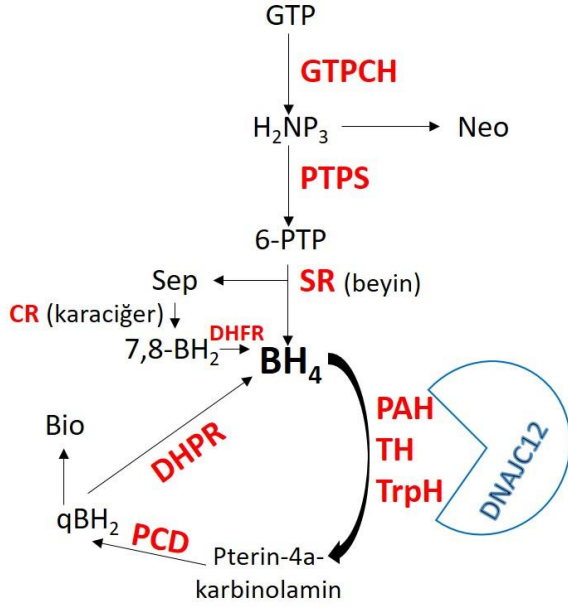
Tetrahydrobiopterin (BH₄), aromatik aminoasitleri (fenilalanin, tirozin ve triptofan) hidroksilleyen enzimlerin kofaktörü olarak görev yapan bir moleküldür. Fenilalanini tirozine dönüştüren fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin eksikliği fenilketonüri hastalığından sorumludur. BH₄ bağımlı diğer hidroksilazlar tirozini levodopaya (L-dopa), triptofanı 5-hidroksitriptofana (5HT), aromatik L-amino asit dekarboksilaz (AADC) ise L-dopa ve 5HT'yi sırasıyla dopamin ve serotonine dönüştürür (Şekil 1).



Şekil 1. Beyinde dopamin ve serotonin yapımı ve yıkımının şematik özeti.

3-OMD: 3-O-metildopa, 5HIAA: 5-hidroksiindolasetik asit, 5HT: 5-hidroksitriptofan, AADC: aromatik L-amino asit dekarboksilaz, BH₄: tetrahydrobiopterin, COMT: katekol-O-metil transferaz, DBH: dopamin β-hidroksilaz, HVA: homovanilik asit, L-dopa: levodopa, MAO: monoamin oksidaz, MHPG: 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol, PAH: fenilalanin hidroksilaz, Phe: fenilalanin, PLP: piridoksal fosfat, TH: tirozin hidroksilaz, Trp: triptofan, TrpH: triptofan hidroksilaz, Tyr: tirozin.

BH₄, insan vücudunda sentezlenen bir kofaktör olup guanozin trifosfat (GTP) kaynaklı üç aşamalı bir yolakla üretilir (*de novo* sentez). BH₄ yardımıyla gerçekleşen hidroksilasyon tepkimesi sonrasında oluşan pterin-4α-karbaminolamin, tekrar BH₄'e indirgenerek enzimatik tepkimeler için kullanılmaya devam eder (rejenerasyon). GTP'den *de novo* sentez merkezi sinir sistemindeki BH₄ gereksinimini karşılamaya yetmediği için hem sentez, hem rejenerasyon yollarında yer alan enzimlerin eksiklikleri, BH₄ eksikliğine yol açar (Şekil 2).



Şekil 2. BH₄'ün *de novo* sentezi ve rejenerasyonu.

6-PTP: 6-piruviltetrahydropterin, 7,8-BH₂: 7,8-dihydrobiopterin, BH₄: tetrahydrobiopterin, Bio: biopterin, CR: karbonil redüktaz, DHFR: dihidrofolat redüktaz, DHPR: dihydropteridin redüktaz, GTP: guanozin trifosfat, GTPCH: guanozin trifosfat siklohidrolaz 1, H₂NP₃: dihydroneopterin trifosfat, Neo: neopterin, PAH: fenilalanin hidroksilaz, PCD: pterin-4α-karbaminolamin dehidrataz, PTPS: 6-piruviltetrahydropterin sentetaz, qBH₂: kinidin dihydrobiopterin, Sep: sepiapterin, SR: sepiapterin redüktaz, TH: tirozin hidroksilaz, TrpH: triptofan hidroksilaz.

BH₄ metabolizması bozukluklarının sonucu olan BH₄ eksikliği, merkezi sinir sisteminde dopamin ve serotonin düzeylerinin azalmasına bağlı olarak çeşitli nörolojik ve psikiyatrik belirtiler oluşturur. Erken tedavinin belirgin yarar sağladığı metabolik hastalıklar arasında yer alan BH₄ eksikliklerinden bazıları karaciğerde bulunan fenilalanin hidroksilaz enziminin aktivitesini de azaltarak fenilalanin yüksekliğine yol açar; bu şekilde fenilketonüriye yönelik yapılan yenidoğan taraması ile erken dönemde tanı alabilir. BH₄ eksikliklerinin primer fenilalanin yüksekliklerinin %1-5'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Plazma

fenilalanin düzeyini yükseltmeyen BH4 eksiklikleri (Sepiapterin redüktaz eksikliği ile otozomal dominant guanozin trifosfat siklohidrolaz 1 eksikliği) bu yazının kapsamı dışındadır.

Klinik ve Biyokimyasal Özellikler

Fenilalanin yüksekliği ile seyreden BH4 eksikliklerinin klinik bulgularının çoğu ortaktır ve monoamin nörotransmitter (dopamin, serotonin) eksikliklerine bağlı gelişir. Ayrıca, fenilalanin yüksekliğinin derecesi ile orantılı olarak fenilketonüri belirti ve bulguları ortaya çıkar. Tabloyu belirleyen esas sorun, dopamin eksikliğidir. Bazen yenidoğan döneminde, daha sıklıkla erken bebeklik döneminde hipotoni, gelişme geriliği, ensefalopati ve nöbetler görülebilir. Hareket bozuklukları dopamin eksikliği ile giden bozukluklar için karakteristiktir: Distoni, okülojirik krizler, orolingual diskinezi, tremor, rijidite, koreatetoz, hipo-hiperrefleksi, spastisite gibi motor bulgular; hipersalivasyon başta olmak üzere aşırı terleme, hipo/hipertermi gibi otonomik belirtiler izlenebilir. Prolaktin salgısını baskılayan dopaminin eksikliği sonucu hiperprolaktinemi ve buna bağlı klinik bulgular ortaya çıkabilir; ikinci dekattan itibaren laktotrof hiperplazi ve prolaktinoma gelişebilir. Serotonin eksikliğinin otonomik belirtilere ve distoniye de katkıda bulunduğu düşünülse de, büyük ölçüde serotonin eksikliğine atfedilen belirtiler psikiyatrik olup en sık görülenleri uyku bozuklukları, depresyon ve davranış değişiklikleridir (Agresyon, hiperaktivite gibi).

- **GTP siklohidrolaz 1 (GCH1) eksikliği:** GCH1, BH₄'ün GTP'den *de novo* sentezinin ilk basamağındaki enzimdir (Şekil-2, Tablo-1). Enzimi kodlayan *GCH1* genindeki biallelik (Homozigot ya da birleşik heterozigot) mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal resesif (OR) GCH1 eksikliği, biyokimyasal olarak fenilalaninde yükseklik, BH₄ yolağı ara ürünlerinde (Kan, idrar ve beyin omurilik sıvısında [BOS] neopterin, biopterin) ve BOS'ta monoamin nörotransmitter yıkım ürünlerinde (HVA ve 5HIAA) belirgin düşüklük ile karakterizedir.
- **6-Pirüvoiltetrahidropterin sentetaz (PTPS) eksikliği:** BH₄ metabolizmasının dünya genelinde en sık görülen kalıtsal bozukluğudur. Biyokimyasal ve klinik bulguları ile tanı ve tedavi ilkeleri OR-GCH1 eksikliğine benzer; ancak metabolik engelin bir sonraki enzimatik basamakta olması nedeniyle düşük değil, yüksek neopterin düzeyleri saptanması ile bu hastalıktan ayrılır (Şekil-2, Tablo-1). PTPS eksikliğinin, nörotransmitter düzeylerinin etkilenmediği ve hiperfenilalaninemisi hafif olan, nadir bir periferik formu da tanımlanmıştır.
- **Dihidropteridin redüktaz (DHPR) eksikliği:** Türkiye'de en sık görülen BH₄ metabolizması bozukluğudur. DHPR eksikliğinde BH₄'ün *de novo* sentez yolağı sağlam olsa da, klinik bulgular, sentez yolağının hastalıklarından genellikle daha şiddetlidir. OR-GCH1 ve PTPS eksikliklerindeki klinik bulguların yanı sıra beyinde arter sulama bölgelerine hasar ve 5-metiltetrahidrofolat (5MTHF) eksikliği ilişkili olarak bazal gangliyonlarda kalsifikasyonlar ortaya çıkabilir. DHPR eksikliğinin tanısı için vücut sıvılarında pterin analizi yeterli olmayabilir; çünkü neopterin

normaldir, biyopterin de yüksek ya da normal bulunabilir. BH₄ yükleme testinde özellikle idrarda biyopterin miktarının ve oranının yükselmesi DHPR eksikliği için karakteristik olsa da, önerilen tanı testi, kuru kanda DHPR aktivitesinin ölçümüdür.

- **Pterin-4-alfa-karbinolamin (PCD) eksikliği (primapterinüri):** Genellikle yaşamın ilk yılında kendiliğinden düzelen hafif bir fenilalanin yüksekliği ile karakterizedir. Düzeyine bağlı olarak fenilalanin yüksekliğini tedavi etmek gerekebilir, ancak genellikle nörotransmitter eksikliği ve buna bağlı nöropsikiyatrik belirtiler ortaya çıkmaz. Erken bebeklik döneminde hafif ve geçici hipotoni izlenebilir. Neopterin yüksek veya normal, biopterin düşük ya da normal bulunabilir; tanısız belirteç idrarda belirgin artan primapterindir (7-biopterin).
- **DNAJC12 ko-şaperon eksikliği:** DNAJC12, aromatik aminoasit hidroksilazların stabilizasyonuna yardımcı olan bir ko-şaperon proteindir. Eksikliğinde BH₄ eksikliği ortaya çıkmasa ve pterin düzeyleri normal olsa da enzimlerin işlev bozukluğu nedeniyle değişken derecelerde fenilalanin yüksekliği, dopamin ve serotonin eksikliği ve bunlara bağlı belirti ve bulgular izlenebilir. BH₄ eksikliklerinin klinik ve laboratuvar ayırıcı tanısında yer alır.

Tanı

Nörotransmitter metabolizması bozukluklarının klinik özelliklerini taşıyan bireylerde plazma amino asit incelemesinde hafif ya da belirgin fenilalanin yüksekliği, BH₄ eksiklikleri ve DNAJC12 eksikliğini akla getirmelidir. Türkiye’de fenilketonüri için yenidoğan taramasının yaygınlaşması ile birlikte, sadece fenilketonürinin değil, BH₄ eksikliği olan bebeklerin de belirtiler ortaya çıkmadan tanı ve tedavi almaları mümkün olmuştur. Hiperfenilalanineminin eşlik ettiği nörotransmitter metabolizması bozukluklarının erken tanı ve tedavisi için primer hiperfenilalaninemili her hastada pterin metabolitlerinin (en azından neopterin ve biopterin) kanda ya da idrarda ölçümüne ek olarak kuru kanda eritrosit içi DHPR aktivitesi tayini önerilmektedir (Tablo-1). Pterin ve DHPR incelemeleri normal olan ve *PAH* geninde patojenik değişiklik saptanamayan hiperfenilalaninemili olgularda, *DNAJC12* geni incelemesi yapılmalıdır.

Tablo 1. Primer fenilalanin yüksekliklerinin biyokimyasal ve genetik ayırıcı tanısı

Eksik protein	PAH	GCH1	PTPS	DHPR	PCD	DNAJC12
İlgili gen	<i>PAH</i>	<i>GCHI</i>	<i>PTS</i>	<i>QDPR</i>	<i>PCBD1</i>	<i>DNAJC12</i>
Fenilalanin (plazma, BOS)	↑	↑	↑	↑	Geçici ↑	↑
Neopterin (kan, idrar, BOS)	N	↓↓	↑/(N)	N	↑/N	N
Biopterin (kan, idrar, BOS)	N	↓↓	↓↓	↑/N	N	N
Primapterin (idrar)	N	N	N	N	↑↑	N
DHPR (kuru kan)	N	N	N	↓↓	N	N
HVA (BOS)	↓/N	↓	↓	↓	↓/N	↓/N
5HIAA (BOS)	↓/N	↓	↓	↓	↓/N	↓/N

5HIAA: 5-hidroksiindolasetik asit, BOS: beyin omurilik sıvısı, DHPR: dihidropteridin redüktaz, GCH1: guanozin trifosfat siklohidrolaz 1, HVA: homovanilik asit, PAH: fenilalanin hidroksilaz, PCD: pterin-4a-karbinolamin dehidrataz, PTPS: 6-pirüvoiltetrahydropterin sentetaz

Pterin incelemeleri yapılamıyorsa ya da sonuçların gecikeceği düşünülüyorsa, BH₄ yükleme testi özellikle OR-GCH1 ve PTPS eksikliklerinin hızlı tanısını sağlayabilir; 5-10 mg/kg gibi düşük doz BH₄ veya sapropterin ile bile plazma fenilalanin düzeylerinin 4-8 saatte normale dönmesi karakteristiktir. BH₄ yükleme testi DHPR eksikliği açısından da fikir verebilir, ancak fenilalanin düzeylerindeki değişim BH₄-yanıtlı PAH eksikliğinden ayırt edilemeyebilir.

OR-GCH1, PTPS ve DHPR eksikliklerinde beyin omurilik sıvısındaki (BOS) pterin profili kan ve idrardakine benzerdir (Tablo 1). Hem dopaminerjik, hem serotonerjik sentez yollarında bozukluk olması nedeniyle BOS'ta dopamin yıkım ürünü olan homovanilik asit (HVA) de, serotonin yıkım ürünü olan 5-hidroksiindolasetik asit (5HIAA) de düşüktür. DHPR eksikliğinde 5MTHF düşük bulunabilir. DNAJC12 eksikliğinde de HVA ve 5HIAA düşüklükleri de izlenebilir; BOS pterinleri normaldir. PCD eksikliğinde BOS incelemesi endike değildir. BH₄ eksikliği ya da nörotransmitter eksikliği tanısı veya şüphesiyle yapılan lomber ponksiyon girişimlerinde bu amaca özgü örnek alım ve saklama protokollerine dikkat edilmelidir. Burada bahsedilen tüm primer fenilalanin yükseklikleri, tek gen ile ilişkili otozomal resesif hastalıklardır (Tablo 1). Tanının genetik inceleme ile teyit edilmesi önerilir.

Tedavi

BH4 eksikliklerinde varsa fenilalanin yüksekliğinin tedavisi şarttır. Bunun için fenilalaninden kısıtlı diyet kullanılabilir, ancak özellikle OR-GCH1 ve PTPS eksikliklerinde sapropterin dihidroklorür ile fenilalanin düzeyleri diyete gerek kalmadan kolayca kontrol altına alınabilir. DHPR eksikliğinde de sapropterin dihidroklorür tedavisi kullanılabilir; ancak bu öneri tartışmalıdır. Fenilalanin düzeyleri normale dönmeyip fenilalaninden kısıtlı diyet gereksinimi devam edebilir. DNAJC12 eksikliğinde de BH4 yanıtılığı bildirilmiştir.

BH4 eksikliklerinin tedavisinin en önemli bileşeni, tirozin ve triptofan hidroksilaz enzimlerindeki engelin distalindeki nörotransmitter öncülleri olan L-dopa ve 5HT'nin yerine konmasıdır (Şekil-1). Bu öncüllerin periferdeki dekarboksilaz inhibitörlerince metabolize olmalarını engelleyip etkili derişimlerde merkezi sinir sistemine ulaşmalarını sağlamak için mutlaka bir dekarboksilaz inhibitörü (DKİ; ör. benserazid, karbidopa) ile birlikte kullanılmaları gerekir.

L-Dopa, yüksek dozlara hızla çıkıldığında diskinezilere neden olabilir. Bu nedenle, altta yatan belirgin dopamin eksikliği olan bu hastalarda düşük dozlarda (1 mg/kg/gün) başlanıp 1-2 haftada bir 1-2 mg/kg/gün artırılarak doz titre edilmelidir. Hedef dozun 7-15 mg/kg/gün olduğu belirtilse de hasta özelinde klinik yakınmalar, yan etkiler ve mümkünse BOS HVA ve 5HIAA düzeylerine göre doz ayarlaması yapılmalıdır. Sabah ilk doz öncesi prolaktin düzeyi çocukluk çağında doz düzenlemesi için yardımcı olabilir, ancak birçok başka etkene göre değişkenlik gösterebildiği gibi, 10 yaşından itibaren laktotrof hiperplazi ile birlikte dopamin kontrolünden bağımsız olarak yüksek seyredebilir. L-Dopa mutlaka DKİ ile birlikte, günde 3-6 doza bölünerek aç karnına alınmalı, dozlar mümkünse bölünebilir tabletler kullanılarak verilmelidir.

5HT replasmanına L-dopa başlandıktan birkaç hafta sonra başlanabilir. DKİ etkisinden faydalanmak için L-dopa+DKİ preparatı ile birlikte verilmelidir. En önemli yan etkisi ishaldir. Etkili ve tolere edilebilen dozlar değişkenlik gösterir.

Folinik asit DHPR eksikliğinin tedavisinin önemli bir parçasıdır; 15 mg günde tek doz şeklinde verilir. L-Dopa tedavisi verilen diğer hastalıklarda da tedaviye ikincil serebral folat eksikliği gelişebilir; bu durumda diğer hastalıklarda da kullanılabilir.

Yukarıda bahsedilen tedavilere ek ya da tolere edilememe durumunda onların yerine kullanılabilen bazı ikinci ya da üçüncü basamak seçenekler de vardır. Bunların arasında dopamin reseptör agonistleri (ör. pramipeksol), monoamin oksidaz inhibitörleri (ör. selejilin), antikolinergikler (ör. amantadin), katekol-O-metiltransferaz inhibitörleri (ör. entakapon), selektif serotonin geri alım inhibitörleri sayılabilir. Özel eğitim, ergoterapi, antiepileptik ilaçlar gibi semptomatik ve destek tedaviler de hastalık yönetiminde önemlidir.

Kaynaklar:

1. Battlori M, Molero-Luis M, Casado M, et al. Biochemical analyses of cerebrospinal fluid for the diagnosis of neurometabolic conditions. What can we expect? *Semin Pediatr Neurol* 2016;23:273-284.
2. Bozaci AE, Er E, Yazici H, et al. Tetrahydrobiopterin deficiencies: Lesson from clinical experience. *JIMD Rep* 2021;59:42-51.
3. Brennenstuhl H, Jung-Klawitter S, Assmann B, Opladen T. Inherited disorders of neurotransmitters: Classification and practical approaches for diagnosis and treatment. *Neuropediatrics* 2019;50:2-14.
4. Jung-Klawitter S, Kuseyri Hübschmann O. Analysis of catecholamines and pterins in inborn errors of monoamine neurotransmitter metabolism--from past to future. *Cells* 2019;8:867.
5. Kuseyri Hübschmann O, Horvath G, Cortès-Saladelafont E, et al. Insights into the expanding phenotypic spectrum of inherited disorders of biogenic amines. *Nat Commun* 2021;12:5529.
6. Ng J, Papandreou A, Heales SJ, Kurian MA. Monoamine neurotransmitter disorders--clinical advances and future perspectives. *Nat Rev Neurol* 2015;11:567-84.
7. Opladen T, López-Laso E, Cortès-Saladelafont E, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:126.
8. Yıldız Y, Kuseyri Hübschmann O, Akgöz Karaosmanoğlu A, et al. Levodopa-refractory hyperprolactinemia and pituitary findings in inherited disorders of biogenic amine metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2024;47:431-446.
9. Yıldız Y, Sivri HS. Nörotransmitter bozukluklarında klinik yaklaşım. Dursun A, ed. Kalıtsal metabolik hastalıklarda hareket bozuklukları. *Türkiye Klinikleri*; 2020. p.20-9.

FENİLKETONÜRİ VE BESLENMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ: VİTAMİN VE MİNERAL DESTEĞİNDE İDEAL ÖLÇÜLER NE OLMALI?

Doç. Dr. Gonca Kılıç Yıldırım

Osmangazi Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Eskişehir

Vitaminler yaşam için gerekli, ufak miktarlarda dahi yeterli, çoğu vücutta hiç üretilmeyen ve dışardan alınması gerekli olan organik bileşiklerdir. Hücre metabolizmasında koenzim olarak görevli olan vitaminler insan sağlığının korunması için elzemdir. Mineraller ise insan vücudu için temel işlevlere sahip, doğada bulunan esansiyel inorganik bileşiklerdir. Vücut ağırlığının %4-5'ini (%89'u iskelette) oluştururlar. Makromineraler Ca, P, Mg, Na, K ve Cl'dir (%50'si kalsiyum, %25'i fosfor), diğerleri ise mikro mineral- eser elementlerdir (Demir, çinko, bakır). Kemik ve diş sağlığının korunması, sinir ve kas fonksiyonları, enzimatik reaksiyonlar, sıvı dengesi ve elektrolit düzenlemesi gibi birçok reaksiyonda rol alırlar. Vitamin ve minerallerin ortak fonksiyonları sağlıklı büyüme ve gelişmeyi sağlamaktır. Metabolizmadaki kofaktörler ve koenzimler genetik düzenleme ve protein katlanmasında çeşitli biyokimyasal roller oynarlar, doku fonksiyonunu ve metabolizmayı sürdürmek için çok önemlidirler. Yeterli ve dengeli beslenen, yeterli güneş alan bireylere özel vitamin ve mineral desteği gerekli değildir.

Çeşitli durumlarda vitamin ve mineral eksiklikleri görülebilir:

- Besinlerle yetersiz alım:** Özel diyetler, protein enerji malnutrisyonu, coğrafi özellikler, beslenme şekli (fitatlardan zengin beslenme), parenteral beslenme, vejetaryen-vegan beslenme (vitamin B12, selenyum, demir, çinko), annede eksiklik
- Gereksinimin arttığı durumlar:** Gebelik, hızlı büyüme, hemolitik hastalıklar
- Malabsorbsiyon sendromları**
- Otoimmün hastalıklar:** Vitamin B12
- İyatrojenik faktörler**
 - ✓ Antikonvülsan ilaçlar → Kalsiyum metabolizması
 - ✓ Fenitoin, primetamin, metotreksat → Folik asit
 - ✓ Demir ↔ Çinko
- Azalmış transport proteinleri**
- Fazla atım**
- Azalmış biyoyararlanım:** guatrojenler ↔ İyot

- ❑ **Kalıtısal metabolik hastalıklar:** Kalıtısal metabolik hastalıklar belirli bir diyetle tedavi edildiğinde, ikincil vitamin/mineral eksikliklerine yol açabilir. Farklı kalıtısal metabolik hastalıklarda mikro-besin anormallikleri hakkında çok az veri bulunmakla birlikte, mikro-besin desteği konusunda da klinik uygulamada hala büyük bir çeşitlilik ve veri yetersizliği bulunmaktadır.

Fenilketonüri (FKÜ); özel bir diyetle tedavi edilebilen ilk metabolik bozukluktur. Hastalığın erken tespiti ve hastanın yaşamı boyunca dikkatlice kontrol edilen bir diyetle bağlı kalması tedavide iki önemli dönüm noktasıdır. Temel hedef, fenilalaninin (FA) toksik birikimini önlerken yeterli beslenmeyi ve büyümeyi sağlamaktır. Bu; doğal protein ve fenilalanin alımının sıkı kontrolü, doğal proteinlerin FA içermeyen mikro-besinlerle zenginleştirilmiş aminoasit karışımlarıyla ikame edilmesi ve normal büyüme ile beslenme durumunun sağlanması yoluyla gerçekleştirilir (MacDonald, 2020). Hastaların sistematik takibi, FA alımının yakından izlenmesi, düzenli kan tetkikleri, diyet veya tıbbi formülasyonda yapılacak ayarlamalar FKÜ tedavisinin ana unsurlarıdır. Hastaların besin gereksinimlerinin büyük bir kısmı, mikro-besinlerle zenginleştirilmiş FA içermeyen L-aminoasit kaynakları ile karşılanır. Tüm temel vitamin ve minerallerin biyoyararlanımı yeterince çalışılmamıştır ve hem katı hem de daha esnek diyet rejimleri olan FKÜ'lü hastalarda uzun süreli mikro-besin durumuna ilişkin veriler sınırlıdır. Fenilketonüri hastaları, sıkı bir düşük FA diyeti nedeniyle; B vitaminleri (B12 vitamini dahil), D vitamini, demir, kalsiyum, çinko ve selenyum dahil olmak üzere çeşitli besin öğeleri açısından yetersizlik riski altında olabilirler. FKÜ diyet rejiminin bu bireylerdeki vitamin durumu üzerindeki etkisini değerlendirmek çok önemlidir (Vocley, 2014). Genel nüfus için, mikro-besin alımına ilişkin uluslararası öneriler; Önerilen Diyet Alım Miktarları (RDA) veya Diyet Referans Alım Miktarları (DRI) şeklinde mevcuttur. FKÜ için kişiye özel mikro-besin diyet referans değerleri belirlenmemiştir, aminoasit formülleri için vitamin/mineral desteğinin miktarı konusunda net bir uzlaşma yoktur. Besin kaynaklarının çoğunluğunun kimyasal olarak türetilmiş olmasına rağmen düşük fenilalaninli bir diyetle mikro-besinlerin optimum alımı bilinmemektedir (Avrupa Komisyonu/Gıda Bilimsel Komitesi 1999; Robert, 2013). Bu nedenle, mikro besinler için normal popülasyon DRI'ları kılavuz olarak kullanılır.

Fenilketonüri hastalarının vitamin/mineral durumunu inceleyen çalışmalarda çelişkili bulgular bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda FKÜ hastalarında yüksek vitamin seviyeleri bulunmuştur (Kose, 2019; Schulpis, 2003; Huemer, 2008). Birçok çalışmada ise FKÜ hastalarında daha düşük vitamin/mineral seviyeleri bildirilmiştir (Schulpis, 2002; Mikoluc, 2012; Nagasaka, 2013). Ayrıca, bazı çalışmalar FKÜ hastaları ile sağlıklı kontroller arasında vitamin seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulamamıştır (Nagasaka, 2011; Ekin, 2018; Gassió, 2008). Özellikle 2000 hatta 2010 öncesi dönemde bildirilen çalışmalarda eksikliklerin rapor edildiği yayınların daha fazla olduğu görülmektedir. Çalışmalar ülkeden ülkeye farklılık göstermesi, yaş ve cinsiyet farklarının olması, her çalışmanın farklı kombinasyonlarda

mikro-besinleri değerlendiriyor olması, FKÜ hastalarının farklı diyet kombinasyonları, diyete uyum/uyumsuzluk/diyet kesintileri, kullanılan aminoasit formulaları ve yıllar içerisinde bunlara uyumun azalması, tetrahidrobiopterin (BH4) kullanımı ve diyet serbestleşen hastalar, büyük nötral aminoasit kullananlar gibi birçok faktör sebebi ile vitamin-mineral çalışmalarını değerlendirmek zordur.

Çok yakın tarihli bir meta-analizde FKÜ hastaları ile sağlıklı kontrollerin vitamin seviyeleri açısından karşılaştırılması amacıyla toplam 24 gözlemsel ve müdahale temelli çalışma derlenmiştir (Bakoyeva, 2024). Biri vaka-kontrol çalışması (Huemer, 2008) dışında diğer tüm çalışmalar kesitsel nitelikte olup FKÜ'lü bireyler ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırmıştır. Hamile ve emziren kadınları içeren çalışmalar; tedavi edilmemiş FKÜ hastaları üzerine yapılan araştırmalar, hiperfenilalaninemi; kontrol grubunun incelediği vitaminlerle takviye aldığı çalışmalar; BH4 veya pegvaliaz alan FKÜ hastaları; konferans sunumları ve yalnızca özet içeren makaleler meta-analize alınmamıştır. Beş çalışmada çocuk, bir çalışmada ergen, dokuz çalışmada hem çocuk hem de ergen, altı çalışmada yetişkin, diğer çalışmalarda ise karışık bir popülasyon yer almıştır. Bu çalışmaların dokuzu folat düzeyleri açısından meta-analize dahil edilmiş, FKÜ hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek folat konsantrasyonları gösterilmiştir. FKÜ bireyleri ile sağlıklı kontroller arasında yaşa göre (18 yaş altında daha yüksek) fark istatistiksel olarak anlamlı, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda da folat düzeylerinin FKÜ hastalarında kontrollerden yüksek olduğu görülmüştür. Çalışma yılı folat düzeylerini etkilememiştir; folat düzeyleri 2000'den önce ya da sonra yapılmış çalışmalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (2000 öncesi yayın). Gözlemlenen yüksek folat düzeyleri, genellikle folat açısından zengin yüksek miktarda meyve ve sebze içeren diyet uygulamalarına bağlanmıştır. Bu çalışmaların üçü 1,25 dihidroksi-vitamin D düzeyleri açısından meta-analize dahil edilmiş, FKÜ hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek 1,25 dihidroksi-vitamin D konsantrasyonları gösterilmiştir. Vitamin B12, 25 hidroksi-vitamin D, vitamin A-E ve B6 düzeyleri açısından FKÜ hastaları ile sağlıklı kontroller arasında fark saptanmamıştır. Beta-karoten düzeylerini, vitamin K konsantrasyonlarını, biyotin düzeylerini, vitamin C'yi inceleyen iki çalışmadan biri verileri ortanca ve aralık olarak sunduğundan meta-analiz yapılması mümkün olmamıştır. Vitamin B1, vitamin B2, vitamin B3, vitamin B5, vitamin B7 ve kolin düzeylerini değerlendiren herhangi bir çalışma olmadığından meta-analize dahil edilmemiştir. Esas olarak düzenli olarak FA içermeyen aminoasit takviyeleri almayan ya da bırakan ergen ve yetişkin FKÜ hastalarında vitamin düzeylerinin (özellikle B12) düşük olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Vitamin B12

B12 vitamini temel olarak hayvansal kaynaklı proteinlerden alınır. FKÜ diyetinde hayvansal gıdalar kısıtlandığı için B12 vitamini eksikliği görülme sıklığı artabilir. Hafıza kaybı da dahil olmak üzere nörolojik bulgulara neden olabileceğinden, semptomlar yanlışılla yüksek kan FA düzeylerine bağlanabilir (Singh,

2014). Takipli hastalarda vitamin B12 belirteçleri düşük kalırsa takviye endikedir. Önerilen doz: 1-2 mcg/gün'dür. Serum B12 vitamini konsantrasyonları referans değerleri içinde olsa bile, metilmalonik asit (MMA) ve/veya homosisteinin (Hcy) dolaşımdaki seviyelerinin yükselmesi fonksiyonel B12 vitamini eksikliği olarak tanımlanır. MMA, B12 vitamini eksikliğini değerlendirilmesinde Hcy'den daha hassas ve spesifik bir biyobelirteçtir çünkü Hcy, folat ve B6 vitamini gibi diğer besinlerin yokluğunda da birikir. Bu fonksiyonel biyobelirteçler, doku B12 vitamini durumundaki erken değişiklikleri yansıttıkları için faydalıdır. Plazma toplam Hcy ve plazma veya idrar MMA'nın rutin olarak ölçülmesi önerilir, çünkü bunlar serum B12 konsantrasyonlarından daha hassas eksiklik belirteçleridir. Son yıllarda B12 vitamini, holotranskobalamin, MMA ve Hcy farklı kombinasyonları kullanılarak hesaplanan birleşik B12 vitamini durumu göstergesi (cB12) B12 vitamini eksikliğini değerlendirilmesi açısından öne çıkmıştır.

Akış ve arkadaşları (2020) diyet tedavisi gören FKÜ'lü 53 çocuk ve ergen ile 30 sağlıklı kontrol ile yaptıkları kesitsel çalışmalarında B12 vitamini ve folat konsantrasyonları, plazma MMA ve toplam Hcy konsantrasyonları ölçülmüş, FKÜ grubunda MMA ve folat konsantrasyonları kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek olarak saptanmıştır. FKÜ hastalarının %24,5'inde ve kontrollerin %13,3'ünde cB12'ye göre azalmış B12 vitamini durumu olmasına rağmen, anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Normal B12 vitamini konsantrasyonlarına sahip hastaların %56,5'i ve kontrollerin %26,7'si yüksek MMA konsantrasyonlarına sahip bulunmuş; bu eksikliğin, MMA konsantrasyonlarını ölçerek doğru bir şekilde belirlenebileceği vurgulanmıştır.

Vugteveen ve arkadaşlarının 75 FKÜ (1-37 yaş) hastası ile yaptıkları çalışmada, 67 hastada B12 vitamini düzeylerinin referans aralıkta olduğu, ancak hastaların 10'unda (%15) MMA ya da Hcy düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. B12 vitamini düzeyleri referans aralıkta olmayan 8 hastanın birinde serum MMA ve bir hastada Hcy düzeylerinin arttığı, ancak 6'sında her ikisinin de normal düzeylerde olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar, serum metilmalonat ya da Hcy düzeylerinin her ikisinin de B12 vitamini yetersizliği açısından güvenilir parametreler olduğunu ve serumda ölçülen vitamin düzeylerine göre daha üstün olduğunu, bu nedenle FKÜ hastalarında her ikisinin de düzenli olarak yılda bir ölçülmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Türkiye'den Köse ve arkadaşlarının klasik FKÜ'lü 112 hasta (53 kadın, %47,3) ve 36 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada FKÜ'lü hastaların ortalama serum vitamin B12 düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır. Vitamin B12 eksikliği, FKÜ'lü hastalarda %15,2 ve sağlıklı kontrol grubunda %30,6 oranında tespit edilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Diyete yüksek uyum gösteren hasta grubundaki vitamin B12 düzeyleri daha yüksek saptanmış, bu sonucun FA-içermeyen aminoasit formüllerinin yüksek B12 içeriğini desteklediği vurgulanmıştır. Plazma FA seviyesi ile vitamin B12 seviyeleri arasında negatif korelasyon saptanmış ve FA-içermeyen aminoasit formüllerinin, FKÜ hastalarına gereğinden fazla vitamin B12 sağladığı sonucuna varılmıştır.

Vitamin D

D vitamini yağda çözünen ve vücutta depo edilebilen vitaminlerden biridir. Özellikle kas ve iskelet sistemi, sinir sistemi ve bağışıklık fonksiyonlarında önemli işlevlere sahiptir. Cildin güneş ışınlarına maruz kalması D vitamini sentezinin ana kaynağını (%90-95) oluştururken, besinler (%5-10) ve besin takviyeleri ile D vitamini vücuda alınabilir [Balık yağı, karaciğer, yumurta, peynir, süt ürünleri (Kolekalsiferol, D3) gibi hayvansal besinler ile deniz yosunları, mantarlar (Ergokalsiferol, D2) gibi bitkisel besinler]. Önerilen doz: 400-800 IU/gündür.

Fenilketonüri hastalarının kemiklerinde normal mineral birikimini sağlamak zordur. Tüm yaş gruplarında kırıklar ve azalmış kemik mineral yoğunluğu bildirilmiştir (McMurry, 1992; Allen, 1994; Al-Qadreh 1998). Hastalardaki anormal mineralizasyon mineral, D vitamini veya doğal protein alımındaki yetersizlik, kollajende bol miktarda bulunan prolin gibi esansiyel olmayan aminoasitlerin eksikliği, düşük omega-3 yağ asitleri, sınırlı egzersiz ve kötü kan FA kontrolü veya hastalığın kendisinin bir sonucu olup olmadığı belirsizdir (Vockley, 2014).

Köse ve arkadaşlarının (2019) 112 klasik FKÜ'lü ve 36 sağlıklı kontrol grubu içeren çalışmasında 25-hidroksi vitamin D eksikliği, FKÜ'lü hastalarda %53,6 ve kontrol grubunda %47,2 olarak tespit edilmiş, fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ortalama serum 25-hidroksi vitamin D seviyeleri diyetle yüksek uyum (DYU) gösteren grupta, diyetle düşük uyum (DDU) gösterenlere göre daha yüksek bulunmuş, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. FKÜ'lü hastalarda kontrol grubuna göre ortalama serum fosfor seviyeleri daha düşük, ortalama serum fosfor seviyeleri DYU grubunda DDU grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Plazma fenilalanin seviyesi, 25-hidroksi vitamin D ile negatif korelasyon göstermiştir. Başka bir çalışmada (McMurry, 1992) 1-5 yaş FKÜ grubunda serum magnezyum (Mg) ve 25-hidroksi vitamin D düzeyleri anlamlı derecede düşük; 6-11 yaş FKÜ grubunda fosfor (P) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Literatürde FKÜ hastalarında serum kalsiyum düzeylerinin yüksek saptandığı çalışmalar bulunmakla birlikte (Wang, 2017; Al-Qadreh, 1998), Hillman ve arkadaşları serum kalsiyum ve Mg düzeylerini düşük tespit etmişlerdir. İspanya'dan yapılan başka bir çalışmada P düzeyleri önemli ölçüde düşük saptanmıştır (Pérez-Dueñas, 2002).

Folik Asit

Folat tüketimi DNA'nın çoğalması, onarımı ve metilasyonu için esastır. FKÜ diyetleri genellikle yüksek miktarda meyve ve sebze içerir ve bunlar folat açısından zengindir. FKÜ hastalarında gözlemlenen yüksek folat düzeyleri, diyet uygulamalarına bağlanabilir (MacDonald, 2008; MacDonald, 2011; Köse, 2019). Yüksek folik asit alımları vitamin B12 eksikliği anemisinin tanısını maskeleyebilir, çünkü anemiyi düzeltebilir. Son zamanlarda, FA-içermeyen L-amino asit takviyelerinin folik asit içeriği azaltılmıştır. 1

yaşından büyük çocuklar ve yetişkinler için uygun olan Avrupa FA-içermeyen L-amino asit takviyesinde, diyet folatı 10 g protein eşdeğeri başına 26-128 µg arasında değişmektedir.

Çinko

Biyokimyasal aktivitelere rol oynayan çok sayıda enzim, maksimum katalitik aktivite gösterebilmek için çinkoya ihtiyaç duyar. Biyolojik fonksiyonların çeşitliliği göz önüne alındığında çinko bu fizyolojik süreçlerin büyük bir kısmında yer almaktadır. Çinko bağışıklık sistemi ve metabolizmanın olması gerektiği gibi çalışmasına yardım eder, iltihabı azaltır, yara iyileşmesini destekler ve tat ile koku alma yetisinde rol oynar. Protein ve DNA sentezinde ve hücre büyümesinde etkilidir, büyüme ve gelişmeyi destekler. Oksidatif stresi azaltır. Kemik sağlığına katkıda bulunur. Saçların ve tırnakların korunmasına katkıda bulunur, sağlıklı saç ve tırnakların büyümesini ve korunmasını destekler.

Literatürde FKÜ hastalarında çinko durumu hakkında çelişkili raporlar bulunmaktadır. A. MacDonald ve arkadaşları çoğu diyet tedavisine iyi uyum göstermekte olan 73 FKÜ hastasına (1-17 yaş) ait 468 örneğin %25'inde plazma çinko düzeyini düşük tespit etmiştir. Schulpis ve arkadaşları ise 86 FKÜ hastası ve 98 kontrol içeren çalışmalarında, gruplar arasında plazma çinko düzeyleri açısından fark saptamamış, hatta metabolik olarak iyi kontrol grubunda çinko alımı oranlarının yüksek olduğunu bildirmiştir. Benzer olarak Reilly ve arkadaşları da 20 FKÜ hastası (7-15 yaş) 20 kontrol grubu içeren çalışmalarında FKÜ'lü çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında plazma ve idrar çinko konsantrasyonları açısından anlamlı bir fark saptamamıştır.

Demir

Demir, vücudun oksijen taşıma ve enerji üretim süreçlerinde kritik rol oynayan önemli bir mineraldir. Hemoglobin (Hb) üretiminde rol alarak akciğerlerden vücudun tüm bölgelerine oksijen taşınmasını sağlar ve kaslara oksijen ileten miyoglobinin yapısında yer alır. Ayrıca, bağışıklık sistemini güçlendiren hücrelerin üretimini ve hücrel enerji üretiminde rol oynayan enzimlerin işlevini destekler, merkezi sinir sisteminin gelişiminde ve işlevinde görev alır. Serbest radikallerin zararlarına karşı savunma mekanizmalarına yardımcı olur ve vücutta bazı hormonların üretiminde yer alır. Demir eksikliği anemisinin, dünya nüfusunun yaklaşık %25'ini etkilediği tahmin edilmektedir. FKÜ hastalarında da yaygın olarak rapor edilmesi şaşırtıcı değildir ve her yaşta ortaya çıkabilir. FA içermeyen L-amino asitlerine eklenen en yaygın demir tuzu ferrosülfattır. Yeterli demir alımına rağmen, Acosta ve ark. FKÜ'lü kişilerde demir eksikliği olduğunu göstermiştir (Acosta, 2004).

Böhles ve ark. 102 katı diyet ve 67 serbest diyet alan hasta grubunda katı diyet alanlarda hiçbir klinik bulgu yokken düşük Hb ve ferritin düzeylerini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada 53 FKÜ hastasının tamamında normal Hb ve MCV düzeyleri ile birlikte hastaların %71,6'sında ferritin düzeylerini düşük

olarak saptamışlardır (Bodley, 1993). Türkiye'den Tavil ve ark. 13 FKÜ hastasının 4'ünde demir eksikliği anemisi tespit etmişlerdir. Schulpis ve ark. ise literatürün aksine 17 kötü kontrollü FKÜ hastasında 24 sağlıklı kontrole göre daha yüksek düzeyde ferritin düzeyleri saptamışlardır.

Selenyum

Glutasyon peroksidaz enziminin yapısı için gerekli olan selenyum (Se), aynı zamanda hücreleri oksidatif hasara karşı korur. T4'ün T3'e dönüşünde rol oynar. Selenometiyonin tahıl ürünlerinde, selenosistein hayvansal ürünlerde bulunur. Brezilya fındıkları, tahıllar, iç organlar, balık ve yumurta gibi gıdalar selenyumdan zengindir, ancak meyve ve sebzelerde düşük miktardadır. FKÜ tedavisinin erken dönemlerinde, biyokimyasal selenyum eksikliği yaygın olarak saptanmasına rağmen, toksisite (Karaciğerde nekroz, pankreasta fibrozis, mükümler distrofi) endişesi sebebi ile Se takvitesinden kaçınılmıştır.

Literatürde çok sayıda çalışmada plazma selenyum ve eritrosit glutasyon peroksidaz aktivitesi kontrollere göre düşük saptanmışken (Reilly, 1990; Greeves, 1990; Darling, 1992; Wilke, 1992; Lombeck, 1996; van Bakel, 2000; Barretto, 2008; MacDonald, 2011), Artuch ve ark. ise plazma selenyum ve eritrosit glutasyon peroksidaz aktivitesi açısından kontroller ve hastalar arasında fark saptamamıştır. Gökmen-Özel ve ark. (2009) 7-18 yaş aralığındaki hastalarda plazma selenyum konsantrasyonlarını düşük saptamış olup, bu hastaların yaklaşık %50'sinde altı aylık sıvı FA içermeyen L-amino asit takviyesinden sonra da düşük konsantrasyonlar saptamışlardır. 18 yaş ve üzeri hastalarda selenyum konsantrasyonları düşük iken, altı aylık sıvı FA içermeyen L-amino asit takviyesinden sonra Se konsantrasyonları referans aralığında saptanmıştır.

Tetrahidrobiopterin yanıtı hastalarda, serbest diyet alanlar haricinde, kısmi olarak FA kısıtlı diyetle devam eden hastalarda vitamin ve mineral takviyeleri verilmezse eksiklikler görülebilir, klinik endikasyon durumunda da tedavi gerekebilir. Literatürde BH4 tedavisi verilen hastalarda vitamin/mineral durumunu belirten çalışmalar kısıtlı sayıda olup Brantley ve ark. yaptıkları çalışmada yaşları 4 ile 50 arasında değişen 58 FKÜ hastasına ait 0. ve 12. ayda; 3 günlük diyet listesi ile enerji, B6, B12, folat ve demir alımları kaydedilmiş, toplam 33 hasta (18 BH4 yanıtı, 15 diyet alan) verileri paylaşılmış; hem pediatrik hem yetişkin hastalarda aminoasit desteği alımı oranı azalmış (5 Hasta tamamen serbest diyet) olarak saptanmış. Amino asit takviyesinden gelen kalori; 18 yaş altı hastalarda ortalama %21,3'ten %4,7'ye; 18 yaş üzeri hastalarda ise ortalama %19,5'ten %4,0'e gerilemiş, 18 yaş altı hastalarda; serum B12, folat ve demir belirgin düşük saptanmıştır. Sapropterin tedavisi sırasında, doğal protein alımının artması ve hayvansal proteinlerin diyetle dahil edilme olasılığı ile besin alımı ve biyoyararlanımının artması muhtemel olsa da, beslenme durumunu düzenli olarak takip etmek ve besin yeterliliğini sağlamak önerilebilir.

Genel öneri olarak; tam vitamin ve mineral içermeyen tıbbi bir gıda kullanıldığında veya tıbbi gıda alımına yeterli uyum sağlanmadığında hastaların vitamin/mineral desteğine olan ihtiyacı

değerlendirilmelidir. Genel popülasyonla aynı mikro-besin alımını sağlanmalıdır (Singh, 2014). Fenilketonüri tanı ve tedavisi ile ilgili kapsamlı Avrupa yönergesinde mikro-besin durumunun hangi testlerle hangi aralıklar ile ölçülmesi gerektiği aşağıdaki gibi özetlenmiştir (Tablo 1) (van Wegberg, 2017). Coşkun ve arkadaşları Türkiye’de FKÜ ile ilgili uzman görüşlerini bildirdikleri çalışmada plazma Hcy ve/veya MMA, Hb, MCV ve ferritin yıllık ölçümü, diğer tüm mikro-besinler (kalsiyum, çinko, selenyum dahil vitaminler ve mineraller) veya klinik olarak endike ise hormonlar (paratiroid hormonu) bakılmasını önermişlerdir. Maternal FKÜ için Avrupa yönergesi ile benzer önerilerde bulunulmuştur (Coşkun, 2022). Aminoasit takviyelerinin çoğu yaşa özgüdür ve bebeklerin, çocukların veya yetişkinlerin (Hamilelik dahil) gereksinimlerini karşılayacak şekilde bireyselleştirilmiş bir vitamin ve mineral profiline sahiptir. Son 20 yılda FA içermeyen aminoasit formüllerine vitamin, mineral ve eser element takviyeleri ekleme eğilimindeki artışla birlikte, vitamin/mineral aşırı alımı FKÜ hastalarında vitamin/mineral eksikliği kadar tartışma konusu olmuştur. Kalıtsal metabolik hastalıklardan etkilenen hamile kadınların diyet yönetimi de özel bir şekilde ele alınmayı hak etmektedir. Hamilelikte makro ve mikro-besin gereksinimleri daha yüksektir. Bu dönemin bireysel olarak yönetilmesi, kullanılan formülasyonların hedefe yönelik bileşimi ile hem anne hem de fetüs sonuçlarını iyileştirmeye katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak; tedavi gerektirmeyen hafif HFA ve BH4’e tam yanıt veren hastalar hariç, sınırlı hayvansal protein alan ya da hiç almayan hastaların FA içermeyen L-aminoasit takviyelerini bırakması ya da yetersiz alması durumunda mikro besin eksikliği riski artacaktır. Hastaların antropometrik ölçümlerinin (VKİ) düzenli olarak değerlendirilmesi, besin alımları, besin eksikliğini klinik belirtileri ve vitamin/mineral eksikliklerini tespit etmek için biyo-belirteçlerin izlenmesi önemlidir. Mikro besin eksikliklerine yönelik oy birliğiyle kabul görmüş yaklaşımların eksikliği, daha fazla sayıda çalışmaların gerekliliğine işaret etmektedir.

Tablo 1: Fenilketonüri hastalarında mikro-besin durumunun değerlendirilmesi

Çocukluk çağı (<12 yaş)	Adölesanlar (12-18 yaş)	Erişkinler (≥18 yaş)	Maternal FKÜ
- Plazma B12, folik asit, homosistein ve/veya metilmalonik asit, hemoglobin, MCV, demir ve ferritin yıllık ölçümü - Diğer tüm mikro besinler (Kalsiyum, çinko, selenyum dahil vitaminler, eser elementler ve mineraller) yıllık ölçümü			- Gebeliğin başlangıcında ve doğum öncesi: Folik asit, B12 vitamini, plazma homosistein ve/veya metilmalonik asit, ferritin, tam kan sayımı - Gebelikte endike olduğunda

Kaynaklar:

1. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R.H, Elsas LJ, Shideh M, Steiner RD. Iron status of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy assessed by transferrin receptors. *Genet Med* 2004;6:96-101.
2. Akış M, Kant M, Işık İ, et al. Functional vitamin B12 deficiency in phenylketonuria patients and healthy controls: An evaluation with combined indicator of vitamin B12 status as a biochemical index. *Ann Clin Biochem* 2020;57(4):291-99.
3. Allen JR, Humphries IR, Waters DL, et al. Decreased bone mineral density in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1994;59:419-22.
4. Al-Qadreh A, Schulpis KH, Athanasopoulou H, Mengreli C, Skarpalezou A, Voskaki I. Bone mineral status in children with phenylketonuria under treatment. *Acta Paediatr* 1998;87:1162-66.
5. Artuch R, Colomé C, Sierra C, et al. A longitudinal study of antioxidant status in phenylketonuric patients. *Clin Biochem* 2004;37:198-203.
6. Bakoyeva K, Jamka M, Walkowiak D, Dus Zuchowska M, Herzig KH, Walkowiak J. Vitamin status in patients with phenylketonuria: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2024;25(10):5065-94.
7. Barretto JR, Silva LR, Leite ME, et al. Poor zinc and selenium status in phenylketonuric children and adolescents in Brazil. *Nut Res* 2008;28:208-11.
8. Bodley JL, Austin VJ, Hanley WB, Clarke JT, Zlotkin S. Low iron stores in infants and children with treated phenylketonuria: a population at risk for iron-deficiency anaemia and associated cognitive deficits. *Eur J Pediatr* 1993;152:140-43.
9. Böhles H, Ullrich K, Endres W, Behbehani AW, Wendel U. Inadequate iron availability as a possible cause of low serum carnitine concentrations in patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1991;150(6):425-28.
10. Brantley KD, Douglas TD, Singh RH. One-year follow-up of B vitamin and Iron status in patients with phenylketonuria provided tetrahydrobiopterin (BH4). *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):192-202.
11. Coşkun T, Çoker M, Mungan NO, Gökmen Özel H, Sivri HS. Recommendations on phenylketonuria in Turkey. *Turk J Pediatr* 2022;64:413-34.
12. Darling G, Mathias P, O'Regan M, Naughten E. Serum selenium levels in individuals on PKU diets. *J Inher Metab Dis* 1992;15:769-73.
13. Ekin S, Doğan M, Gok F, Karakus Y. Assessment of antioxidant enzymes, total sialic acid, lipid bound sialic acid, vitamins and selected amino acids in children with phenylketonuria. *Pediatr Res* 2018;84(6):821-28.
14. Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, Colome R, Campistol J. Cognitive Functions and the antioxidant system in phenylketonuric patients. *Neuropsychology* 2008;22(4):426-31.
15. Gokmen-Ozel H, MacDonald A, Daly A, Hall K, Ryder L, Chakrapani A. Long-term efficacy of 'ready-to-drink' protein substitute in phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet* 2009;22:422-27.
16. Greeves LG, Carson DJ, Craig BG, McMaster D. Potentially life-threatening cardiac dysrhythmia in a child with selenium deficiency and phenylketonuria. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:1259-62.
17. Hillman L, Scholotzhauer C, Lee D, et al. Decreased bone mineralization in children with phenylketonuria under treatment. *Eur J Pediatr* 1996;155(1):148-52.

18. Huemer M, Födinger M, Bodamer OA, et al. Total homocysteine, B-vitamins and genetic polymorphisms in patients with classical phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2008;94(1):46-51.
19. Kose E, Arslan N. Vitamin/mineral and micronutrient status in patients with classical phenylketonuria. *Clin Nutr* 2019;38(1):197-203.
20. Lombeck JF, Terwolbeck K, Selenium status in infants and children with phenylketonuria and in maternal phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155(1):140-44.
21. MacDonald A, van Wegberg AMJ, K Ahring K, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):171-93.
22. MacDonald A, Lee P, Davies A, et al. Long-term compliance with a novel vitamin and mineral supplement in older people with PKU. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:718-23.
23. MacDonald A, Rocha JC, van Rjin M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2011;104:10-18.
24. MacDonald A, Gum A, Daly A, et al. The micronutrient status of patients with PKU on dietary treatment: an ongoing audit. SSIEM, Geneva. *J Inherit Metab Dis* 230-43.
25. McMurry MP, Chan GM, Leonard CO, Ernst SL. Bone mineral status in children with phenylketonuria-relationship to nutritional intake and phenylalanine control. *Am J Clin Nutr* 1992;55:997-1004.
26. Mikoluc B, Motkowski R, Karpisnka J, et al. Impact of lipophilic antioxidants and level of antibodies against oxidized low-density lipoprotein in polish children with phenylketonuria. *Antioxid Redox Signal* 2012;16(2):179-82.
27. Nagasaka H, Okano Y, Kimura A, et al. Oxysterol changes along with cholesterol and vitamin D changes in adult phenylketonuric patients diagnosed by newborn mass-screening. *Clin Chim Acta* 2013;416:54-59.
28. Nagasaka H, Tsukahara H, Takatani T, et al. Cross-sectional study of bone metabolism with nutrition in adult classical phenylketonuric patients diagnosed by neonatal screening. *J Bone Miner Metab* 2011;29(6):737-43.
29. Pérez-Dueñas B, Cambra FJ, Vilaseca M, Lambruschini N, Campistol J, Camacho JA. New approach to osteopenia in phenylketonuric patients. *Acta Paediatr* 2002;91(8): 899-904.
30. Reilly C, Barrett JE, Patterson CM, Tinggi U, Latham SL, Murrinan A. Trace element nutrition status and dietary intake of children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1990;52:159-65.
31. Robert M, Rocha JC, van Rjin M, et al. Micronutrient status in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013;110:6-17.
32. Schulpis KH, Tsakiris S, Karikas GA, Behrakis P. Effect of diet on plasma total antioxidant status in phenylketonuric patients. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(2):383-87.
33. Schulpis KH, Karikas GA, Papakonstantinou E. Homocysteine and other vascular risk factors in patients with phenylketonuria on a diet. *Acta Paediatr* 2002;91(8):905-909.
34. Schulpis KH, Karakonstantakis T, Bartzeliotou A, Karikas GA, Papassotiriou I. The association of serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins with selected trace elements and minerals in phenylketonuric patients on diet. *Clin Nutr* 2004;23:401-407.
35. Schulpis KH, Papastamataki M, Stamou H, Papassotiriou I, Margeli A. The effect of diet on total antioxidant status, ceruloplasmin, transferrin and ferritin serum levels in phenylketonuric children. *Acta Paediatr* 2010;99:1565-70.

36. Singh RH, Rohr F, Frazier D, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med* 2014;16(2):121-31.
37. Tavit B, Sivri HS, Coşkun T, et al. Haematological findings in children with inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(5):607-11.
38. van Bakel MM, Printzen G, Wermuth B, Wiesmann UN. Antioxidant and thyroid hormone status in selenium-deficient phenylketonuric and hyperphenylalaninemic patients, *Am J Clin Nutr* 2000;72:976-81.
39. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:162-218.
40. Vockley J, Andersson HC, Antsheil KM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2014;16(2):188-200.
41. Vugteveen I, Hoeksma M, Monsen ALB, et al. Serum vitamin B12 concentrations within reference values do not exclude functional vitamin B12 deficiency in PKU patients of various ages. *Mol Genet Metab* 2011;102(1):13-17.
42. Wang K, Shen M, Li H, Li X, He C. Reduced bone mineral density in Chinese children with phenylketonuria. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30:651-56.
43. Wilke BC, Vidailhet M, Favier A, et al. Selenium, glutathione peroxidase (GSH-Px) and lipid peroxidation products before and after selenium supplementation. *Clin Chim Acta* 1992;207(30):137-142.

FENİLKETONÜRİ VE BESLENMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ: KEMİK SAĞLIĞI NE ZAMAN VE NASIL DEĞERLENDİRİLMELİ?

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Cihan Balcı

**İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul**

Fenilketonüri (FKÜ) hastalarında kemik sağlığının genel popülasyona kıyasla daha zayıf olduğu ve bunun büyüme geriliği ile kırıklara yol açabileceği uzun süredir araştırılan bir konudur (Demirdaş, 2015). FKÜ hastalarında düşük kemik mineral yoğunluğunun (BMD) altında yatan nedenlerin farklı nedenlere dayandığı düşünülmektedir ve nedeni konusunda yapılan çalışmalar net olarak sebepleri ortaya koyamamıştır (Hochuli, 2017).

İskeletin Dinamik Yapısı ve Kemik Yenilenmesi

İskelet sistemi, sürekli yenilenme sürecindedir. Kemik oluşumu ve kemik rezorpsiyonu arasındaki hassas denge, osteoblastlar ve osteoklastların sinerjik etkileriyle düzenlenir. Kemik yenilenmesinin son ve en uzun aşaması, yeni kemik dokusunun oluşumu ve mineralizasyonu içerir. Osteoblastlar yalnızca kemik oluşumunda kritik rol oynayan hücreler değil, aynı zamanda kemik rezorpsiyonunu düzenleyen dinamik süreçte de görev alan elemanlardır. Bunu, nükleer faktör kapp B ligandını (RANKL) ve onun çözünür reseptör tuzağı olan osteoprotegerini salgılayarak gerçekleştirirler (Long, 2011). Bu nedenle, osteojenik aktiviteyi destekleyebilecek yeni protein kaynaklı takviyelerin geliştirilmesi, özellikle çocuklar ve ergenler için PKU hastalarının beslenme ve fizyolojik yönetimi açısından faydalı olabilir (Bu, 2022).

Mineral kemik hastalığı (MBD), azalan kemik gücüyle karakterizedir ve bu durum kemik kırığı riskini artırır. Kemik gücü, kemik yoğunluğu ve kalitesine bağlıdır. BMD, zirve kemik kütlesi ve kemik kaybı miktarıyla belirlenir. Ancak kemik kalitesi, kemiğin makro ve mikro mimarisi, kemik döngüsü, boyut, yıllar boyu oluşan mikro kırıklar sonucu biriken kemik hasarı ve mineralizasyon gibi faktörlere dayanır (NIH, 2011). MBD genellikle belirtisizdir ve ancak bir kırık oluştuğunda fark edilir.

Mineral kemik hastalığının patofizyolojisi iki ana faktörle açıklanır (Zmuda, 2005). Bunlardan birincisi kemik kütlesindeki azalmadır. Olguların %80'inde genetik faktörler rol oynarken, %20'si sedanter yaşam tarzı veya düşük kalsiyumlu diyet gibi çevresel faktörlerden kaynaklanır. İkinci etmense kemik mikro mimarisinin bozulmasıdır. Bu durum kemik oluşumunun kemik rezorpsiyonunun gerisinde kaldığı durumlarda ortaya çıkar. Bazı FKÜ hastalarında dolaşımdaki osteoklast öncüllerinin artışı gözlemlenmiştir. Bu durum kemik rezorpsiyonunu artırarak MBD gelişimine neden olur.

Fenilketonüri Hastalarında Kemik Mineral Hastalığı

Fenilketonüri hastalarında, osteopeni, osteoporoz ve kırık riskini artıran MBD riski bulunmaktadır. Farklı çalışmalarda, toplam kemik mineral içeriği (BMC) (Schwahn, 1998) veya lomber bölge (Wang, 2017), femur boynu (Koura, 2011), üst ekstremité, alt ekstremité, 1/3 radius ve 1/10 radius (Hillman, 1996) gibi belirli bölgelerde ölçülen BMC değerlerinde anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Tüm çalışmalar, PKU hastalarında sağlıklı popülasyona kıyasla daha düşük BMC değerleri gözlemlemiş ve bu da PKU hastalarında azalmış kemik mineralizasyonuna işaret etmiştir (de Castro, 2020). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda, hastalarda normal aralıkta BMD Z-skorları raporlamıştır (Koura, 2011; Fernández, 2005). Bu durum, özellikle seçilen hiçbir çalışmanın kırık öyküsünü karşılaştırmamış olması nedeniyle, bu bulguların klinik önemine dair bazı şüpheler uyandırmaktadır. Hastaların Z-skorlarının yanı sıra kırık öyküsü de osteopeni ve osteoporoz tanısı için kritik bir unsurdur (de Castro, 2020). McMurry ve ark., Schwan ve ark. ile Fernandez ve ark., FKÜ hastalarında bebeklikten ergenliğe ve erken yetişkinliğe kadar BMD'yi karşılaştırmış ve mineralizasyon kusurlarının çocuklukta başladığını, ergenlik döneminde ve daha ileri yaşlarda daha belirgin hale geldiğini bildirmiştir (Schwahn, 1998; Fernández, 2005; McMurry, 1996). Bu durumun, zamanla biriken hastalık kaynaklı etkiden, diyetle ilişkili bir etkiden veya bu yaş grubunda diyet kontrolünün bozulmasından kaynaklanabileceğini düşünülmektedir (de Castro, 2020). PKU hastalarının ortalama BMD'si, sağlıklı referans gruplarına kıyasla daha düşüktür, ancak çoğu hastada normal aralıkta kalmaktadır. Bununla birlikte, kemik oluşumu ve rezorpsiyonu arasında dengesizlik olduğu ve kemik döngüsünün kemik kaybı lehine bozulduğu gözlemlenmiştir (de Castro, 2020).

Osteoporotik durumun gelişiminde birden fazla mekanizmanın etkileşimde olduğu giderek daha fazla kabul edilmektedir (Hochuli, 2017). FKÜ 'nün kendisi doğrudan düşük BMD'ye neden olabilir. PKU tedavisinde yer alan Phe kısıtlı diyet, kemik sağlığını olumsuz etkileyebilir. Düşük Phe içeren amino asit takviyeleri, idrarla kalsiyum ve magnezyum kaybını artırarak kemik sağlığını etkileyebilir (Rocha, 2024). İlk araştırmalar, tedavi kullanılan diyetin kalsiyum ve fosfor gibi minerallerin azalmasına veya biyoyararlanımının düşmesine yol açtığını öne sürmüştür (Dobrowolski, 2021). Ancak daha yeni çalışmalar, osteopeninin bu besinlerin yeterli alındığı durumlarda bile ortaya çıkabileceğini göstermektedir (Allen, 1996). Beslenme tedavisine uyumsuzluğun da kemik sağlığı üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir (Kenneson, 2021). Kemik sağlığı, protein takviyelerindeki besin içeriğine bağlı olarak değişen D vitamini seviyelerine de bağlıdır. Protein alımı ile salınan insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), osteoblastik aktiviteyi artırarak kemik kütlesini yükseltir. Ancak PKU hastalarında protein alımının sınırlı olması, IGF-1 seviyelerini etkileyebilir ve kemik sağlığı üzerinde olumsuz bir etki yaratabilir (Mirás, 2013). PKU hastalarının fiziksel aktivite seviyelerinin düşük olması, BMD'nin azalmasına katkıda bulunabilir (Hochuli, 2017).

Kemik kütlesi ile serum Phe seviyeleri arasında net bir ilişki bulunmamıştır (Rocha, 2024). Phe kısıtlı diyetle uyumun etkisini araştırmaya yönelik meta-analizde diyetle uyum gösteren ve göstermeyen bireylerin lomber omurga BMD Z-skorları analiz edilmiştir; incelenen bireylerin %71'ini temsil eden çalışmaların %75'i, fenilalanin ile BMD arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir (Hansen, 2014). Bununla birlikte, bazı çalışmalar Phe seviyesi ile kemik kütlesi arasında olumsuz bir korelasyon olduğunu göstermektedir (Demirdaş, 2015; Adamczyk, 2011). FKÜ hastalarında yeterli Phe kontrolünün BMD üzerindeki etkisini araştırmak için sınırlı veri bulunmaktadır (Rocha, 2024). Ayrıca, yetişkinlerde tedavi hedefi olarak önerilen kan Phe seviyeleri arasında standardizasyon olmaması, çalışmalardan elde edilen sonuçların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır (Adamczyk, 2011).

Fenilketonüri hastalarında özellikle Phe sınırlı diyetin uzun vadeli etkileri ve doğal protein eksikliğinin kemik sağlığı üzerindeki rolü dikkatle incelenmelidir. Doğal protein alımı, FKÜ hastalarının BMD'lerinin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Beslenme tedavisinde kullanılan Phe içermeyen yarı esansiyel amino asit karışımları, kalsiyum ile D vitamini gibi mineraller ve vitaminlerle güçlendirilmiştir. Bununla beraber Phe sınırlı diyetle daha iyi uyum sağlayan FKÜ hastalarında kalsiyum ve D vitamini seviyeleri normal olmasına rağmen BMD düşük olabilir (Borgström, 2020).

Fenilketonüride beslenme tedavisindeki gelişmelerin kemik sağlığını olumlu yönde etkileyip etkilemediğini araştırılırken, 2011-2020 yılları arasında yayınlanan çalışmalardan elde edilen verilerle, Phe kısıtlı diyetdeki PKU'lu yetişkinlerin ortalama lomber omurga BMD Z-skorunun, 2001-2010 yıllarında yayınlanan çalışmalardakilere göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Rocha, 2024). Gruplar arasında (2001-2010 ve 2011-2020) ortalama femur boynu ve toplam vücut BMD Z-skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmasına rağmen, her bir bölge için etkinin yönü farklı saptanmıştır. Bu nedenle, zamanla tıbbi beslenme tedavisindeki iyileştirmelerin kemik sağlığı üzerinde doğrudan bir etkisi olup olmadığı konusunda bir sonuca varılamamıştır (Rocha, 2024).

Fenilketonüri hastalarında BMD değerlendirmelerinin farklılıklarının nedenleri, çalışmalarda incelenen hastaların yaşına, kullanılan BMD ölçüm tekniklerine ve değerlendirme kriterlerine bağlı olabilir (Lobout, 2020). Düşük BMD'yi tanımlarken çalışmalarda bir standardizasyon olmaması, klinik verilerin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, BMD Z-skorları konusunda bir fikir birliğine varılması, PKU hastalarını içeren çalışmalarda standartlaştırılmış BMD sonuçlarının toplanmasını ve bu sonuçların meta-analizlerde daha sağlıklı veriler sunmasını sağlayabilir. Bununla birlikte, Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği (ISCD) osteoporozun bazı gruplarda yalnızca BMD Z-skorlarına dayanarak teşhis edilemeyeceğini belirtmektedir. Örneğin, çocuk ve ergenlerde osteoporoz teşhisi için hem klinik olarak anlamlı bir kırık geçmişi hem de BMD Z-skorunun ≤ -2.0 olması gerekmektedir (ISCD, 2019).

FKÜ hastalarındaki mineralizasyon kusurlarının klinik sonuçlarını netleştirmek için kırık oranlarının analiz edilmesi ve sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırılması gerekmektedir. Özellikle yaşa bağlı mineralizasyon kusurlarının arttığı daha ileri yaş gruplarında bu analizler önemlidir.

Geçmiş veriler (1969–1975) Phe ve Phe metaboliti fenilpiruvatın neden olduğu mitokondriyal disfonksiyon PKU ile ilişkilendirmiştir (Patel, 1973). Sağlıklı bireylerde yapılan güncel araştırmalar, diyetin asit-baz dengesi üzerinde önemli bir etkisi olduğunu iddia etmektedir. Özellikle, asit oluşturan besinler açısından zengin diyetlerin hafif ve kronik metabolik asidoza neden olabileceği tartışılmaktadır (Rovelli, 2023). Potasyum, nefronun distal kısmında H⁺ ile yer değiştirerek idrarla kalsiyum atılımını azaltır (Sebastian, 1994) ve kalsiyumun geri emilimini baskılayarak veya kemik mineral çözünmesini engelleyerek kemik sağlığı üzerinde koruyucu bir etki gösterebilir (Remer, 2014). Bu nedenle, potasyum açısından zengin besinlerin tüketiminin artırılması, alkalileştirici bir koruyucu etki sağlayabilir (Osuna-Padilla, 2019). Benzer şekilde, magnezyum da kemik mineralizasyonunda önemli bir rol oynar (Uwitonze, 2018) ve FKÜ hastalarında magnezyum alımının düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle, hem potasyum hem de magnezyum açısından zengin besinlerin tercih edilmesi, FKÜ hastalarında kemik sağlığını desteklemek için önemlidir (Rovelli, 2023).

Fenilketonüri Hastalarında Kemik Sağlığının Değerlendirilmesi

Genel olarak, lomber omurga ve kalçanın çift enerji X-ışını absorpsiyometri (DXA) yöntemiyle değerlendirilmesi, BMD'yi belirlemek için tercih edilen yöntemdir (Kanis, 2019). DXA, kırık riskini öngörmede ve tedaviyi izlemekte en güvenilir ölçümü sağlar. DXA, BMD ölçüm sonuçlarını iki şekilde rapor eder. Bunlardan biri T-skoru diğeri ise Z-skordur. T-skoru, kemik yoğunluğunu sağlıklı bir 30 yaşındaki bireyin tepe BMD değeri ile karşılaştırır. Z-skoru, yaş, cinsiyet ve etnik köken gibi özelliklere göre normalize edilmiş bir değeri ifade eder. Uluslararası Klinik Densitometri Derneği (ISCD), genç erkekler, premenopozal kadınlar ve çocuklar gibi özel gruplarda, T-skoru yerine DXA Z-skorunun kullanılmasını önermektedir. Bu gruplarda, osteoporoz tanısı yalnızca densitometrik kriterlere dayanmamalı, aynı zamanda klinik olarak anlamlı kırık öyküsü gibi diğer faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır (ISCD, 2019).

Z-skoru, bireyin BMD'sinin yaş ve cinsiyet beklentisinden kaç standart sapma uzak olduğunu gösterir. ISCD'nin resmi klavuzuna göre BMD Z-skoru ≤ -2 , yaşa göre beklenen aralığın altında olarak kabul edilir. BMD Z-skoru >-2 , yaşa göre beklenen aralıkta olarak değerlendirilir (ISCD, 2019). Premenopozal kadınlar, 50 yaşından küçük erkekler, çocuklar ve ergenlerde osteoporoz tanısı yalnızca BMD ölçümüne dayanarak koyulmamalıdır. Uluslararası Klinik Densitometri Derneği'ne (ISCD) göre, pediatrik osteoporoz BMD Z-skorunun ≤ -2 olması ve klinik olarak anlamlı kırık öyküsünün varlığıyla tanımlanmaktadır (ISCD, 2019). Klinik olarak anlamlı kırık öyküsüyle 10 yaşından önce iki veya daha fazla

uzun kemik kırığı yahut 19 yaşına kadar herhangi bir yaşta üç veya daha fazla uzun kemik kırığının bulunmasıyla tanımlanır. Bunun yanında yüksek enerjili travma veya lokal hastalık olmaksızın bir yahut daha fazla vertebral kompresyon kırığının meydana gelmesi BMD'ye bakılmaksızın osteoporoz olarak değerlendirilir (ISCD, 2019). Çocukluk çağında kırıklar oldukça yaygın olduğundan, bu tanım, altta yatan bir hastalığı olan çocukları, tipik çocukluk davranışları veya kazayla olmayan travmalar sonucu kırık yaşayan çocuklardan ayırt etmeyi amaçlamaktadır (ISCD, 2019). ISCD, düşük travmaya bağlı kırıkları, motorlu taşıt kazaları veya 3 metre ve daha yüksekten düşmeler dışında meydana gelen kırıklar olarak tanımlamıştır. Yüksek riskli kronik hastalık varlığındaysa daha farklı bir tanımla ayakta durma yüksekliğinden veya yürüyüş hızını aşmayacak bir hızdan düşme sonucu oluşan kırıklar osteoporoz tanısı için kullanılmaktadır (ISCD, 2019).

Kemik yenilenme süreci, eski kemik dokusunun sürekli olarak uzaklaştırılıp yerine yeni kemik dokusunun koyulması ile sağlıklı bir iskelet sisteminin korunmasını sağlar (de Castro, 2020). Ancak, kemik kaybı bu denge bozulduğunda, kemik yıkımının yapımdan daha fazla olduğu durumlarda ortaya çıkar. Kemik dönüşümünün değerlendirilmesi için, kemik dokusunun hücresel ve hücresel olmayan bölümlerinden türeyen enzimler ve enzimatik olmayan peptitlerden oluşan biyokimyasal belirteçler geliştirilmiştir (de Castro, 2020).

Kemik oluşumunu değerlendirmek için kullanılan başlıca biyokimyasal belirteçler; serum kemik-spesifik alkalin fosfataz (BALP), osteokalsin (OC), prokollajen tip I karboksiterminal propeptididir (PICP). Kemik yıkımını değerlendiren belirteçler ise kalsiyum:kreatinin (Ca:Cr) oranı, kollajen Tip I çapraz bağlı C-telopeptidi (CTX), piridinolin çapraz bağlı telopeptid alanı (ICTP), idrarda Tip I Kollajen N-telopeptidi (NTX), hidroksiprolin, deoksipiridinolindir (D-Pyr). Bu biyobelirteçler, risk değerlendirmesinde ve tedavi başladıktan sonra ek izleme araçları olarak yardımcı olabilir (De Castro, 2020).

Kaynaklar:

1. Adamczyk P, et al. Bone metabolism and the muscle-bone relationship in children, adolescents and young adults with phenylketonuria. *J Bone Miner Metab* 2011; 29: 236-244. <https://doi.org:10.1007/s00774-010-0216-x>.
2. Allen JR, et al. Decreased bone mineral density in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1994;59: 419-422. <https://doi.org:10.1093/ajcn/59.2.419>.
3. Borgström F, et al. Fragility fractures in Europe: Burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos* 2020;15:59. <https://doi.org:10.1007/s11657-020-0706-y>.
4. Bu T, et al. A Low-phenylalanine-containing whey protein hydrolysate stimulates osteogenic activity through the activation of p38/Runx2 signaling in osteoblast cells. *Nutrients* 2022;14. <https://doi.org:10.3390/nu14153135>.
5. de Castro, M. J., de Lamas, C., Sánchez-Pintos, P., González-Lamuño, D. & Couce, M. L. Bone status in patients with phenylketonuria: A systematic review. *Nutrients* 2020;12. <https://doi.org:10.3390/nu12072154>.

6. Demirdas, S. et al. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 17. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0232-y>.
7. Dobrowolski, S. F., Tourkova, I. L., Sudano, C. R., Larrouture, Q. C. & Blair, H. C. A New View of Bone Loss in Phenylketonuria. *Organogenesis* 2021; 17: 50-55. <https://doi.org/10.1080/15476278.2021.1949865>
8. Fernández Espuelas, C., Manjón Llorente, G., González López, J. M., Ruiz-Echarri, M. P. & Baldellou Vázquez, A. [Bone mineral turnover and bone densitometry in patients with a high-risk diet hyperphenylalaninemia and galactosemia]. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 224-229. <https://doi.org/10.1157/13078485>.
9. Hansen, K. E. & Ney, D. A systematic review of bone mineral density and fractures in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37: 875-880. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9735-2>.
10. Hillman, L. et al. Decreased bone mineralization in children with phenylketonuria under treatment. *Eur J Pediatr* 1996; 155: Suppl 1, S148-152. <https://doi.org/10.1007/pl00014234>.
11. Hochuli, M. et al. Effects of Inadequate Amino Acid Mixture Intake on Nutrient Supply of Adult Patients with Phenylketonuria. *Ann Nutr Metab* 2017; 71: 129-135 (2017). <https://doi.org/10.1159/000479746>.
12. International Society for Clinical Densitometry (ISCD). 2019 ISCD Official Positions - Pediatric, <<https://iscd.org/learn/official-positions/pediatric-positions/>> 2019.
13. Kanis, J. A., Cooper, C., Rizzoli, R. & Reginster, J. Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019; 30: 3-44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
Koura, H. M. et al. A long-term study of bone mineral density in patients with phenylketonuria under diet therapy. *Arch Med Sci* 2011; 7: 493-500). <https://doi.org/10.5114/aoms.2011.23417>.
14. Kenneson, A. & Singh, R. H. Natural history of children and adults with phenylketonuria in the NBS PKU Connect registry. *Mol Genet Metab* 2021; 134: 243-49. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.10.001>.
15. Long, F. Building strong bones: molecular regulation of the osteoblast lineage. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 13:27-38. <https://doi.org/10.1038/nrm325.4>
16. Lubout, C. M. A. et al. Bone mineral density is within normal range in most adult phenylketonuria patients. *J Inherit Metab Dis* 2020; 43: 251-258. <https://doi.org/10.1002/jimd.12177>.
17. McMurry, M. P., Chan, G. M., Leonard, C. O. & Ernst, S. L. Bone mineral status in children with phenylketonuria--relationship to nutritional intake and phenylalanine control. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 997-1004. <https://doi.org/10.1093/ajcn/55.5.99.7>
18. Mirás, A. et al. Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients. *Mol Genet Metab* 2013; 108: 149-154. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.12.008>.
19. NIH, Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama* 2001; 285: 785-795 <https://doi.org/10.1001/jama.285.6.785>.
20. Osuna-Padilla, I. A., Leal-Escobar, G., Garza-García, C. A. & Rodríguez-Castellanos, F. E. Dietary Acid Load: mechanisms and evidence of its health repercussions. *Nefrologia (Engl Ed)* 2019; 39: 343-

54. <https://doi.org:10.1016/j.nefro.2018.10.005>.

21. Patel, M. S., Grover, W. D. & Auerbach, V. H. Pyruvate metabolism by homogenates of human brain: effects of phenylpyruvate and implications for the etiology of the mental retardation in phenylketonuria. *J Neurochem* 1973; 20: 289-296. <https://doi.org:10.1111/j.1471-4159.1973.tb12128.x>.
22. Remer, T., Krupp, D. & Shi, L. Dietary protein's and dietary acid load's influence on bone health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014; 54: 1140-1150. <https://doi.org:10.1080/10408398.2011.627519>.
23. Rocha, J. C. et al. Meta-analysis of bone mineral density in adults with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis* 2024; 19: 338. <https://doi.org:10.1186/s13023-024-03223-9>.
24. Rovelli, V. et al. Low bone mineralization in phenylketonuria may be due to undiagnosed metabolic acidosis. *Mol Genet Metab Rep* 2023; 36: 100998. <https://doi.org:10.1016/j.ymgmr.2023.100998>
25. Schwahn, B., Mokov, E., Scheidhauer, K., Lettgen, B. & Schönau, E. Decreased trabecular bone mineral density in patients with phenylketonuria measured by peripheral quantitative computed tomography. *Acta Paediatr* 1998; 87: 61-63. <https://doi.org:10.1080/08035259850157886>.
26. Sebastian, A., Harris, S. T., Ottaway, J. H., Todd, K. M. & Morris, R. C., Jr. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N Engl J Med* 1994; 330: 1776-1781. <https://doi.org:10.1056/nejm199406233302502>.
27. Uwitonze, A. M. & Razzaque, M. S. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J Am Osteopath Assoc* 2018; 118: 181-189. <https://doi.org:10.7556/jaoa.2018.037>.
28. Wang, K., Shen, M., Li, H., Li, X. & He, C. Reduced bone mineral density in Chinese children with phenylketonuria. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30: 651-656. <https://doi.org:10.1515/jpem-2016-0308>.
29. Zmuda, J. M., Sheu, Y. T. & Moffett, S. P. Genetic epidemiology of osteoporosis: past, present, and future. *Curr Osteoporos Rep* 2005; 3: 111-115. <https://doi.org:10.1007/s11914-005-0019-5>.

FENİLKETONÜRİLİ HASTALARDA BÜYÜME VE PUBERTENİN İZLEMİ

Prof. Dr. Mehmet Nuri Özbek

Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Mardin

Çocuklarda normal büyüme sağlıklı olmanın bir göstergesidir. İntrauterin dönemden normal erişkin boyutlarına ulaşmaya kadar kişi büyümeye devam eder. Farklı dönemlerde farklı büyüme paternleri gözlenir. Doğumdan sonraki ilk 1 yılda yaklaşık 25 cm uzama gözlenirken, puberte öncesi dönemde 4-5 cm/yıl uzama hızına düşülen dönemler bulunur. Pubertal dönemde kızlarda 23-24 cm, erkeklerde 26-27 cm uzama ile büyüme tamamlanır. Büyüme üzerinde de farklı dönemlerde farklı faktörler belirgin hale gelir. İntrauterin dönemde IGF-2 ve insülin büyümeyi uyarıcı en önemli hormonlar iken ilk 2 yılda tiroid hormonları ve 2 yaşından sonra ise büyüme hormonları önemli etkilere sahiptir. Ergenlik döneminde ise gonadotropinler büyüme üzerinde önemli etkilere sahip olur. Ancak her dönemde büyüme üzerine belirgin etki gösteren durum beslenmedir. Özellikle yaşamın ilk 2 yılında yeterli ve dengeli besin alamayan bireylerde bodurluk kaçınılmazdır.

Klasik fenilketonüri (FKÜ), diyetteki fenilalanin ve kaliteli protein kaynaklarından kısıtlı beslenme gerektiren bir hastalık olduğundan, büyümeyi etkileme potansiyeli olan bir hastalıktır. Yetersiz beslenme durumunda serum insülin, IGF-1, tiroid hormonları, leptin gibi hormon düzeylerinde düşme gözlenirken büyüme üzerine olumsuz etkileri olan glikokortikoid gibi hormonların düzeylerinde artış gözlenir (Yablonski GG, 2016). Protein alımı ile büyüme arasındaki ilişki epidemiyolojik çalışmalar ile gösterilmiştir. Yüksek kaliteli protein alan kuzey Avrupa gibi toplumların boyları pirinç proteini gibi düşük kalite protein kaynağını fazla tüketen toplumlardan uzundur. Büyüme ile en iyi korelasyon gösteren protein süt ve total protein iken en düşük korelasyon pirinç proteini ile görülmüştür (Grasgruber P, 2016). Besin eksikliğinin bir başka sonucu mineral ve vitamin yetersizliğine yol açmasıdır. Büyüme geriliği olan olgularda yapılan çalışmalarda çinko, demir, iyot, kalsiyum ile A ve D vitamini eksiklikleri gözlenmiştir. Bu eksikliklerin düzeltilmesi ile büyüme üzerine olumlu etkiler gözlenmiş ancak bu etkiler beklenen büyüklükte olmamıştır. Çinko ve demir eksikliklerinin düzeltilmesi ile daha iyi sonuçlar bildirilmektedir (Roberts JL, 2017). Vitamin ve mineral eksikliği olmayan kişilere ek olarak vitamin veya mineral destekleri daha fazla fayda sağlamamaktadır (Lu WP, 2014).

Klasik FKÜ’de fenilalaninden kısıtlı diyet hala tedavinin ana unsurudur. Özellikle et ve süt gibi kaliteli protein kaynaklarından kaçınıldığı için büyüme üzerinde olumsuz etkileri olması ön görülebilir.

Diyet kısıtlılığı çeşitli vitamin ve mineral eksiklikleri yaratacağı endişesine yol açar. Ancak yapılan çalışmalarda FKÜ hastaları, kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek folat ve 1,25-dihidroksivitamin D düzeyleri saptanmasına karşın, A, E, B6, B12 veya 25-dihidroksivitamin D seviyelerinde önemli bir değişiklik oluşturmadığı gösterilmiştir (Bokoyeva K, 2024). Bu derleme çalışmaların heterojenliği ve hastaların uyumundaki değişkenlikler olması gibi kısıtlılıklarına rağmen, beslenme rehberliğinde FKÜ'li bireylerin sağlıklı deneklerle karşılaştırılabilir bir vitamin düzeyine ulaşabileceğini göstermektedir. Tıbbi beslenme önerileri ile diyetleri düzenlemiş FKÜ'li bireylerin ek bir desteğe bir ihtiyaçları olmamaktadır (Tommola A, 2023).

FKÜ ve büyüme ilişkisini araştıran çalışmalarda özellikle aminoasit takviyelerinin tedaviye eklendiği 1990 yıllarından sonra daha iyi bir final boya ulaşıldığı görülmektedir. 1969 ile 2014 yılları arasında doğan FKÜ'li veya HFA'lı toplam 224 hastayı içeren bir kohortta kadınlarda $163,3 \pm 5,9$ cm erkeklerde $173,8 \pm 8,9$ cm ve final boy SDS'lerinde normal popülasyona göre 5 ila 6 cm'lik bir kayıp olduğu belirtilmiş, ancak boy kayıplarının 1990 yılından önce doğanlarda daha belirgin olduğu rapor edilmiştir (Thiele AG, 2017). Çalışmaların çoğu 1990'lardan önce doğan çocukları kapsayan ve 13 makaleyi inceleyen bir derlemede doğumda ve bebeklik döneminde normal büyümeyi gösterecekler de, FKÜ'lü çocukların yaşamlarının ilk dört yılında referans popülasyonlarından önemli ölçüde daha kısa ve yaşlarına göre daha düşük kiloya sahip olduklarını ve ergenliğin sonuna kadar bozulmuş lineer büyüme gözlemlendiği belirtilmiştir (Ilgaz F, 2019). Benzer şekilde Rocha ve arkadaşları 19 yaş üzeri grupta boy kısalığı olduğunu, daha küçük yaş grubundakilerde yaşlarına benzer bir büyümeye ulaşıldığını raporlamışlardır (Rocha, JC 2013). Nitekim 1990 ve sonrası doğan grupta 160 olguyu içeren bir başka çalışmada hedef boyları ile karşılaştırıldığında beklenenden 2-4 cm daha uzun oldukları gözlemlenmiştir (Belanger-Quintana A, 2011). Aynı çalışmada özellikle ergenlik döneminde klasik FKÜ'li hastaların obez olma eğiliminde olduğuna dikkat çekilmiştir. Glikomakropeptit protein eklenmiş aminoasit kullanan grupta 3 yıllık izlemde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir boy kazanımı sağlanmış ve bu diyet ile daha iyi vücut kompozisyonu elde edildiği bildirilmiştir (Dally A, 2021).

FKÜ'li bireylere uygulanan beslenme tedavisinin vücut kompozisyonuna etkilerini değerlendiren bir çalışmada günde toplam $>1,5-2,6$ g/kg protein alımının vücut kompozisyonunda iyileşme ile ilişkili olduğunu, toplam protein alımının daha yüksek olduğunda (günde $2,6-3,5$ g/kg) vücut kompozisyonuna ek bir fayda olmadığını raporlamışlardır. Bu çalışmada $0,5$ g/kg/gün doğal protein alımının sağlıklı vücut kompozisyonunu desteklemek için görünürdeki 'ideal' alım olduğunu ifade etmişlerdir. Klasik FKÜ'li birçok kişi $>0,5$ g/kg doğal protein alımıyla hedef fenilalanin seviyelerini koruyamasa da, maksimum doğal protein toleransının artırılmasının ideal vücut kompozisyonuna ulaşmanın anahtarı olabileceği görüşünü savunmaktadırlar (Evans M, 2017; Evans S, 2019). Aminoasit karışımı alan bebekleri inceleyen bir çalışmada 2 yıldan sonra bu karışımların kullanılmaya devam ettiği grupta daha yüksek ağırlık ve vücut

kitle indeksi sağladıkları gözlenmiş ve 2 yaşından sonra da aminoasit karışımlarının devam etmesi yönünde görüş belirtilmiştir (Yılmaz Nas O, 2024).

Obezite özellikle klasik FKÜ'lü grupta ve ergen yaş grubunda gözlenmiştir. Bu neden ile beslenme önerilerinde obezite riski de göz önünde tutulmalıdır (Rodrigues C, 2021). FKÜ'lü bireylerde erken ya da geç ergenlik ile ilgili literatürde bir veriye rastlanmamaktadır. Sadece 2 olguda puberte prekoks olduğu bildirilmiş ve bu olgulardaki erken puberte ile FKÜ arasında bir ilişki kurulmamıştır (Lucaccioni L, 2014). Ancak bir çalışmada FKÜ'lü kız olgularda 8 yaşına kadar hızlı bir büyüme olduğu, daha sonra büyümede yavaşlama ve düşük bir final boy ile sonuçlandığı gözlenmiştir (Couce ML, 2014). Bu çalışmada bu hızlanmanın puberte ile ilişkisi belirtilmemiştir.

Sonuç olarak FKÜ'de son dönemlerdeki diyetler ile genellikle normal büyüme yakalanmaktadır. Diyetle oluşabilecek muhtemel aminoasit, vitamin ve mikronütrient farklılıkları büyüme üzerine etkili değil ve tirozin desteğinin ek bir etkisi yok gibi görülmektedir. Pubertal gelişim normal zamanında olduğu görülse de, FKÜ olgularında pubertal gelişimi inceleyen ek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar:

1. Belanger-Quintana A, Martínez-Pardo M. Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: a retrospective study. *Mol Genet Metab* 2011;104(4):480-84.
2. Bokayeva K, Jamka M, Walkowiak D, Duś-Żuchowska M, Herzig KH, Walkowiak J. Vitamin status in patients with phenylketonuria: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2024;25(10):5065.
3. Couce ML, Guler I, Anca-Couce A, et al. New insights in growth of phenylketonuric patients. *Eur J Pediatr* 2015;174(5):651-59.
4. Daly A, Högler W, Crabtree N, et al. Growth and body composition in PKU children-a three-year prospective study comparing the effects of L-amino acid to glycomacropeptide protein substitutes. *Nutrients* 2021;13(4):1323.
5. Evans M, Truby H, Boneh A. The relationship between dietary intake, growth and body composition in Phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2017;122(1-2):36-42.
6. Evans S, Daly A, Wildgoose J, et al. Growth, protein and energy intake in children with PKU taking a weaning protein substitute in the first two years of life: A case-control study. *Nutrients* 2019;11(3):552.
7. Gat-Yablonski G, De Luca F. Effect of nutrition on statural growth. *Horm Res Paediatr* 2017;88(1):46-62. doi: 10.1159/000456547.
8. Grasgruber P, Hrazdíra E. Nutritional and socio-economic predictors of adult height in 152 world populations. *Econ Hum Biol* 2020;37:100848.
9. Ilgaz F, Pinto A, Gökmen-Özel H, et al. Long-term growth in phenylketonuria: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2019;11(9):2070.
10. Lu WP, Lu MS, Li ZH, Zhang CX. Effects of multimicronutrient supplementation during pregnancy on postnatal growth of children under 5 years of age: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014;9(2):e88496.

11. Lucaccioni L, Schwahn BC, Donaldson M, Giacomozzi C. Central precocious puberty in a 3 year-old girl with Phenylketonuria: a rare association? *BMC Endocr Disord* 2014;14:38.
12. Rocha JC, van Spronsen 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.
13. Rodrigues C, Pinto A, Faria A, et al. Is the phenylalanine-restricted diet a risk factor for overweight or obesity in patients with phenylketonuria (PKU)? A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2021;13(10):3443.
14. Thiele AG, Gausche R, Lindenberg C, et al. Growth and final height among children with phenylketonuria. *Pediatrics* 2017;140(5):e20170015.
15. Tummolo A, Carella R, De Giovanni D, et al. Micronutrient deficiency in inherited metabolic disorders requiring diet regimen: A brief critical review. *Int J Mol Sci* 2023;24(23):17024.
16. Yackobovitch-Gavan M, Phillip M, Gat-Yablonski G. How milk and its proteins affect growth, bone health, and weight. *Horm Res Paediatr* 2017;88(1):63-69.
17. Yilmaz Nas O, Ashmore C, Evans S, et al. Phenylalanine-free infant formula in patients with phenylketonuria: A retrospective study. *Nutrients* 2024;16(14):2204.

ERİŞKİN FENİLKETONÜRİ HASTALARI: TAKİP VE TEDAVİDEKİ ENGELLER

Prof. Dr. Özlem Ünal Uzun

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kocaeli

Giriş

Fenilketonüri (FKÜ), yaşam boyu tedavi gerektiren ve erken tanı konulması durumunda etkili bir şekilde tedavi edilebilen bir metabolik hastalıktır. Yenidoğan taraması ve erken diyet tedavisi ile küçük çocuklarda FKÜ yönetimi genellikle başarılı sonuçlar vermektedir. Ancak, yaşamın farklı dönemlerinde değişen özel gereksinimler nedeniyle, FKÜ'lü erişkinlerin izlemi ve tedavisi, çocukluk dönemine kıyasla daha zorlu bir hal alabilmektedir. Sağlığın ve fenilketonüri örneğinde olduğu gibi kronik hastalıkların sağlığın sosyal belirleyicileri bağlamında ele alınması ve olumsuz koşulların düzeltilmesi, en iyi düzeyde sağlık ve hastalık izlemi sağlanması için gereklidir. Özellikle yetişkin fenilketonürlü hastaların özel gereksinimlerinin bu bağlamda ele alınması, izlemede ortaya çıkan zorluklar açısından kolaylaştırıcı girişimler sağlayacaktır. Sağlığın sosyal belirleyicileri, bireylerin doğduğu, büyüdüğü, yaşadığı ve çalıştığı koşulları şekillendiren ekonomik, sosyal ve politik etmenleri ifade eder. Bu etmenler, sağlık sonuçlarını etkileyen tıbbi olmayan unsurlardır. Belirleyicilerin uygun şekilde ele alınması, sağlıkta eşitsizliklerin azaltılması ve bireylerin yaşam kalitesinin artırılması için kritik öneme sahiptir. Ancak, bu kapsamda etkili bir değişim sağlanabilmesi, yalnızca sağlık sektörünün değil, tüm sektörlerin ve sivil toplumun iş birliğini gerektirir.

FKÜ'lü yetişkin hasta grubu hakkında bilgi edinmek amacıyla, 2014 yılında Avrupa Fenilketonüri Grubu (EPG) adına yenidoğan taraması ile tanı konmuş, erken tedavi edilen yetişkin hastalara özel olarak odaklanan bir anket çalışması gerçekleştirilmiştir (Trefz FK, 2014). Çevrimiçi anket, 33 ülkeden 204 sağlık profesyoneline e-posta yoluyla gönderilmiştir. 24 ülkeden 81 sağlık profesyoneli yanıt vermiştir. Ana bulgular, aktif takipte olan yetişkin FKÜ hastalarının çoğunluğunun 30 yaşın altında olduğunu ve çocukları da tedavi eden merkezlerde yönetildiğini göstermektedir. Takipteki yetişkin FKÜ hastalarının %78'i tedavi almaktadır ve bu tedavi çoğunlukla diyetle (%71) sağlanmakta, BH₄ tedavisi ise yetişkinlikte nadiren kullanılmaktadır. Yanıt veren sağlık profesyonellerinin yalnızca %26'sı tüm yetişkin hastalarında rutin nörobilişsel testler yapmaktadır. Hedef kan fenilalanin (FA) düzeyleri konusunda ise çok az fikir birliği olduğu belirlenmiştir. Bu anket, kan FA düzey hedefleri için önerilere ve uzlaş kılavuzlarına olan ihtiyacı,

yetişkin FKÜ hastalarının yönetimi konusunda daha fazla araştırma yapılması gerektiğini ve izlem dışı kalan hastaların tespit edilerek FKÜ'nün yaşam boyu yönetiminin sağlanmasının önemini vurgulamıştır.

Yetişkin fenilketonürlü hastalarda, temel sorunlar, düzenli izlemlere gelmeme ya da tümüyle izlemden çıkma, nöropsikolojik ve nörobilişsel etkilenmelerin ortaya çıkması, tedaviye devam etme konusunda motivasyon kaybı, beslenme içeriğini zenginleştirmede zorluklar, bunun sonucunda diyet uyumsuzluğunun artması, diyet uyumsuzluğu sonucu bazı besin öğelerinin alımında yetersizlik, erişkin kliniklerinin yetersizliği, yeni tedavi seçeneklerine ulaşmadaki zorluklar, iş imkanlarının yetersizliği ve iş yerinde diyete uyum konusunda zorluklar olarak özetlenebilir.

Fenilketonürlü Yetişkinlerde İzlemden Çıkma Sorunu

Yenidoğan tarama programlarının ilk yıllarında FKÜ tanısı alan bireyler, genellikle çocukluk döneminde takipten çıkarılmıştır. Uzun süre boyunca klinik izleminden çıkmış hastalar, tedavi edilmemiş FKÜ'nün etkilerine maruz kalabilir ve güncel önerilerden habersiz olabilirler düşüncesiyle Sacharow ve arkadaşları, 5-50 yıl boyunca klinikten uzak kalmış yetişkinlere ulaşarak mevcut önerileri paylaşmak, klinik bakım sunmak ve kliniğe geri dönmeme nedenlerini ortaya çıkarmak amacıyla bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Eski hastalar tespit edilmiş ve yapılandırılmış bir görüşme ve güncel kılavuzlar ile tedaviler hakkında eğitim için bir hekim ve diyetisyenle sanal toplantı düzenlenmiştir (Sacharow S, 2024). FKÜ tanısı almış ve ≥ 5 yıldır kliniğe geri dönmemiş 53 uygun hasta belirlenmiştir. Bu hastalardan 27'siyle başarılı bir şekilde iletişim kurulmuş, 16'sı eğitim müdahalesini tamamlamış ve 5/16'sı kliniğe geri dönmüştür. Katılımcıların medyan yaşı 50,3 yıl olarak tespit edilmiştir. Katılımcıların klinikten uzak geçirdikleri süre ortalama 14,7 yıl (medyan 12,8 yıl) olarak kaydedilmiştir. Erkekler için son izlem yaşı medyan 27,1 yıl, kadınlar için ise 37,5 yıl olarak saptanmıştır. Katılımcıların 14'ü düşük proteinli bir diyet ve mama kullanmaya devam ederken, 13'ü 18 yaşından itibaren diyeti serbestleştirip mama almayı bırakmıştır. Diyeti bırakan 4 hasta, gebelik döneminde diyeti yeniden başlatmış ancak sonrasında tekrar bırakmıştır. Üç hasta sapropterin kullanmış, biri sigorta kapsamı, ikisi ise yetersiz yanıt nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. İzleme katılan 16 bireyden 14'ü tam zamanlı veya yarı zamanlı çalışmaktadır. Eğitim seviyeleri lise sonrası profesyonel sertifikalardan doktora düzeyine kadar değişiklik göstermektedir. Katılımcıların fiziksel sağlık, ruhsal sağlık ve yaşam kalitesi için öz değerlendirme skorları sırasıyla 7,9 (Aralık: 5-10), 8,0 (aralık: 3-10) ve 8,2 (aralık: 2-10) olarak kaydedilmiştir. Hastaların izlemden çıkma nedenleri arasında çocukluk döneminde izlem gerekliliği hakkında yetersiz bilgilendirme, sigorta kapsamındaki eksiklikler, randevu için zaman kısıtlılığı, maddi sorunlar, kliniğe uzaklık, mamaların tadına yönelik hoşnutsuzluk ve düşük proteinli diyete uyumsuzluk yer almaktadır. Ayrıca sağlık çalışanları veya aile desteği eksikliği, FKÜ topluluklarından kopukluk hissi de önemli faktörler arasında sayılmıştır. Bazı hastalar diyet kesilmesinin olumsuz etkilerini fark etmediklerini ve yaşam kalitelerinin yüksek olduğunu ifade ederken, bir grup hasta

baş ağrıları, okul ve iş yaşamında zorluklar gibi sorunlar yaşadıklarını ve bunların tedavi edilmemiş FKÜ'ye bağlı olabileceğini belirtmiştir. Bu çalışmada izleme katılan bireylerin çoğu, uygun tedaviler ve eğitimlerle yeniden klinik sürece dâhil olmaya ilgi göstermiştir. Ancak, sürdürülebilir izlem için sigorta kapsamının iyileştirilmesi, bilgilendirme programlarının güçlendirilmesi ve sosyal desteklerin artırılması gerektiği vurgulanmaktadır.

FKÜ hastalarında izlemden çıkma oranlarındaki yükseklik önemli bir zorluk teşkil etmektedir. Beghini ve ark.ın çalışmasında, yaşamın kritik bir dönemi olan ergenlikle ilişkili olarak izlemden çıkma için risk faktörleri araştırılmıştır (Beghini M, 2024). 1993-2019 yılları arasında, ergenlik (14-18 yaş) döneminde ve en az bir kez yetişkinlikte (>18 yaş) takip edilen klasik FKÜ tanılı hastaların uzunlamasına verileri geriye dönük olarak analiz edilmiştir. 18. yaş gününden sonra klinik ile olan iletişimini en az 2 yıl kesen hastalar izlemden çıkmış olarak sınıflandırılmıştır. Yetişkinlikte izlemden çıkma için risk faktörlerini incelemek için çok değişkenli regresyon analizi yapılmıştır. Değerlendirilen risk faktörleri şunlardır: cinsiyet, ergenlik dönemindeki diyet uyumu (Yıllık ortalama plazma FA değerlerinin medyanlarının ortalaması ile ölçülmüş), ergenlik dönemindeki merkezle ortalama temas sayısı ve 18 yaş sonrası ilk ziyaretteki yaş. Çalışmaya 93 hasta (52 erkek, 41 kadın) dâhil edilmiş, yetişkinlik döneminde hastaların %58'i izlemden çıkmış olarak değerlendirilmiştir. İzlemden çıkmadan önceki son ziyaret yaşı ortalama olarak $26,2 \pm 5,1$ yıl bulunmuştur. Çok değişkenli regresyon analizinde, ergenlik döneminde düşük diyet uyumunun, yetişkinlikte izlemden çıkma riski ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Ergenlik döneminde tedaviye düşük uyum gösteren yetişkin hastalar, takip kaybını önlemek için tespit edilmeli ve dikkatle izlenmelidir sonucuna varılmıştır.

Beazer ve ark. FKÜ'lü hastalarda izlemden çıkma sorununu ele alarak, bu hastaları yeniden sürece dâhil etmeye yönelik en iyi uygulamaları geliştirmeyi amaçlayarak ABD genelindeki FKÜ kliniklerine bir anket uygulanmış ve disiplinler arası bir uzman toplantısı düzenlemişlerdir. İzlemden çıkma, "en az iki yıl boyunca klinikle teması olmama" şeklinde tanımlanmıştır. Bu çalışmada izlemde kalmayı sağlamak için önerilen en iyi uygulamalar aşağıda belirtilmiştir.

- 1. Yeni tedavi ve diyet seçeneklerinin sunumu:** FKÜ için yeni tedavi ve diyet seçenekleri kullanıma sunuldukça, bu bilgilerin hastalara etkin bir şekilde iletilmesi önemlidir.
- 2. Güncel tedavi yönergelerinin aktarımı:** Hastaların, FKÜ yönetiminde kullanılan en yeni tedavi yönergelerinden haberdar olmalarının sağlanması gerekmektedir.
- 3. Nöropsikolojik ve nörobilişsel etkilerin tartışılması:** FKÜ'nün nöropsikolojik ve nörobilişsel yönleri hasta ve ailelerle düzenli olarak tartışılmalı, bu alanda bilgilendirme yapılmalıdır.
- 4. Motivasyonu yüksek hastalara öncelik verilmesi:** İzleme dönmeyi kabul eden ve bu konuda motivasyon gösteren hastalara öncelik verilerek, izlem sürecine entegrasyonları sağlanmalıdır.

5. **Ulaşım için yeni yaklaşımlar araştırılması:** İzlemden çıkan hastalara ulaşabilmek için yenilikçi iletişim ve ulaşım stratejileri geliştirilmelidir.
6. **Resmi takip ve izleme yaklaşımlarının oluşturulması:** Hastaların izlenmesi ve takip edilmesi için resmi ve sistematik protokoller oluşturulmalıdır.

İzlemden çıkmış FKÜ hastalarının yeniden klinik sürece dâhil edilmesi, bireyselleştirilmiş yaklaşımlar ve disiplinler arası iş birliği ile mümkündür. Bu öneriler, klinik uygulamaların güçlendirilmesi ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik değerli bir kılavuz niteliği taşımaktadır. FKÜ'lü hastalar, kan FA düzeylerini istenen aralıkta tutmak için katı bir diyetle ihtiyaç duyarlar. Ancak, bu diyet zorlayıcı olabilir ve düşük uyuma yol açabilir. İtalya'da FKÜ'lü hastaların ve onlara bakım verenlerin algılarını, bilgilerini ve deneyimlerini daha iyi anlamak ve hasta sonuçlarını iyileştirmek amacıyla çevrimiçi ulusal anket gerçekleştirilmiştir (Rovelli V, 2024). 2022 yılında hekimler ve ilgili İtalyan dernekler aracılığıyla hastalara yönelik 35 ve bakım verenlere yönelik 36 sorudan oluşan bir çevrimiçi anket dağıtılmıştır. Toplanan bilgiler arasında FKÜ hakkındaki bilgi düzeyi ve hastalığın etkisi, karşılanmamış ihtiyaçlar, mevcut ilaç bilgisi ve tedavi memnuniyeti yer almıştır. Toplamda, 85 hasta ve 156 bakıcı (bakıcıların %96'sı ebeveyn) tarafından 241 anket tamamlanmıştır. FKÜ'nün patojenik temeli hakkındaki bilgi düzeyi genel olarak yüksek bulunmuştur. Hastalar tarafından en sık bildirilen semptomlar arasında huzursuzluk/anksiyete (%48,8), yorgunluk (%41,1), ruh hali bozuklukları (%39,8) ve konsantrasyon güçlüğü (%33,4) yer almıştır. Düşük FA içeren diyetle uyum konusunda hasta ve bakım verenler arasında farklı görüşler gözlemlenmiştir (%22,9 hasta tam uyum bildirmiş buna karşın %47,0 bakım veren tam uyum bildirmiştir). Daha fazla özgürlük sağlayan ilaçlara %49,4 hasta ve %61,7 bakım veren tarafından ihtiyaç duyulurken, diyet dışı tedavi seçeneklerinin artırılması talebi sırasıyla %48,2 ve %60,0 olarak ifade edilmiştir. Hastaların karşılanmamış bilgi ihtiyaçları arasında FKÜ ve gebelik komplikasyonları, seyahat, spor ve yetişkin bakımına geçiş konuları yer almıştır. Veriler, FKÜ'lü hastaların ve bakım verenlerin diyet tedavisine uyumda zorluklar yaşadığını ve yeni tedavi yaklaşımlarına ilgi duyduğunu göstermiştir. Hasta ve bakım verenlerin bakış açıları arasında belirgin farklılıklar tespit edilmiştir. FKÜ ile ilgili daha fazla bilgilendirici kaynağa ihtiyaç duyulmaktadır sonucuna varılmıştır. Çalışmada, yetişkin FKÜ'lü hastalarda karşılanmamış gereksinimler aşağıda belirtilmiştir.

1. **Daha fazla özgürlük veren tedavi seçenekleri:** Daha esnek tedavi protokollerine olanak sağlayan yeni ilaçların geliştirilmesi, yetişkin FKÜ hastalarının yaşam tarzlarını kolaylaştırabilir.
2. **Daha geniş ürün seçenekleri:** Düşük proteinli gıda ürünlerinin çeşitliliği ve erişilebilirliği artırılmalıdır. Bu, diyetin sürdürülebilirliğini destekleyecektir.
3. **Yetişkin hastalara yönelik merkezler:** Yetişkin FKÜ hastalarının özel ihtiyaçlarına odaklanan merkezlerin oluşturulması, multidisipliner bir yaklaşımın uygulanmasına olanak tanıyabilir.

4. **Diğer hastalarla iletişim:** FKÜ'lü bireylerin birbirleriyle iletişim kurabilecekleri destek grupları ve sosyal platformlar oluşturulmalıdır. Bu, hastaların yalnızlık hissini azaltabilir ve deneyim paylaşımı yoluyla destek sağlayabilir.
5. **Psikolojik destek:** FKÜ'nün uzun dönemli etkileriyle başa çıkabilmek için psikolojik destek hizmetlerinin sunulması önemlidir.
6. **Kolaylaştırılmış bürokratik işlemler:** Tedaviye erişimi zorlaştıran bürokratik engellerin azaltılması ve süreçlerin hızlandırılması gerekmektedir.
7. **Bilgiye kolay erişim:** Güncel tedavi ve yönetim bilgilerine erişimin kolaylaştırılması, hasta ve ailelerin daha bilinçli kararlar almasını destekleyecektir.
8. **Farkındalık ortamı yaratılması:** FKÜ konusunda toplum genelinde farkındalık oluşturulması, hem sosyal desteği artırabilir hem de hastaların ihtiyaçlarına yönelik daha fazla kaynak sağlanmasını mümkün kılabilir.
9. **Hızlı kan FA düzeyi ölçümü:** FA düzeylerini hızlı ve kolay bir şekilde ölçebilecek yöntemlerin geliştirilmesi, tedaviye uyumu artırabilir.

Yetişkin FKÜ'lü hastaların gereksinimleri, yalnızca klinik tedaviye odaklanmanın ötesinde, yaşam kalitesini artırmaya yönelik bütüncül bir yaklaşımı gerektirmektedir. Bu gereksinimlerin karşılanması, bireysel tedavi planlarının daha etkin uygulanmasını ve hastaların sosyal hayata daha iyi entegre olmasını sağlayacaktır. Teruya ve ark. tarafından FKÜ tedavisiyle ilgili algılanan engelleri değerlendirmek üzere bir envanter geliştirme çalışması yapılmıştır (Teruya K, 2020). FKÜ üzerine yapılan çalışmalara göre, Brezilya'daki hasta grubunun metabolik kontrolü, çocukluktan itibaren tatmin edici olmayan sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Hastaların tedaviye uyum konusundaki algılanan zorlukları veya engelleri üzerine yapılacak araştırmalar, bu sonuçların nasıl ilişkilendirildiğini anlamamıza yardımcı olabilir. Çalışmada, şu amaçlar hedeflemiştir: (1) FKÜ tedavisine yönelik hastalar, bakım verenler ve sağlık profesyonellerinin perspektifinden en sık ve önemli algılanan engelleri belirlemek için bir envanter geliştirmek; (2) bu yeni ölçüm aracının bazı psikometrik özelliklerini değerlendirmek ve (3) algılanan engellerin sayısını artıracak potansiyel öngörücüleri (sosyodemografik ve tıbbi özellikler) keşfetmek ve bu engellerin sayısının hastanın gösterdiği uyum derecesiyle ilişkisinin olup olmadığını incelemek. Çalışmaya klasik (n = 11) ve hafif (n = 12) FKÜ tanısı olan 23 hasta (ortalama yaş = 18,0 yıl; SD = 7,3; aralık: 6-34 yıl; %69 erken tedavi edilmiş) ve 11 bakım veren katılmıştır. Tedaviye yönelik algılanan engelleri belirlemek için geliştirilen envanter, 13 yaş ve üzeri hastalar ile 6-17 yaş arası hastaların bakım verenleri tarafından doldurulmuştur. Analizler, envanter puanlarının, hastaların tıbbi kayıtlarındaki FA düzeyleri ile ölçülen tedaviye uyumla ilişkilendirilebilir olup olmadığını araştırmıştır. Envanter puanları hasta yaş grupları arasında farklılık göstermiştir: ergenler, yetişkinlere kıyasla daha düşük puanlar (yani daha az engel

bildirmiştir) almıştır. Yakın dönemde daha iyi metabolik kontrolü olan hastalar, düşük uyum gösteren hastalardan daha az algılanan engel bildirmiştir. Algılanan engel sayısı, yakın dönemdeki kan fenilalanin konsantrasyonu ile pozitif bir ilişki göstermiştir. Bu sonuçlar, envanterin algılanan engelleri değerlendirmede değerli olduğunu ve FKÜ hastalarının algıladığı engeller üzerine daha fazla araştırma yapılması gerektiğini desteklemektedir. Verilen yanıtların, bireylerin bilişsel performans düzeyleriyle ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Tedaviye iyi ve kötü uyum gösteren hastaların belirttiği belirli maddelerin frekansları arasında anlamlı farklar bulunmuştur. Bu bulgular, tedaviye uyumu etkileyen çok boyutlu belirleyicilere işaret etmektedir. Bazı katılımcılarda, «tanı hakkında konuşmama» maddesi üzerinden değerlendirilen kişilerarası çatışmalar dikkat çekmiştir. Bu durum, tıbbi durumlarını açıklamaktan duyulan rahatsızlık veya damgalanma korkusuyla ilişkilendirilmiştir. FKÜ tedavisiyle ilgili algılanan engellerin anlaşılması, tedaviye uyumun artırılmasına yönelik stratejilerin geliştirilmesinde kritik bir öneme sahiptir. Özellikle diyetle uyum, ürün çeşitliliği ve kişisel motivasyon gibi konulara odaklanılması gerektiği görülmektedir. Ayrıca, damgalanma korkusunu azaltacak ve kişilerarası ilişkilerdeki çatışmaları en aza indirecek yaklaşımlar geliştirilmelidir.

Diyete Uyumda ve Fenilketonüri Hastalığının Yönetiminde Karşılaşılan Zorluklar

FKÜ yönetiminde kan FA düzeylerinin kontrol altında tutulması, diyet uyumunun kritik bir unsurdur. Ancak farklı yıllarda ve ülkelerde yapılan çalışmalar, yaşla birlikte diyetle uyumsuzluk oranlarında belirgin bir artış olduğunu göstermektedir. FKÜ tedavisinde en önemli hedeflerden biri, plazma FA düzeylerini önerilen aralıkta tutarak nörobilişsel işlevleri korumaktır. Ancak diyetin sıklığı ve yaşam tarzına etkileri, özellikle yetişkinlerde diyetle uyumu zorlaştırmaktadır. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar, yaşa bağlı uyumsuzluk oranlarının artışı ortaya koymaktadır.

Diyete Uyum ve Yaşa Bağlı Değişimler

İngiltere’de Walter ve ark.’ın 2004 yılında yaptığı bir çalışmada, çocukların %17’sinin plazma FA düzeylerinin önerilen aralığın üzerinde olduğu, bu oranın 20 yaş üstü bireylerde %75’e çıktığı rapor edilmiştir (Walter JH, 2004). ABD’de Jurecki ve ark.’ın 2017 yılında yaptığı çalışmada ise 0-4 yaş arası çocuklarda diyetle uyumsuzluk oranının %12, yetişkin hastalarda ise %67 olduğu bildirilmiştir (Jurecki ER, 2017).

Yetişkinlerde Diyet Uyumsuzluğunun Nedenleri

Yetişkinlik döneminde diyetle uyum, yaşam tarzı değişiklikleri, artan sorumluluklar ve sosyal aktivitelere katılımda yaşanan zorluklar nedeniyle daha da karmaşık bir hal alabilir. FKÜ diyetinin

uygulanması, titiz bir planlama ve dikkat gerektirir. Bununla birlikte, yürütücü işlevlerdeki eksiklikler de diyete uyumsuzluk sorununa katkıda bulunabilir.

Besin Eksiklikleri ve Diyetle Uyum

Araştırmalar, diyet uyumunu sağlayamayan FKÜ'lü hastaların, diyetine uyum gösteren hastalara kıyasla daha düşük seviyelerde mama ve takviye aldığını göstermektedir. Bu durum, birçok besin ögesinde yetersizliklere yol açmaktadır. Diyet uyumsuzluğu olan hastalarda özellikle demir, çinko, magnezyum, selenyum, iyot, bakır ve A, C ve D3 vitaminlerinin alımlarının yetersiz olduğu bildirilmiştir. FKÜ tedavisinde diyet uyumu, uzun dönem sağlık sonuçları üzerinde doğrudan etkili bir faktördür. Yaşa bağlı diyete uyum sorunlarının önüne geçebilmek için bireysel ihtiyaçlara uygun stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir. Özellikle, hastaların yaşam tarzlarına uyumlu tedavi yaklaşımlarının benimsenmesi, diyetin sürdürülebilirliği açısından kritik öneme sahiptir.

Fenilketonüri Tedavisine Uyum ve Sosyal-Psikolojik Etkiler: Hastalar ve Ailelerin Perspektifi

FKÜ, nörolojik ve bilişsel komplikasyonları önlemek için plazma fenilalanin (FA) düzeylerinin dikkatle izlenmesini ve sıkı bir diyet tedavisi uygulanmasını gerektiren metabolik bir bozukluktur. Ancak, bireylerin ve ailelerinin tedaviye uyum süreçleri, hastalık ve tedaviye ilişkin algılarından, sosyal ve psikolojik faktörlerden büyük ölçüde etkilenmektedir. Bu çalışmada, FKÜ hastaları ve ebeveynlerinin farkındalık düzeyleri ile tedaviye uyumu etkileyen faktörler ele alınmıştır.

Hastalar ve Ailelerin Bilgi Düzeyleri

2022 yılında İtalya'da doktorlar ve ilgili dernekler tarafından çevrimiçi bir anket çalışması gerçekleştirilmiştir (Rovelli V, 2024). Bu anket, FKÜ'lü hastalar için 35, anne-babalar için 36 sorudan oluşmuştur. Yüksek FA düzeylerinin sonuçlarına ilişkin bilgi düzeyleri, hastalar ve ebeveynler arasında farklılık göstermiştir:

- **Anne-babaların daha çok bilgi sahibi olduğu etkiler:** Nörolojik hasar, bilişsel sorunlar, psikiyatrik bozukluklar
- **Hastaların daha çok farkında olduğu etkiler:** Konsantrasyon güçlüğü, ruh hali değişiklikleri, baş ağrısı, titreme, yorgunluk

Bu farklılıklar, farkındalık artırıcı eğitim programlarının hastalar ve aileler için ayrı ayrı tasarlanması gerektiğini göstermektedir.

Tedaviye Uyum Oranlarını Etkileyen Faktörler

FKÜ tedavisine uyumu etkileyen çeşitli bireysel, sosyal ve ekonomik faktörler bulunmaktadır. Araştırmalar, bireylerin kişisel deneyimlerinin ve tedaviye ulaşmada karşılaştıkları engellerin, uyum oranlarını önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir. Aşağıda uyumu olumsuz etkileyen temel faktörler sıralanmıştır.

- **Sosyal baskılar:** FKÜ'lü bireylerin toplumsal katılımını zorlaştırabilir.
- **Zaman eksikliği:** Diyet gereksinimlerine uyum sağlamak için yeterli zaman ayıramama.
- **Mali yük:** Özel diyet ürünlerinin yüksek maliyeti.
- **Bilişsel yetersizlikler:** Yiyeceklerdeki fenilalanin miktarlarını okuyamama.
- **Tedaviyle ilgili bilgi eksikliği:** Hastalık ve tedaviye dair yetersiz bilgi.
- **İletişim sorunları:** Hekim ve diyetisyenlerle yetersiz iletişim.
- **Aile desteği eksikliği:** Aile kültürü, zayıf sosyal ilişkiler ve yetersiz aile desteği.
- **Olumsuz tutumlar:** Diyet tedavisine karşı olumsuz yaklaşımlar.

Sosyal ve Psikolojik Etkiler

Yüksek FA düzeylerinin, FKÜ'lü yetişkin hastalarda bilişsel işlevler ve ruh hali üzerinde doğrudan olumsuz etkileri bulunmaktadır. Diyet kısıtlamaları, sosyal yaşam üzerinde de çeşitli kısıtlamalar yaratabilir:

- **Sosyal etkileşimler:** Dışarıda yemek yeme, sosyal toplantılara katılma veya seyahat etme gibi etkinlikler zorlaşabilir. Bu durum, izolasyon ya da sosyal kaygıya yol açabilir.
- **Ruh sağlığı:** Tedavi gerekliliklerinin sürekliliği, bireylerde stres, depresyon ve kaygı gibi ruhsal sorunlara katkıda bulunabilir.

Sonuç ve Öneriler

FKÜ tedavisinde, hem hastaların hem de ailelerinin bilgi düzeylerinin artırılması, tedaviye uyumun sağlanması için kritik öneme sahiptir. Ayrıca, sosyal ve psikolojik etkilerin azaltılmasına yönelik destekleyici programlar geliştirilmelidir. Bu doğrultuda, hekimler, diyetisyenler ve diğer sağlık çalışanlarının, bireysel ihtiyaçlara odaklanan bütüncül bir yaklaşım benimsemeleri gerekmektedir.

Fenilketonüri (FKÜ) ve Yetişkinlerde Nörolojik Etkilenme, Bilişsel Sorunlar ve Bakım Zorlukları

FKÜ, erken tanı ve tedaviye rağmen, hastaların uzun dönemde nörolojik ve bilişsel işlevlerinde olumsuz etkiler bırakabilen bir metabolik bozukluktur. Yetişkinlerde tedaviye uyum sağlamak, hem bireysel sağlık durumu hem de sosyal, psikolojik faktörler ile doğrudan ilişkilidir. Bu yazıda, yetişkin FKÜ

hastalarında nörolojik etkilenme, bilişsel sorunlar ve sağlık izleme zorlukları ele alınacaktır. Ayrıca, pediatrik bakım sisteminden yetişkin bakım sistemine geçişin getirdiği zorluklar ve yeni tedavi seçeneklerinin etkileri tartışılacaktır.

Nörolojik Etkilenme ve Bilişsel Sorunlar

Yetişkin FKÜ hastalarında tedaviye uyum sağlamada en önemli motivasyon faktörlerinden biri, nörobilişsel işlevlerin korunmasıdır. Ancak, sıkı diyet yönetimine rağmen, bazı bireyler kalıcı bilişsel ve nörolojik etkilenmeler yaşayabilmektedir. Bu etkiler, günlük yaşam becerilerini ve yüksek kortikal işlevleri (bellek, algı, yönetici işlevler gibi) olumsuz yönde etkileyebilir. Özellikle bellek sorunları, konsantrasyon güçlükleri ve diğer bilişsel problemler, hastaların yaşam kalitesini belirgin şekilde düşürebilir. Bu nedenle, yetişkinlerde düzenli nörobilişsel değerlendirmeler yapılması önerilmektedir.

Uzun Süreli Sağlık İzlemleri ve Bakım Erişimi

Yetişkin FKÜ hastalarının tedavisinde, uzman metabolizma merkezlerine ve deneyimli diyetisyenlere erişim zorlukları önemli bir sorun teşkil etmektedir. Yetişkin dönemde, düzenli sağlık izlemeleri ve tetkikler, genellikle kolayca erişilebilen hizmetler değildir. Uzman hekimlere ve diyetisyenlere ulaşım, özellikle merkezi sağlık hizmetlerinden uzak bölgelerde yaşayan hastalar için mali yük ve zaman kısıtlamaları nedeniyle zor olabilir. Bu durum, tedaviye uyumun sağlanmasını güçleştirebilir ve sağlık hizmetlerine erişim eksikliklerine yol açabilir.

Pediatrik Bakımdan Yetişkin Bakımına Geçiş Zorlukları

2001 yılında yapılan düzenlemelerle, FKÜ'lü hastaların yaşam boyu tedavi almaları gerektiği vurgulanmış olsa da, halen pediatrik merkezlerde izlem oranları yüksek kalmaktadır. Avrupa yönergeleri, tüm yetişkin FKÜ'lü hastaların uzman metabolizma merkezlerinde izlenmesini, burada en azından ayda bir FA düzeyi takibi yapılmasını ve yılda bir kez ayrıntılı sağlık kontrolü yapılmasını önermektedir. Ancak, pediatrik sağlık sisteminden yetişkin sağlık sistemine geçiş zorluğu yaşanabilmektedir. Yetişkin hastalar, yeni hekimlerle uyum sağlamakta güçlük çekebilir ya da tıbbi yaklaşımlardaki farklılıklar nedeniyle tedavi süreçlerinde boşluklarla karşılaşabilirler. Bir çalışmada, yetişkin hastalar pediatrik merkezlerde, özellikle yetişkinlere yönelik FKÜ eğitim materyallerinin eksikliğinden bahsetmişlerdir. Ancak, pediatrik ekiplerle kurdukları ilişkiler ve tedavi planlarındaki hakimiyetin daha güçlü olduğunu ifade etmişlerdir (Suddaby J, 2020). Bu durum, pediatrik ve yetişkin bakım sistemleri arasında uyum sağlanmasının önemini ortaya koymaktadır.

Maddi Zorluklar ve Tedaviye Erişim

Yetişkinlerde tedaviye uyumu etkileyen bir diğer önemli faktör ise, özel diyet ürünlerine erişimde yaşanan mali zorluklardır. Yüksek maliyetler, tedaviye uyumu olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, yeni tedavi seçenekleri, tedavi sürecinde bazı avantajlar sağlayabilir. Örneğin, Pegvalias, 16 yaş ve üzeri, plazma FA düzeyi >600 µmol/L olan hastalar için onaylanmış bir tedavi seçeneğidir. Pegvalias kullanımı, hastaların daha az kısıtlanmalı bir diyetle yaşamalarını sağlamak ve nörotransmitter seviyelerini iyileştirdiği gösterilmiştir (Sigg MA, 2024). Glikomakropeptidler ise bazı çocuklarda protein ikamesi için kısmi olarak kullanılabilir.

Sağlıkla İlgili İnisiyatif Alma ve Eğitim Gereksinimleri

Yetişkin hastalar, sağlık izlemleri açısından daha fazla sorumluluk taşımaktadır. Sağlık durumlarını yönetebilmek ve doğru tedavi kararları alabilmek için bireylerin eğitim almaları gerekmektedir. Bu, tedaviye uyumu artıran ve hastaların yaşam kalitesini iyileştiren önemli bir faktördür. Yetişkin FKÜ hastalarında tedaviye uyum, nörolojik etkilenme ve bilişsel sorunların önlenmesi için büyük önem taşımaktadır. Yetişkinlere yönelik sağlık izlemlerinin, erişilebilir, sürdürülebilir ve bütüncül bir şekilde sunulması gerekmektedir. Pediatrik merkezlerden yetişkin bakım sistemlerine geçişin daha sorunsuz hale getirilmesi, bireysel ihtiyaçlara uygun tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi, tedaviye uyumu artırıcı eğitim ve psikolojik destek programlarının yaygınlaştırılması bu süreçte önemli rol oynamaktadır.

Hekimlere Hastaların İzlemden Çıkmasını Önlemeye Yönelik Öneriler

FKÜ gibi kronik hastalıkların tedavisinde, hastaların izlem süreçlerinin sürekliliği, tedavi sonuçları açısından kritik bir öneme sahiptir. Yetişkin FKÜ hastalarının izlemden çıkma oranı yüksektir ve bu durum, tedaviye uyumun azalmasına, hastalıkla ilgili komplikasyonların artmasına ve yaşam kalitesinin düşmesine yol açabilir. Hekimlerin, hastaların izlem süreçlerini sürdürebilmeleri için aşağıdaki başlıklardaki gibi çeşitli stratejiler geliştirmesi gerekmektedir.

- **Klinik randevuları hastalara göre ayarlama:** Hekimler, hastalarının yaşam koşullarını ve özel ihtiyaçlarını dikkate alarak randevu saatlerini uyarlamalıdır. Çalışan hastalar veya ailevi sorumlulukları olan bireyler için esnek randevu seçenekleri sunulması, izlem süreçlerinin sürekliliğini artırabilir. Ayrıca, hastaların tedaviye yönelik motivasyonlarını artırmak için kişisel ihtiyaçlarına göre özelleştirilmiş bir yaklaşım benimsenmelidir.
- **Hastalığın çok yönlü etkilerini konuşmak için daha fazla zaman ayırma:** FKÜ'nün nörolojik, psikolojik ve sosyal etkileri, tedavi uyumunu etkileyen önemli faktörlerdir. Hekimlerin, hastaların bu etkilerle başa çıkabilmeleri için daha fazla zaman ayırarak, hastalığın çok yönlü etkilerini detaylı şekilde konuşmaları gerekmektedir. Hastalar, hastalıkları hakkında daha fazla bilgi edinmeye ve tedavi sürecinde aktif rol almaya daha istekli olabilirler.

- **Tele-Tıp uygulamaları:** Teknolojinin gelişmesiyle birlikte, tele-tıp uygulamaları, sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştıran etkili bir araç haline gelmiştir. Özellikle uzak bölgelerde yaşayan hastalar için tele-tıp, düzenli izlem randevularına katılmalarını sağlayabilir. Ayrıca, tele-tıp, tedavi süreçlerini izlemek ve hastalarla sürekli iletişimde kalmak için de faydalı olabilir.
- **Yetişkinler için sosyal etkinlikler düzenlenmesi:** Yetişkin hastalar için sosyal etkinlikler düzenlemek, hastaların tedavi sürecine daha fazla dâhil olmalarını teşvik edebilir. Sosyal etkinlikler, hastaların FKÜ topluluğuyla etkileşime geçmelerini sağlar ve tedavi sürecinde yalnız hissetmelerinin önüne geçer. Bu tür etkinlikler, aynı zamanda hastaların psikolojik destek almasını ve sosyal destek ağlarını güçlendirmesini de sağlar.
- **Sosyal medyayı kullanarak iletişim kurma:** Sosyal medya, hastaların tedavi süreçlerine dâhil olabilmeleri için etkili bir platform olabilir. Hekimler, hastalarına sosyal medya üzerinden bilgilendirmeler yapabilir, tedavi süreciyle ilgili duyurular paylaşabilir ve hastaların diğer hastalarla deneyimlerini paylaşmalarını sağlayabilir. Sosyal medya, aynı zamanda hasta gruplarının oluşturulmasına da olanak tanır, bu da FKÜ'lü hastaların birbirlerine destek olmalarını sağlayabilir.
- **Derneklerle iş birliği:** Hekimler, FKÜ ile ilgili dernekler ve destek grupları ile iş birliği yaparak hastaların eğitim ve tedavi süreçlerine daha fazla katkı sağlayabilirler. Dernekler, hasta ve ailelerine bilgilendirme materyalleri, eğitim programları ve psikolojik destek sunabilir. Hekimler, bu kaynaklardan yararlanarak hastaların tedavi süreçlerine uyumlarını artırabilir.
- **Kayıt sistemi oluşturulması:** Her bir hastanın tedavi süreci ve izlemi hakkında ayrıntılı kayıtların tutulması, tedavi sürecinin izlenmesini kolaylaştırır. Hekimler, FKÜ'lü hastaların sağlık durumları ve tedaviye uyumları hakkında düzenli olarak kayıt tutmalı ve bu bilgileri sağlık merkezleri arasında paylaşmalıdır. Böylece, izlemedeki boşluklar tespit edilebilir ve gerektiğinde müdahale yapılabilir.
- **Aile hekimlerini bilgilendirme:** Aile hekimleri, hastaların tedavi süreçlerinin sürdürülebilirliği açısından önemli bir rol oynamaktadır. Hekimler, aile hekimlerine FKÜ hakkında düzenli eğitimler vererek, bu profesyonellerin hastaların tedavi sürecine katkı sağlamalarını teşvik edebilir. Aile hekimleri, hastaların tedaviye uyumlarını takip edebilir ve izlem süreçlerinde destek olabilirler.

Hekimler, FKÜ'lü hastaların izlem süreçlerini sürdürebilmeleri için çok yönlü bir yaklaşım benimsemelidir. Klinik randevularını hastaların ihtiyaçlarına göre uyarlamak, hastalığın çok yönlü etkilerini tartışmak, sosyal etkinlikler ve teknolojiyi kullanarak hastalarla iletişimde olmak gibi stratejiler, tedaviye uyumu artırabilir ve hastaların izlem süreçlerine devam etmelerini sağlayabilir. Ayrıca, derneklerle iş birliği yapmak, FKÜ kayıt sistemi oluşturmak ve aile hekimlerini bilgilendirmek, tedavi süreçlerinin etkinliğini artıracak önemli adımlardır. Tablo 1'de bireyin kendisi, ailesi, toplum ve sağlık sistemi ile ilgili izlem ve tedavi konusunda ortaya çıkan engeller ve çözüm önerileri özetlenmiştir.

Tablo 1. Bireyin kendisi, ailesi, toplum ve sağlık sistemi ile ilgili izlem ve tedavi konusunda ortaya çıkan engeller ve çözüm önerileri

Değişkenler	Engeller	özüm Önerileri
Bireyin kendisi	Diyet uyumsuzluğu Zihinsel ve yürütücü işlevlerde yetersizlik Psikolojik sorunlar Motivasyon kaybı	Metabolik kontrol bozulduğunda yaşam kalitesi değişikliklerini fark edebilme Hekimler, psikologlar, toplum tarafından desteklenme Başa çıkma becerilerinin geliştirilmesi
Aile	Aile tutumları	Diyetin yaşam biçimi olarak algılanmasını sağlamak Küçük yaşlardan itibaren hastalığın getirdiği sorumlulukların benimsetilmesi Ergenlik dönemi ve sonrasında desteklemeye devam etme
Toplum	Akran ilişkileri Özel gereksinimli bireylere yönelik tutumlar Özel ürünlere kolay ulaşabilecek mekânların olmaması Sağlık izlemleri için izin alma zorluğu	Toplumsal farkındalık, «damgalanmanın» önüne geçilmesi Okul ve iş ortamında düzenleme Özel ürünler bulunduran kafe, restoranların yaygınlaşması Özel gereksinimli bireylere tedavi izlemleri için izin düzenlemesi
Sağlık Sistemi	Ükelere göre değişen tedaviye ulaşım zorlukları Sağlık kurumlarında kolay ulaşılacak, hasta ve hekimlerle yakın iletişim içinde psikolog, sosyal çalışmacı eksikliği Gereksinimlerin zamanında fark edilememesi Nöropsikolojik değerlendirmeler için uzman ve yeterli zaman eksikliği Pediatrik bakımdan yetişkin bakıma geçiş	Yaşam kalitesini artıracak tedavi olanakları için kaynak artırma Kurumlarda diyetisyen, psikolog, sosyal çalışmacı sayılarının artırılması ve kolay ulaşılabilirliğin sağlanması Kronik hastalar için daha çok zaman ayrılması Tele-tıp sistemlerinin yaygınlaşması Yetişkin metabolizma klinikleri

Kaynaklar:

1. Trefz FK, van Spronsen FJ, MacDonald A, et al. Management of adult patients with phenylketonuria: survey results from 24 countries. *Eur J Pediatr* 2015;174(1):119-27.
2. Sacharow S, Zhu E, Hollander S. The challenge of adults with phenylketonuria who have been lost to care; a single center's attempt to reach those diagnosed with PKU over 60 years of newborn screening. *Mol Genet Metab Rep* 2024;40:101099.
3. Beghini M, Pichler M, Tinnefeld FC, et al. Poor adherence during adolescence is a risk factor for becoming lost-to-follow-up in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab Rep* 2024;39:101087.
4. Rovelli V, Dicintio A, Cazzorla C. Unmet needs in phenylketonuria: an exploratory Italian survey among patients and caregivers. *Curr Med Res Opin* 2024:1-11.
5. Beazer J, Breck J, Eggerding C, Gordon P, Hacker S, Thompson A; PKU Lost to Follow-Up Recommendations Group. Strategies to engage lost to follow-up patients with phenylketonuria in the United States: Best practice recommendations. *Mol Genet Metab Rep* 2020;23:100571.
6. Teruya KI, Remor E, Schwartz IVD. Development of an inventory to assess perceived barriers related to PKU treatment. *J Patient Rep Outcomes* 2020;4(1):29.
7. Walter JH, White FJ. Blood phenylalanine control in adolescents with phenylketonuria. *Int J Adolesc Med Health* 2004;16(1):41-5.
8. Jurecki ER, Cederbaum S, Kopesky J, et al. Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States. *Mol Genet Metab* 2017;120(3):190-97.
9. Suddaby JS, Sohaei D, Bell H, Tavares S, Lee GJ, Szybowska M, So J. Adult patient perspectives on phenylketonuria care: Highlighting the need for dedicated adult management and services. *Eur J Med Genet* 2020;63(4):103818.
10. Biasucci G, Brodosi L, Bettocchi I, et al. The management of transitional care of patients affected by phenylketonuria in Italy: Review and expert opinion. *Mol Genet Metab* 2022;136(2):94-100.
11. Sigg MA, Wilson C, Clague GE, Zhou H, Su C, Berguig GY. Pegvaliase treatment normalizes blood neurotransmitter metabolites in adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2024;143(3):108580.

FENİLKETONÜRİDE NÖROPSİKİYATRİK PROGNOZ VE YAŞAM KALİTESİ

Doç. Dr. Aynur Küçükçongar Yavaş

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, Ankara

Fenilketonüri (FKÜ) hastalığı, fenilalanin (FA) metabolizmasının etkilendiği doğuştan aminoasit metabolizması bozukluğudur. FKU'nun hikayesi, 1934 yılında Kuzey Norveç'te pediatrist olan *Asborn Folling* adlı bilim insanı ile başlamıştır. Mental geriliği olan iki kardeşi muayene ederken, annelerinin çocuklarının idrarlarındaki anormal kokudan bahsetmesi üzerine, idrarlarında inceleme yapmıştır. Keton cisimciklerini test etmek amacıyla yaptığı incelemede, idrarın 'ferrik klorid' ile maruziyet sonrası, beklenen mor rengin aksine yeşil renge olan dönüşümünü farkedip, bu rengin bir FA metaboliti olan fenilpürivik asite ait olduğunu keşfetmiştir. Bu keşif ile FA metabolizması bozukluğu, 'Fenilketonüri' adını almıştır. İlerleyen yıllarda, FA'nın beyne toksik etkilerinin olabileceği düşüncesinden yola çıkılarak, diyetle FA kısıtlandığında, beyni bu olumsuz etkilenimden kurtarılabilceği düşünülmüş ve doğal protein kaynaklarının azaltıldığı, ancak protein ihtiyacının 'FA içermeyen aminoasit karışımları' ile karşılandığı diyet şeklinin hastalığın tedavisi için uygulanabilecek önemli bir yöntem olduğu keşfedilmiştir. FKÜ'nün tarihsel yolculuğunda, bundan sonraki gelinen durak 'erken teşhis' ile hastalığın prognozunun ilişkisi olmuş ve FKÜ tanılı hastanın 17 günlük kardeşinde de idrarında benzer bulgular olması nedeniyle, FA-kısıtlı diyet sonrasında, her ne kadar tamamen sağlıklı kardeşine göre zeka katsayısı (IQ) daha düşük olsa da yine de gelişiminin çok iyi olduğu görülmüştür. Bu vaka ile de bu hastalığın klinik bulgular daha ortaya çıkmadan, hayatın erken döneminde taranması gerektiği düşünülerek yenidoğan tarama programına alınması için çalışmalar başlatılmıştır (Woolf LI, 2020). 1950 yılında, *Horst Bickel* düşük Phe içeren diyetin FKÜ hastalığını tedavi ettiğini göstermiş ve 1960 yılında *Robert Guthrie*, hiperfenilalaninemi (HFA-kanda FA yüksekliği) için kütle-tarama testini tanımlamıştır. Ülkemizde ise FKÜ hastalığı, *Prof. Dr. İmran Özalp*'ın önderliğinde, önce 1987 yılında 22 ilde ardından 1993 yılında Türkiye genelinde olmak üzere yenidoğan döneminde taranmaya başlanarak en nihayetinde 2007 yılında 'Ulusal Tarama Programı' kapsamına alınmıştır.

1. Hiperfenilalaninemi-Fenilketonüri

HFA, kan FA düzeyinin 2 mg/dl'nin üzerinde olması durumudur. Hastalığın sınıflandırılması, hastanın ilk tanı anındaki kanında ölçülen FA değerinin seviyesine göre yapılır. Kan FA düzeyinin 20 mg/dl'nin üzerinde olması 'Klasik FKÜ' olarak kabul edilirken, 2-20 mg/dl arasındaki düzeyler 'Hafif

HFA', ve 'Orta düzeyde HFA' olarak adlandırılabilir. Kan FA düzeyinin yükselmesinin temel sebebi FA metabolizmasının bozukluğudur. Bir esansiyel aminoasit olan FA, insan organizmasına dışarıdan alınan besinlerle girmektedir. Kandan beyne geçerken, tirozin, triptofan gibi geniş nötral aminoasitlerle aynı taşıyıcı proteini kullanarak yarışmalı inhibisyon mekanizmasıyla kan-beyin bariyerini aşar. Beyinde FA'nın metabolizması oldukça hayati işleve sahiptir, zira FA'dan fenilalanin hidroksilaz (PAH) enzimi ile tirozin oluşur. Tirozin ise beyin kimyasal çevresi için oldukça önemli olan dopamin, norepinefrin, serotonin gibi nörotransmitterlerin öncül molekülüdür. PAH geninin kodladığı PAH enziminin eksikliğinde ise, FA metabolizması bozulur, kanda FA yüksekliği olmakla birlikte, beyne geçen FA da artar ve FA'nın beyin için oldukça önemli olan nörotransmitter öncülü olan tirozine dönüşümü de sekteye uğrar. FA metabolizmasının gerçekleşmesi için bir kofaktöre; tetrahydrobiopterin (BH4), bir de koşeparona; DNAJC12, gereksinim duyulur. Gerek BH4 oluşumunu sağlayan enzimlerin eksikliği (fenilalanin karbinolamin 4 α dehidrataz (PCD), dihydrobiopterin redüktaz (DHPR), sepiapterin redüktaz (SR), 6-püroviltetrahydropterin sentaz (PTPS), guanozin trifosfat siklohidrolaz (GTPCH)), gerekse DNAJC12 eksikliğinde de kanda FA yükselebilir. Dolayısıyla, HFA tanısı ile başvuran bir hastada, etiyolojik değerlendirme yapılırken tüm bu klinik durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

2. Fenilalanin Yüksekliğinin Etkileri

FA, tirozin, triptofan, treonin, valin, izolözin, metionin, histidin aminoasitleri kan-beyin bariyerinden geçerken 'büyük nötral aminoasit taşıyıcısı' (LAT1) kullanılır. Aralarında yarışmalı inhibisyon vardır. Kanda FA konsantrasyonu daha yüksek olursa diğer aminoasitlere göre beyne daha fazla geçmiş olur. Bu da beyinde proteinin yeterince sentezlenememesine neden olur. Beyindeki FA'nın yüksek konsantrasyonda olması, glutamaterjik nörotransmiyonda azalmaya neden olur. Ayrıca yüksek FA pürivat kinaz enzim aktivitesini baskılayarak beyin enerji metabolizması olumsuz etkiler. Yine 3-OH- 3-metilglutaril-Coa redüktaz ve monoaminooksidaz-B aktivitesinde azalmaya yol açarak, beyinde kolesterol sentezini de azaltır. FA'nın beyinde doğrudan oksidatif stresi tetiklediği gösterilmiştir. Beyinde milimolar düzeyindeki FA'lar bile, Alzheimer hastalığındakine benzer şekilde amiloid benzeri fibril birikimine neden olabildiği post-mortem gösterilmiştir. Çeşitli hayvan çalışmalarında, tedavi edilmemiş FKÜ'lerin beyinlerinin daha küçük ve myelinizasyonun daha geri olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar nöron sayısı normal olsa da dendritik dallanma ve sinaptik bağlantılarda azalma olduğu tespit edilmiştir (Hoeksma M, 2009, Feksa LR, 2002, Shefer S, 2001, Dobrowolski SF, 2022, Adler-Abramovich L, 2012, Huttenlocher PR, 2000).

Tüm bu mekanizmalar doğrultusunda, esas olarak 'beyni' hedefleyen FKÜ'de klinik bulgular da daha çok sinir sistemi üzerinden ortaya çıkmaktadır. Hayatın en kritik zamanı olan erken postnatal dönemde yüksek seviyelerde FA maruziyeti myelin, akson ve dentritlerde toksik etkiye yol açmaktadır. FA;

oligodentrisit-spesifik adenozin trifosfat sülfürilazı inihibe ederek sülfatit oluşumunu azaltır, myelin yapısı bozulur ve dentritik dallanmalar ve sinaptik bağlantılar azalır. Myelinin yapısındaki değişim nedeniyle içeriğindeki su miktarının artmasına bağlı olarak, çoğunlukla beyaz cevher olmak üzere, posterior periventriküler bölgede anormal sinyal değişiklikleri görülür. Yüksek FA ile maruziyetin bir yıldan uzun olmamak şartıyla, FA'nın stabil bir şekilde düşük düzeyde olmasıyla, iki ay içinde beyindeki bu görüntüler geri dönüşümlü olabilmekte olup, eğer mevcut hasarın hastada klinik yansması varsa, bu durumun genelde kalıcı olduğu düşünülmektedir (Cleary MA, 1995). İlerleyici nöropsikiyatrik klinik bulgular arasında; epilepsi, tremor, ektrimite spastisitesi, hiperrefleksi, parkinsonizm benzeri yürüme ve hareket bozuklukları, davranış bozuklukları, otistik bulgular, hiperaktivite, dikkat eksikliği, amaçsız-stereotipik hareketler, agresyon, anksiyete, yabancılaşma hissetme duygusu, sosyal izolasyon, kendine güvensizlik, iletişim bozukluğu yer alır.

FA yüksekliğinin temel sorun olmasından ötürü, tedavide en önemli strateji kan FA düzeyinin düşürülmesidir. Bu amaçla FA düzeyini düşüren FA-kısıtlı diyet ve çeşitli ilaçlar günümüzde uygulanabilmektedir.

3. Fenilketonüride Nöropsikiyatrik Prognoz

Genelde üç grupta değerlendirilir; bilişsel fonksiyonlarda azalma veya entellektüel yetersizlik, nörolojik bulgular ve psikiyatrik bulgular.

3.1. Bilişsel Fonksiyonlarda Azalma / Entellektüel Yetersizlik ve Hiperfenilalaninemi

Bilişsel faaliyetler arasında; algı, hafıza, öğrenme, karar verme, dil yetenekleri, yürütücü işlev becerileri, cevap verebilme, akademik başarılar, dikkat, odaklanma, görsel-uzaysal yetenek, ince motor becerisi yer almaktadır. Zeka katsayısı (Intelligence Quotient -IQ-) tek başına üst kortikal işlevler için güvenilir bir belirteç olmamakla birlikte; dikkat, algı, bellek, dil, öğrenme, problem çözme, yürütücü işlevler gibi birçok bilişsel süreci kapsayan sistemin ürünüdür. Ayrıca uyum (adaptif) beceriler de bilişsel faaliyetleri değerlendirmek açısından önem arz etmektedir. Tüm bu becerileri ölçen çeşitli ölçekler vardır. 6 yaş altı için 'Denver Gelişim Testi', bebek ve çocuklarda 'Bayley Scale', daha büyük çocuklar için 'Standfort-Binet Intelligence Scale', 'Wechsler Intelligence Scale '(WISC-R (6-16 yaş), WAIS (erişkin) gibi ölçekler ve Uyum (Adaptif) beceriler için de 'Vineland adaptive behaviour scales (VABS)', 'Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)' gibi örnekler verilebilir.

HFA'da bilişsel faaliyetlerin olumsuz etkilendiğine dair çok sayıda çalışmaya rastlamak mümkündür. Çevresel faktörlerin dışlandığı bir kardeş çalışmasında, hayatın erken döneminde diyet başlanan 55 FKÜ hastaları ve sağlıklı kardeşleri, 6 ve 8 yaşlarında değerlendirildiği bir kardeş çalışmasında, FKÜ hastalarının IQ düzeyleri normal sınırlarda da olsa, sağlıklı kontrollere göre standart sapmanın yarısı

kadar düşük olduğu gösterilmiştir. Hastalardan 22 tanesi 6 yaşında diyeti bırakmıştır. Diyete devam eden 15 hastanın sekizinci yaş değeriendirilmesinde kardeşi ile IQ düzeyi yakınlaşmış olmakla birlikte, diyeti bırakan 22 hasta ile kardeşleri arasındaki IQ puanları farkının belirgin olarak arttığı tespit edilmiş (Koch R, 1984). Bir meta-analiz çalışmasında, bilişsel fonksiyonlarla kan FA düzeyi arasında ters korelasyon olduğu gösterilmiştir. Genel olarak bakıldığında, FA'nın her 100 µmol/L artışında, IQ düzeyinde yaklaşık 1,9-4,1 arasında değışen puan düşüklüğü olduğu belirtilmiştir (Waisbren SE, 2007). Tedaviye hayatın ilk günlerinde başlanmış olsa bile; major bilişsel ve nörolojik defisit olmasa da, okul çağında iken; öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği, erken demans gibi bulguları olan vakalar bildirilmiştir (Arnold GL, 2004).

3.2. Nörolojik Bulgular ve Hiperfenilalaninemi

FA yüksekliğinin seviyesine göre hastalarda, kuadripleji, kas güçsüzlüğü, yürüme bozukluğu, görme bozukluğu, yaygın epilepsi gibi nörolojik bulgular görülebilmekte ve erken dönemde tedaviye başlanmadığında da çoğunlukla geri dönüşümsüz olmaktadır. Hayatın erken döneminde tedaviye başlanıp zamanla diyet uyumu azalan hastalarda da, HFA tanısı nörolojik bulgular ortaya çıktıktan sonra tanı konulan hastalarda da, en sık rastlanan bulgunun birinci motor nöron tutulumuna bağlı olduğu belirtilmekte olup, beyin görüntülemesinde demyelinizasyon bulgularına sıklıkla rastlanmaktadır. Bulguların, diyet tedavisi ile kısmen veya tamamen gerilediğinin gösterilmesi ile, ne zaman ve hangi yaşta olursa olsun kan FA düzeyinin güvenli aralıklarda olmasının önemi ortaya konulmuştur (Allen RJ, 1990). Vaka serileri, randomize kontrollü çalışmalar, kesitsel çalışmaların kapsamlı bir şekilde değerlendirildiği literatür taraması çalışmasında, 18 yaş üzeri FKÜ hastalarının nörolojik bulgularının yaygınlığı ve ciddiyeti değerlendirilmiştir. Erken tanı ve tedaviye rağmen, tedavinin erişkin dönemde devam edilmemesi nedeniyle, ciddiyeti, başlangıç zamanı hastaya göre değışmekle birlikte; ataksi, tremor, epilepsi, artmış derin tendon refleksleri, spastik paraparezi, görme bozuklukları gibi bulguların görüldüğü belirtilmiştir. Bunlar arasında üst ekstremitelerde tremor, kas tonusu ve derin tendon reflekslerinde değışiklikler en sık görülen bulgular arasında yer almıştır. Bazı vakalarda nörolojik belirti ve semptomlar tedavinin kesilmesinin ardından yıllar içinde (genellikle de 20'li yaşlardan sonra) yavaş yavaş gelişebilirken, bazı vakalarda nörolojik bozukluklar, özellikle tremor olmak üzere, tedavi durdurulduktan sonra akut olarak da ortaya çıkabilmiştir. Dahil edilen çalışmalarda, kan FA ile nörolojik bulguların ciddiyeti arasında tutarlı bir ilişki tanımlanamamış olup ayrıca nörolojik bulgular ile beyin görüntüleme bulguları arasında da tutarlı ilişkinin olmayabileceği, bunun da kan-beyin bariyerinin kişisel olarak FA geçirgenliğindeki değışikliklerle ilgili olabileceği belirtilmiştir. Her ne kadar oluşan nörolojik hasar geri-dönüşümsüz bir süreç olarak kabul edilse de bazı vakalarda tedaviye tekrar başlandığında, bazı nörolojik bulguların geri dönüşümlü olabileceği de 'monoaminerjik sistemin restorasyonu ve remyelinizasyon ve nöronların plastisitesi gibi mekanizmalar ışığında gösterilmiştir (Merkel M, 2023).

3.3. Psikiyatrik Bulgular ve Hiperfenilalaninemi

HFA'da psikiyatrik bulgular arasında, otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, anksiyete, depresyon, irritabilite, sosyal izolasyon, benlik saygısında azalma, agarofobi gibi belirtiler yer almaktadır. Hastalar çoğunlukla, endişeli, utangaç, sinirli, öfke nöbetlerine eğilimli, asosyal, katotonik, çeşitli fobi sahibi olma gibi kişilik özelliklerine sahiptir.

Hastaların nöropsikiyatrik durumlarını değerlendiren, gerek ebeveynlere uygulanan 'gelişim çağında ortaya çıkabilecek duygusal ve davranışsal sorunları ölçen', gerekse çocuk ve ergenlere uygulanan 'ruh haline ilişkin bilgi edinmeyi amaçlayan kendi kendine denetim ölçeği' gibi çeşitli envanterler vardır. HFA hastalarında da bu envanterlerin uygulandığı yine çok sayıda yapılmış çalışma vardır. Yaşları 8-18 arası değişen, kognitif fonksiyonları normal olup, belirgin diyet tedavisi yapmasını gerektirmeyecek yükseklikte FA düzeyi olan 23 HFA hastalarının bahsedilen envanterle değerlendirildiği bir çalışmada, tamamen sağlıklı kontrol grubuna göre, HFA hastalarında sinirli ruh hali, düzene aykırı davranış şekli, dikkat eksikliği, anksiyete ve depresyon bulgularının anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir (Risoleo MC, 2022).

16 yaşından büyük FKÜ hastalarını içeren vaka sunumlarını ve gözlemsel çalışmaları ele alan bir meta-analizde; hastalar, erken tedavi edilmeye başlananlar (hayatın ilk 90 günü), geç tedavi edilenler (90. günden sonra), hiç tedavi edilmeyenler olarak sınıflandırılmış ve bilişsel ve nöropsikiyatrik komplikasyonlar değerlendirilmiştir. Bilişsel, nörolojik, psikiyatrik fonksiyonların iyilik hali ile kan FA düzeyi arasında negative yönde ilişki olduğu gösterilmiştir. Geç tedavi edilen ve hiç tedavi uygulanmamış erişkin hastaların 24 hafta FA-kısıtlı diyet sonrası değerlendirilmelerinde, davranışlarında olumlu yönde değişiklik olmuş, hastaların %76'sının ebeveynlerinden agresyonlarında azalma olduğuna dair olumlu dönüşler alınmıştır. Genel popülasyona göre kıyaslandığında, hayatın erken döneminde tedaviye başlanmış bile olsa FKÜ'lü hastalarda, nöropsikiyatrik bulguların daha fazla olabileceği gösterilmiştir. Çalışma bulguları düşük kan FA düzeyinin yaşam boyu sürdürülmesini desteklese de, özellikle geç tedavi edilen kohortlarda çalışma tasarımı ve örneklem büyüklüğündeki sınırlamalar nedeniyle kanıta dayalı kılavuzlar oluşturmada yetersizliğe dikkat çekilmiş (Bilder DA, 2016).

Genel olarak fenilketonüride nöropsikiyatrik prognoz ile ilgili yapılan çalışmalarda, hiç tedavi edilmeyen veya tedaviye geç başlananlarda, çoğunlukla geri dönüşümsüz olan ağır nöropsikiyatrik bulgular olduğu, tedaviye erken dönemde başlanıp ancak istikrarlı bir şekilde ileriki yıllarda devam edilmediğinde, çoğunlukla geri dönüşümlü olmakla birlikte 20'li yaşlardan sonra nöropsikiyatrik bulguların görüldüğü, erken dönemde tedaviye başlanıp tedavi devamlılığının sağlandığı hastalarda, normal sağlıklı popülasyona yakın nörobilişsel fonksiyonların olduğu gösterilmiştir.

HFA ve FKÜ hastaları için, güvenli FA düzeyinin her ne kadar 2-6 mg/dl arasında olması gerektiği bilinse de, son zamanlarda bazı çalışmalarda üst sınırın 4 mg/dl olarak değişmesi önerilmektedir (Evinç SG,

2018). Özetle; hayatın olabilecek en erken döneminde hastaların teşhis ve tedavi edilmesi ve tedavinin hayat boyu sürmesi, erken dönemde tedaviye başlansa bile FKÜ'lü hastaların anksiyete, depresyon, dikkat eksikliğine eğilimi olduğundan rutin takiplerinde, klinik, nutrisyonel ve biokimyasal değerlendirilmelerinin yanısıra, nörofizyolojik değerlendirilmelerinin de yapılması gereklidir.

4. Hiperfenilalaninemi/Feniketonürde Yaşam Kalitesi

Genel olarak öngörülebileceği üzere, HFA/FKÜ gibi kronik hastalıklarda yaşam kalitesi normal sağlıklı popülasyonlara göre düşüktür. Bunu ifade etmek üzere pek çok çalışma vardır. Bu çalışmalarda, hastalığın psikolojik, fiziksel ve sosyal etkileri değerlendirilir ve ölçüm için, hastalığa özel olarak hazırlanmış anket formları kullanılır.

Çalışmalar, HFA/FKÜ'de yaşam kalitesini etkileyen bazı faktörler olduğunu göstermiştir. Bunlar arasında, tedaviye erken dönemde başlananlarda ve tedavi devamlılığı sağlananlarda prognoz çok daha iyi olmakla birlikte tedavide en çok tercih edilen FA-kısıtlı diyetin (doğal proteinlerin kısıtlandığı, tat tolerabilitesi düşük sentetik proteinin takviye edildiği diyet) getirdiği sorunlar, hastalığa bağlı klinik bulgular, hasta ve ebeveynlerin sosyokültürel ve ekonomik parametrelere bağlı olarak hastalık ve tedaviye uyum sorunları, özellikle erişkin ve adölesan çağda hastalığın yönetiminin oldukça zor olması, yer almaktadır.

FKÜ'de yaşam kalitesinin değerlendirildiği 26 çalışmayı içeren bir makalede 1804 hastanın, sosyal işlevsellik, psikolojik iyilik ve fiziksel sağlık parametreleri göz önünde bulundurulmuş; yaşam kalitesinin çocuklarda erişkinlere göre, erkeklerde ise kadınlara göre daha iyi olduğu (kadın-erkek arası duygusal ve fiziksel farklılıklar?) gösterilmiştir. Bunun dışında, adölesanlarda diyet uyumunun azalmasının en sık sebebinin protein karışımlarının tadı olduğu, erişkinlerde en sık şikayet edilen semptomun 'yorgunluk' ve 'konsantrasyon güçlüğü' olduğu, en çok duyulan endişe sebebinin kan FA düzeyindeki yükseklik ihtimali olduğu, diyetine tam uyulmadığında çoğunlukla suçluluk hissi duyulduğu, klasik FKÜ'lü adölesanların, orta-hafif HFA'lara göre diyet uyumunun daha zor olduğu, erişkinlerde kan FA düzeyi ile uyku, ağrı ve gerginlik arasında ters korelasyon olduğu, hastaların kan tirozin düzeyleri ile iyilik halleri arasında doğru korelasyon olduğu, geç tanı alanlarda iyilik halinin daha düşük olduğu, kan FA düzeyi ile yaşam kalitesi arasında ters korelasyon olduğu ve son olarak diyet dışı tedavilerin uygulanabildiği hastaların (ör: BH4) yaşam kalitesinin daha iyi olduğu da gösterilmiştir (Jahangiri Z, 2024). Erken dönemde tedaviye başlanan ve genel olarak tedaviye uyumları açısından 'iyi', 'çok iyi' ve 'mükemmel' olarak sınıflandırılan 124 erişkin FKU hastasının yer aldığı bir yaşam kalitesi-anket çalışmasında; hastaların diyetle devam etmediklerinde ve gebelik döneminde endişelerinin arttığı ve diyetle uymadıkları dönemlerde suçluluk hissine kapıldıkları gösterilmiştir (Maissen-Abgottspon S, 2023).

Yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik olarak, tadı daha iyi tolere edilebilir, içime hazır protein karışımları üretilmesi, diyet dışı tedavi alternatiflerinin geliştirilmesi (fizyomimik formülasyonlar, sepiapterin, enzim tedavisi, gen tedavisi) ve bölgesel sağlık politikası tarafından desteklenmesi, okullarda ve iş sahalarında hastalığa özel diyet menülerinin yer alması, toplumun bu tarz kronik hastalıklar açısından bilgilendirilmesi gibi adımlar atılması gerekmektedir. Hastaların sık aralıklarla hastane ziyaretleri yapması gerektiğinden, bu durumun sürdürülebilirliği açısından ev ziyaretlerinin daha fazla pratik hayata geçirilmesiyle, kontrollerinin aksamasının önüne geçilebilir (Bulut FD, 2023).

Sonuç olarak, FA düzeyi 2 mg/dl'nin üzerinde olduğunda HFA tanısı koyularak takibe alınması, tedavi endikasyonu için FA'nın alt sınırı 6 mg/dl olması, ancak daha güvenli aralıkta kalabilmek için en azından hayatın ilk 2 yılında tedavi için FA değerinin alt sınırı 4 mg/dl olması, bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi için belli aralıklarla özel testlerin yapılması, hastaların erken dönemde teşhis edilmesi, düzenli takiplerinin yapılması, tedavilerinin hastanın ihtiyacına göre en elverişli şekilde bireyselleştirilmesi önerilmektedir (Coşkun T, 2022).

Kaynaklar:

1. Adler-Abramovich L, Vaks L, Carny O, et al. Phenylalanine assembly into toxic fibrils suggests amyloid etiology in phenylketonuria. *Nat Chem Biol* 2012;8(8):701-6.
2. Allen RJ. Neurological deterioration in young adults with phenylketonuria. *Lancet* 1990;13;336(8720):949.
3. Arnold GL, Vladutiu CJ, Orlowski CC, Blakely EM, DeLuca J. Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2004;27(2):137-43.
4. Bilder DA, Noel JK, Baker ER, et al. Systematic review and meta-analysis of neuropsychiatric symptoms and executive functioning in adults with phenylketonuria. *Dev Neuropsychol* 2016;41(4):245-60.
5. Bulut FD, Kor D, Kılavuz S, et al. Actions speak louder than words: Home visits and its effect on dietary adherence in patients with phenylketonuria. *J Paediatr Child Health* 2023;59(11):1238-43.
6. Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, White F, Tyler K, Jenkins JP. Magnetic resonance imaging in phenylketonuria: reversal of cerebral white matter change. *J Pediatr* 1995;127(2):251-55.
7. Coşkun T, Çoker M, Mungan NÖ, Özel HG, Sivri HS. Recommendations on phenylketonuria in Turkey. *Turk J Pediatr* 2022;64(3):413-34.
8. Dobrowolski SF, Phua YL, Vockley J, Goetzman E, Blair HC. Phenylketonuria oxidative stress and energy dysregulation: Emerging pathophysiological elements provide interventional opportunity. *Mol Genet Metab* 2022;136(2):111-17.
9. Evinç SG, Pektaş E, Foto-Özdemir D, et al. Cognitive and behavioral impairment in mild hyperphenylalaninemia. *Turk J Pediatr* 2018;60(6):617-24.
10. Feksa LR, Cornelio AR, Rech VC, et al. Alanine prevents the reduction of pyruvate kinase activity in brain cortex of rats subjected to chemically induced hyperphenylalaninemia. *Neurochem Res* 2002;27(9):947-52.

11. Hoeksma M, Reijngoud DJ, Pruim J, de Valk HW, Paans AM, van Spronsen FJ. Phenylketonuria: High plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Mol Genet Metab* 2009;96(4):177-82.
12. Huttenlocher PR. The neuropathology of phenylketonuria: human and animal studies. *Eur J Pediatr* 2000;159 Suppl 2:S102-6.
13. Jahangiri Z, Rostampour N, Hovsepian S, Chegini R, Hashemipour M. Quality of life in patients with phenylketonuria: A systematic review. *Adv Biomed Res* 2024;26;13:15.
14. Koch R, Azen C, Friedman EG, Williamson ML. Paired comparisons between early treated PKU children and their matched sibling controls on intelligence and school achievement test results at eight years of age. *J Inherit Metab Dis* 1984;7(2):86-90.
15. Maissen-Abgottspon S, Muri R, Hochuli M, et al. Health-related quality of life in a European sample of adults with early-treated classical PKU. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):300.
16. Merkel M, Berg D, Brüggemann N, et al. Characterisation and differential diagnosis of neurological complications in adults with phenylketonuria: literature review and expert opinion. *J Neurol* 2023;270(8):3675-87.
17. Risoleo MC, Siciliano M, Vetri L, et al. Psychopathological risk assessment in children with hyperphenylalaninemia. *Children (Basel)* 2022;31;9(11):1679.
18. Shefer S, Tint GS, Jean-Guillaume D, Daikhin E, Kendler A, Nguyen LB, Yudkoff M, Dyer CA. Is there a relationship between 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase activity and forebrain pathology in the PKU mouse? *J Neurosci Res* 2001;61(5):549-63.
19. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, Levy H. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 2007;92(1-2):63-70.
20. Woolf LI, Adams J. The early history of PKU. *Int J Neonatal Screen* 2020;29;6(3):59.

GEBELİK VE EMZİRME DÖNEMİNDE FENİLKETONÜRİLİ HASTA İZLEMİ

Doç. Dr. Berrak Bilginer Gürbüz

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, Ankara

Giriş

Fenilketonüri (FKÜ), fenilalanin hidroksilaz enzimidaki yetersizlik nedeniyle fenilalanin (FA) metabolizmasının bozulması sonucu ortaya çıkan otozomal resesif bir metabolik hastalıktır (OMIM #261600). FKÜ, tüm dünyada farklı prevalans oranları gösterebilir, akraba evliliklerinin yaygın olduğu ülkelerde daha sık görülebilmektedir. Ülkemizdeki sıklığı 1/3600-1/4000 arasında bildirilmektedir. FKÜ tedavi edilmediği takdirde ilerleyici zekâ geriliği, davranış bozuklukları ve motor gerilik gibi nörolojik bulgulara neden olabilmektedir (van Wegberg AMJ, 2017). FKÜ tanısı ve tedavi imkanlarının gelişmediği dönemlerde, FKÜ'lü kadınların çocuk sahibi olmaları nadirdir. Ancak, yenidoğan tarama programları ve erken tedavi ile birlikte gebe kalma oranı artmış ve maternal fenilketonüri sendromu gibi komplikasyonlar gün yüzüne çıkmıştır (Resta R, 2009; Burgard P, 2022). Bu bölümde, gebelik ve emzirme dönemlerinde FKÜ'lü hastaların izlemi, tedavi protokolleri ve olası komplikasyonlar ele alınmıştır.

Maternal Fenilketonüri Sendromu

Maternal FKÜ sendromu, annenin yüksek serum FA düzeyleri nedeniyle fetüsü etkileyen ciddi bir durumdur. 1956'da Charles Dent, FKÜ hastası, zihinsel engeli olan bir kadının üç çocuğunda FKÜ olmamasına rağmen ağır zihinsel yetersizlik olduğunu bildirmiş ve fetusta beyin hasarına anedeki kan FA düzeyinin yüksek olmasının neden olabileceğini belirtmiştir. FA'nin teratojenik etkileri sonucunda mikrosefali, intrauterin büyümeme geriliği (IUBG), konjenital kalp hastalıkları ve zihinsel yetersizlikler gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (Levy HL, 1994; Koch R, 2000) (Tablo-1). Ayrıca, gebelik sırasında spontan abortus riski de artmıştır. FA'nin fetüsteki nöral krest hücre migrasyonunu bozarak mikrosefali, dismorfik yüz bulguları ve konjenital malformasyonlara yol açtığı bilinmektedir. 1968 yılında maternal FKÜ'nün fetal etkileri tanımlanmış ve diyetle tedavi ile bu komplikasyonların önlenebileceği öne sürülmüştür (Allan JD, 1968). O tarihten bu yana, maternal FKÜ'nün yönetimi konusunda çok sayıda çalışma yapılmış ve prenatal dönemde metabolik kontrolün önemi vurgulanmıştır (Platt LD, 2000). Widaman ve ark. tarafından, özellikle gebelik süresince anne adayının ortalama kan FA değerinin 400 µmol/l'yi aştığı durumlarda, her 60 µmol/l'lik artışın bebeğin IQ'sunda 4,7 puanlık bir düşüşe yol açtığını gösterilmiştir. Maternal FKÜ'de; sağlıklı popülasyondaki yenidoğanlara göre baş çevresine ek olarak

doğum boyu ve vücut ağırlığının %40 oranında daha düşük saptandığı bildirilmiştir. Bu duruma, kan-beyin bariyerindeki mekanizmaya benzer şekilde, anneden fetusa geçen yüksek FA'nin diğer large nötral aminoasitlerin (LNAA) geçişini engelleyerek büyüme süreci için gerekli protein sentezini azalttığı öne sürülmüştür. Maternal plazma metiyonin ve folat düşüklüğü, embriyonal organ gelişimini etkileyen DNA hipometilasyonuna katkıda bulunabilir (Cooney CA, 2001; Yano S, 2014). Ayrıca, FKÜ'lü gebelerde FA aşırı kısıtlanması sonucu (anne serum FA düzeyi <2mg/dl) doğal protein alımının yetersizliğine bağlı olarakta büyüme geriliği gelişebileceği düşünülmektedir (Gökalp S, 2021).

FKÜ için yenidoğan taramasının uygulanmadığı/yakın zamanda başlatıldığı bölgelerde, bu bulguları olan bebeklerin annelerinde FA bakılmalıdır (Yıldız Y, 2019). Gebelik öncesinde ve sürecinde sıkı biyokimyasal takip ve metabolik kontrol, komplikasyonların önlenmesinde çok önemlidir. Gebelik boyunca serum FA düzeylerinin 120-360 µmol/L arasında tutulması bu riskleri azaltmada kritik bir öneme sahiptir.

Tablo 1. Maternal fenilketonüri bulguları

Dismorfik yüz bulguları (%50)	Mikrosefali, yarık damak, uzun filtrum, geniş burun kökü/antevert yerleşimli burun delikleri, hipoplazik/anormal kulak heliksi, epikantus, pitozis, kolobom, hipertelorizm
Konjenital kalp hastalıkları (%12-17)	Aort koarktasyonu (%20), Fallot tetralojisi (%17), Patent duktus arteriozis (%14), Ventriküler septal defekt (%11), Mitral/aortik darlık
Diğer bulgular	Gelişimsel gecikme, özofagial/anal atrezi, anal fistül, ekstremit malformasyonları (Sindaktili, geniş aralıklı ayak parmakları), anensefali, renal agenezi, Potter Sendromu, hipospadias, hidrosel

Gebelikte FKÜ Tedavisi

Gebelik Öncesi Danışmanlık ve Diyet Tedavisi

FKÜ'lü hastalar, ilerleyen yaşlarda çeşitli nedenlerle metabolizma merkezlerindeki takip ve tedavilerini bırakabilmektedir. Bu nedenle, özellikle kadın hastaların ve ailelerinin maternal fenilketonüri hakkında bilgilendirilmeleri ve plansız gebeliklerin engellenmesi önemlidir (Rohde C, 2024). Literatürde, fenilketonüri bir kadının, gebe kaldıktan 5 hafta sonra fenilalanin içeriği düşük bir diyetle başlamasına rağmen kalp defekti ve mikrosefalisi olan bir bebek doğurduğu rapor edilmiş ve diyet kontrolünün gebelik öncesi sağlanması gerektiği vurgulanmıştır (Smith I, 1979). FA yüksekliğinin, fetüse konsepsiyon ile birlikte teratojenik olduğu öngörüldüğünden, etkin diyet tedavisine gebelikten önce başlanmasının koruyacağı olacağı düşünülmektedir. Gebelik öncesinde haftada bir kan FA düzeyi bakılmalıdır. Bu

dönemde kan fenilalanin seviyeleri 120-360 µmol/L arasında tutulmalıdır. Fenilalanin düzeyi 360 µmol/L'den düşük olan kadınlarda gebelik öncesi veya gebelik sırasında FA düşürücü tedavi gerekli değildir. Ancak prekonsepsiyonel hedef FA düzeyi sağlandıktan ne kadar süre sonra gebeliğin başlaması gerektiği halen net değildir. Gebelikten en az iki hafta önce hedef düzeye ulaşıldıktan sonra gebelik planlanabilir. Gebelik öncesi ve gebelik başlangıcında, tam kan sayımı, folik asit, B12 vitamini, plazma homosistein ve/veya metilmalonik asit, ferritin ve kan amino asit düzeyleri değerlendirilmelidir (van Wegberg AMJ, 2017).

Gebelikte Metabolik Kontrol

Konsepsiyon sonrası başlanan FA'dan kısıtlı diyet tedavisinde serum FA düzeyinin düşürülmesinde ciddi zorluklar yaşandığı bilinmektedir. Ancak yine de yenidoğanda iyi sonuçlar elde edilebileceği gösterilmiştir. Takip sıklığı, FKÜ hastası gebenin kan FA düzeyine göre değişmekle birlikte, gebelik boyunca kan FA seviyelerinin haftada iki kez izlenmesi ve gerekirse diyet düzenlemeleri yapılması önerilir (van Wegberg AMJ, 2017). Yıldız ve ark.'larının 32 FKÜ hastası kadının 71 gebeliği üzerinde yaptığı çalışmada, tedavi edilen hamileliklerde sonuçları iyileştirmek için ilk trimesterde daha sık FA ölçümünün daha yararlı olacağı bildirilmiştir. Fetüsdeki FA seviyelerinin anne plazmasındaki seviyelerden 1.5 ila 2 kat daha yüksek olduğu düşünülmektedir. FKÜ'lü gebelikte FA kontrolü ne kadar erken elde edilirse sonuçlar o kadar iyidir (Giovannini M, 2007). Anne FA düzeyleri 120-360 µmol/L arasında olduğunda ve gebelik süresince korunabildiğinde en iyi sonucun alındığı bilinmektedir (Koch R, 2000; Platt RD, 2000). FKÜ hastası gebe kadının fenilalanin toleransı hastalığın derecesine, gebeliğinin haftasına, annenin enerji alımına ve kilo artışına, ayrıca fetüste fenilketonüri olup olmamasına göre değişkenlik gösterebilir (Acosta P, 2001; Gökalp S, 2021). Özellikle fetusun hızlı büyüdüğü 2. ve 3. trimesterde ve gebe kadın kilo aldıkça FA toleransının artması beklenmektedir. FA düzeyi hedeflenen aralıktan yüksek olan gebelerde, düzey istenen aralığa düşüncüye kadar boşaltma diyeti uygulanabilir. FA yüksekliği devam ederse üç günlük besin tüketim kayıtları incelenmeli ve günlük alınan protein ve enerji miktarı tekrar gözden geçirilmelidir. Gebelikteki bulantılar sırasında kalori ve takviye alımını sürdürmek önemlidir. Bu nedenle katabolizmayı önlemek için erken antiemetik kullanımı önerilebilir. Gebelik döneminde protein ve enerji ihtiyacı tıbbi formüllerle karşılanabilir. Fenilalaninin aşırı kısıtlandığı durumlarda IUBG riski artar. Bu nedenle FA konsantrasyonları ≤ 120 µmol/L ise diyetle alınan FA alımının gecikmeden artırılması (günde 50-100 mg) önemlidir (Teissier R, 2012). Gebelik öncesi ağırlığın yeterli olması ve gebelikteki vücut ağırlığının yakından izlenmesi önemlidir. Maternal kilo alımının az olması ile fetal mikrosefali ilişkili bulunduğundan mikrosefaliyi azaltmak için normal gebelik kilo alımı sağlanmalıdır.

Gebeliğin erken dönemlerinde yeterli protein ve vitamin alımı, konjenital kalp hastalığının önlenmesinde koruyucu bir etkiye sahip olabilir. İlk trimesterde bulantı ve kusma nedeniyle yeterli protein

alamayan kadınlarda, yeterli protein alanlara göre metabolik kontrolün daha kötü olduğu ve konjenital kalp bozukluğu gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Matalon KM, 2003). Gebelikte fetüse ve ağırlık artışına bağlı olarak protein sentezi ve buna bağlı olarak protein gereksinimi artar ve her trimesterde ihtiyaca göre değişir. Klasik FKÜ'lü gebelerde tıbbi formüla ile protein gereksiniminin yaklaşık %80'ini karşılanmaktadır. Protein, tıbbi formüla olarak sağlandığında doğal proteinden daha hızlı oksitlenir. Bu nedenle protein miktarı normalden %20 daha fazladır. Özel formula kullanan hastalarda, günlük alınması gereken tirozin (6-7,6 g/gün) miktarı sağlandığı için ek tirozin desteği rutin olarak önerilmemektedir. Ancak özel formülaları tüketmeyen hastalar yakından izlenmelidir (Ahring KK, 2010). Normal gebeliklerde önerildiği gibi folik asit desteği verilmelidir. Ayrıca, dokosaheksaenoik asit eksikliği de görülebildiği için günlük 200 mg alınması önerilmektedir (Giovannini M, 2007).

Sapropterin dihidroklorürün hamile kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli ve kontrollü çalışma mevcut olmamasına rağmen (C kategorisi), maternal kan FA düzeyinin yüksek kalmasının teratojenitesi tartışmasız olduğundan, sapropterin, sadece diyet tedavisiyle önerilen kan FA aralıklarına ulaşamayan FKÜ'lü gebe kadınlarda bir tedavi seçeneği olarak düşünölmelidir (Grange DK, 2014). LNAA, Pegvalias ve glikomakropeptit içeren ürünlerin gebelikte kullanımlarının güvenli olduğuna dair kanıt olmadığından gebelikte kullanımı önerilmemektedir. Bier ve ark.larının yaptığı retrospektif bir çalışma, Pegvalias'nin anne ya da çocuk üzerinde zararlı etkilere neden olmadan, gebelik sırasında güvenli maternal kan FA düzeylerini korumada etkili olduğunu göstermiştir. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. FA düzeyi yüksek olan ve plansız gebe kalan hastanın, FA alımı 24 saat içinde kısıtlanmalı ve en fazla bir hafta içerisinde hedef FA düzeyi sağlanmalıdır. Gebeliğin 12. haftasını geçmiş ve serum FA düzeyi 10 mg/dl üstünde olduğunda ağır etkilenme olasılığı çok yüksektir.

Psikososyal Etkiler ve Multidisipliner Yaklaşım

Gebelik ve anne-bebek ilişkisinin gelişimi genellikle kadınlar için mutlu bir deneyimdir. Ancak FKÜ hastası olan kadınlar için bu dönem, FKÜ'nün fetüs gelişimi üzerinde zararlı etkilere sahip olması nedeniyle endişe verici olabilir. Özellikle gebelikte metabolik kontrol gerekliliği, anne adaylarında zihinsel yorgunluk ve sosyal izolasyona yol açabilir (Harris C, 2025). Bazı çalışmalarda, gebelik sırasında yaşanan kaygının doğum öncesi bağlanmayı olumsuz etkileyebileceğini öne sürölmektedir. 2017'de Roberts ve ark. ve 2018'de Ford ve ark. tarafından FKÜ'nün gebeliğin duygusal etkisini retrospektif olarak inceleyen iki çalışmada gebelik ve sabah bulantılarıyla ilişkili metabolik kontrolü sağlama ve sürdürme kaygıları ortaya çıkarılmıştır. Ayrıca, Ford çalışmasında, metabolik kontrol kaygısının, doğmamış çocuğa zarar verme korkusu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle, FKÜ'lü hastaları destekleyen multidisipliner ekip kurulması ve psikolojik danışmanlık hizmetlerinin sağlanması büyük önem taşımaktadır. Bu ekibi, metabolizma uzmanları, diyetisyenler, psikologlar ve sosyal hizmet uzmanları oluşturmalıdır. Gebelikte bu

durumu kontrol altına almak, hem annenin hem de bebeğin sağlığı açısından büyük önem taşır ve gelişmekte olan anne-bebek ilişkisi için önemlidir (Harris C, 2025).

Fetal teratojenik etkilenmenin (mikrosefali, büyüme geriliği ve konjenital bozukluklar) ultrasonografik yakın takibi (özellikle 8-22. haftalarda) yapılmalıdır. Ayrıca FKÜ hastası annelerden doğan bebeklerin doğum sonrası serum FA düzeyine bakılmalı, maternal FKU sendromu açısından değerlendirilmeli ve ilerleyen dönemlerde psikometrik değerlendirme yapılmalıdır.

Emzirme Döneminde FKÜ

Emzirme, FKÜ'li bebeklerin beslenmesinde hem fizyolojik hem de psikososyal faydalar sağlamaktadır. Maternal fenilketonüriden etkilenmiş ya da etkilenmemiş yenidoğanlarda, anne sütünün sakıncalı olmadığı düşünülmektedir. Maternal fenilketonürlü annenin fenilketonüri hastalığı olan bebeğine anne sütü verilmesi ile ilgili net bir bilgi yoktur, ancak fenilketonüri hastalığı olan tüm bebeklerde olduğu gibi emzirme öncesi fenilalanin içermeyen destek verilerek anne sütü alımı sağlanması önerilebilir (Rink B, 2020, Maillot F, 2008). Sapropterin ve metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği net olarak bilinmemektedir. Kılavuzlar, sapropterin takviyesinin BH4'e yanıt veren emziren kadınlarda kontrendike olmadığını belirtmektedir. Ancak, sapropterin'in anne sütüne geçişı ve uzun dönem etkileri konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, maternal fenilketonüri önlenabilir zihinsel yetersizlik nedenlerinden biridir. Maternal FKÜ sendromunun önlenmesi, doğurganlık çağındaki FKÜ'lü kadınların profesyonel bakımındaki en önemli hedeflerden biri olmalıdır. FKÜ ile çalışan kliniklere 'Psikolojik Danışmanlık ve Eğitim'i sağlanması, hamile kadınlar için "Bağlanma Farkındalığı" olan hizmetlerin geliştirilmesi ve toplum içindeki desteklerinin güçlendirilmesi önemli adımlar olacaktır.

Kaynaklar:

1. Acosta P, Yannicelli S. (2001). Nutrition Protocols updated for the US. 4th ed. Columbus: A. Laboratories.
2. Ahring KK. Large neutral amino acids in daily practice. J Inherit Metab Dis 2010;33 Suppl 3: S187-90. doi: 10.1007/s10545-010-9069-7.
3. Allan, J.D, Brown, JK. (1968). Maternal phenylketonuria and foetal brain damage: an attempt at prevention by dietary control. K. S. Holt & V. D. Coffey (Ed.). Some Recent Advances in Inborn Errors of Metabolism. (s.14-36). Edinburgh: E & S Livingstone.
4. Bier C, Dickey K, Bibb B, et al. Outcomes in 14 live births resulting from Pegvaliase-treated pregnancies in PKU-affected females. Mol Genet Metab 2024;141(3):108152. doi: 10.1016/j.yimgme.
5. Burgard, P. et al. (2022). Maternal Phenylketonuria. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, Cazorla AG (eds). Inherited Metabolic Diseases (7th ed, pp. 346-347). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-63123-2>.

6. Cooney CA, Dave AA, Wolff GL. Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variation and DNA methylation of offspring. *J Nutr* 2002;132(8 Suppl):2393S-2400S. doi: 10.1093/jn/132.8.2393S.
7. Ford S, O'Driscoll M, MacDonald A. Living with phenylketonuria: Lessons from the PKU community. *Mol Genet Metab Rep* 2018;17:57-63. doi: 10.1016/j.ymgmr.2018.10.002.
8. Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Fiori L, Riva E. Phenylketonuria: dietary and therapeutic challenges. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(2):145-52. doi: 10.1007/s10545-007-0552-8.
9. Gökalp S, Okur İ, (2021). Maternal Fenilketonüri ve Beslenme Tedavisi. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Beslenme Tedavisi (pp.202-208), Orient Yayınları.
10. Grange DK, Hillman RE, Burton BK, Yano S, Vockley J, Fong CT, Hunt J, Mahoney JJ, Cohen-Pfeffer JL; Phenylketonuria Demographics Outcomes and Safety (PKUDOS) registry; Maternal Phenylketonuria Observational Program (PKU MOMS) sub-registry. Sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: an interim report of the PKU MOMS sub-registry. *Mol Genet Metab* 2014;112(1):9-16. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.02.016.
11. Harris C, Larkin M, Walker AM, Johnson G. The experience of phenylketonuria in pregnancy and the developing maternal-infant relationship: A qualitative study. *Qual Health Res* 2025;35(1):88-101. doi: 10.1177/10497323241266750.
12. Koch R, Hanley W, Levy H, et al. Maternal phenylketonuria: An international study. *Mol Genet Metab* 2000;71:233-239. doi: 10.1006/mgme.2000.3038.
13. Levy HL, Waisbren SE, Lobbregt D, et al. Maternal mild hyperphenylalaninaemia: an international survey of offspring outcome. *Lancet* 1994;344(8937):1589-94.
14. Maillot F, Lilburn M, Baudin J, Morley DW, Lee PJ. Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. *Am J Clin Nutr* 2008;88(3):700-05.
15. Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics* 2003;112:1534-36.
16. Platt LD, Koch R, Hanley WB, et al. The international study of pregnancy outcome in women with maternal phenylketonuria: report of a 12-year study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(2):326-333.
17. Resta R. Generation n + 1: Projected numbers of babies born to women with PKU compared to babies with PKU in the United States in 2009. *Am J Med Genet A* 2012;158A:1118-23. doi: 10.1002/ajmg.a.35312.
18. Rink B, Dukhovny S, Timofeev J. Management of women with phenylalanine hydroxylase deficiency (phenylketonuria): ACOG Committee Opinion, Number 802. *Obstet Gynecol* 2020;135:167-70.
19. Roberts RM, Muller T, Sweeney A, Bratkovic D, Gannoni A, Morante B. Relationships between childhood experiences and adulthood outcomes in women with PKU: A qualitative analysis. *JIMD Rep* 2017;32:41-49. doi: 10.1007/8904_2016_567.
20. Rohde C, Thiele AG, Tomm A, et al. The prevention of maternal phenylketonuria (PKU) syndrome: The development and evaluation of a specific training program. *Nutrients* 2024;16(23):4111. doi: 10.3390/nu16234111.

21. Smith I, Erdohazi M, Macartney FJ, et al. Fetal damage despite low-phenylalanine diet after conception in a phenylketonuric woman. *Lancet* 1979;1(8106):17-9. doi: 10.1016/s0140-6736(79)90456-2.
22. Teissier R, Nowak E, Assoun M, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(6):993-99.
23. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):162. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2.
24. Widaman KF, Azen C. Relation of prenatal phenylalanine exposure to infant and childhood cognitive outcomes: results from the International Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 2):1537-43.
25. Yano S, Moseley K, Bottiglieri T, Arning E, Azen C. Maternal Phenylketonuria International Collaborative Study revisited: evaluation of maternal nutritional risk factors besides phenylalanine for fetal congenital heart defects. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(1):39-42. doi: 10.1007/s10545-013-9627-x.
26. Yıldız Y, Sivri HS. Maternal phenylketonuria in Turkey: outcomes of 71 pregnancies and issues in management. *Eur J Pediatr* 2019;178(7):1005-1011. doi: 10.1007/s00431-019-03387-8.

BİYOTİNİDAZ EKSİKLİĞİNDE TARAMADAN GENETİK ÇALIŞMAYA TANI SÜRECİ

Prof. Dr. Çiğdem Seher KASAPKARA

**Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı,
Ankara**

Biyotin, suda çözünen B grubu bir vitamindir. Sinonimleri; Vitamin H, Vitamin B7, Koenzim R'dir. Biyotin; hayvan karaciğeri, soya fasulyesi, baklagiller, mantar, yer fıstığı, fındık, taze süt, karnabahar ve yumurta sarısında bulunur. Adaptif immun sistem fonksiyonların düzenlenmesinde, ATP üretimi, hücre proliferasyonu, büyüme, oksidatif hasardan korunma gibi metabolik hemoastazda rol alır (Canda E, 2018 ve Canda E, 2020).

Biyotinin Görevleri:

- 4 Farklı karboksilaz enziminin kofaktörüdür (3-metilkrotonil-KoA karboksilaz, Propiyonil-KoA karboksilaz, Piruvat karboksilaz, Asetil-KoA karboksilaz).
- İnaktif apokarboksilaz enzimlerine biotin kovalent yolla bağlanarak, holokarboksilaz sentetaz enzimi (HCS) tarafından katalizlenen reaksiyonla aktif holokarboksilaz enzimleri oluşur.
- Biyotinidaz enzimi (BE) biyositinden ve kısa biyotinin peptidlerden biotin üretiminde görevlidir.
- BE ve HCS enzim eksikliği; Biyotin bağımlı multipl karboksilaz enzim eksikliğine (MCD) neden olur.

Biyotinidaz Eksikliği (BE):

İlk defa Wolf ve ark. tarafından 1982 yılında tanımlanmıştır. Klasik form ve geç başlangıçlı form olarak sınıflandırılır (Wolf B, 2000 ve Wolf B, 2005).

- **Klasik Form** tedavi edilmediğinde nöbet, hipotoni, solunum problemleri, döküntü, alopesi, işitme kaybı, optik atrofi ve bilişsel gecikme gibi bulgularla başvurur.
- **Geç Başlangıçlı Form** ise genellikle multiple skleroz, transvers miyelit, miyastenia gravis ve Leigh sendromu benzeri klinik tablolar ile başvurabilirler.
- Steroid tedavisine yanıt vermeyen durumlarda akla mutlaka BE gelmelidir.

Biyotinidaz enzimi; monomerik, 70-80 kDa glikoprotein yapıdadır. Serum, plazma, lökosit içi, fibroblast ve karaciğer dokusunda ölçülebilir. Örnek alındıktan sonra 1 saat içinde santrifüj edilmelidir.

EDTA-plazma örneğinin 4-6 saat içinde çalışılması önerilir. Hemen çalışılmıyacaksa -20°C veya -70°C' de 2 ay saklanabilmektedir. Tercihen -70°C de muhafaza edilmelidir. Normal bireylerde serum biyotinidaz aktivitesi 4.4-10 nmoL/min/mL (U/L) arasındadır ve ortalama değeri 7.1±1.2 nmoL/min/mL'dir. Yüzde olarak enzim aktivitesi mutlaka belirtilmelidir. Enzim aktivitesi ortalama normal aktivitenin <% 10'u ise tam eksiklik, % 10-30'u ise kısmi eksiklik olarak sınıflandırılır (Strovel ET, 2018).

Biyotinidaz enzimi; Florometrik ve kolorimetrik yöntemlerle ölçülebilmektedir. En sık kullanılan yöntem substrat olarak biyotininil-p-aminobenzoik asit (B-PABA) kullanımına dayanan **kolorimetrik** yöntemdir. Ortamda biotinidaz enzimi bulunması halinde, B-PABA yıkılır ve serbest biyotin ile PABA oluşur. PABA ortamda renk değişikliği yapar. Ülkemizde çoğu laboratuvarıda biyotinidaz enzimi ölçümü için kolorimetrik yöntem kullanılmaktadır. Sensitivitesi düşüktür (Strovel ET, 2018). Florometrik yöntemde ise substrat olarak biyotininil-6-aminokinolin (B-6AQ) kullanır. **Florometrik** yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğü, kolorimetrik yöntemden daha yüksek olmasına rağmen maliyetinin daha yüksek olması sebebi ile kolorimetrik yöntem daha sık kullanılmaktadır (Strovel ET, 2018).

Çoğu klinik immunassay yöntemleri hormonlar gibi küçük moleküllerin ölçümü için biyotin teknolojilerini kullanırlar. Bu nedenle biotin tedavisi alan hastaların kan örneklerindeki yüksek biyotin konsantrasyonuna bağlı olarak serbest T3, serbest T4 ve TSH gibi hormon düzeylerinde yalancı yükseklik ve düşüklükler görülebilir. Bu nedenle biyotin tedavisi kullanan biyotinidaz enzim eksikliği ya da Biyotin-Tiamin Yanıtlı Bazal Gangliyon Hastalığı gibi kalıtsal metabolik hastalığa sahip çocukların hormon düzeylerine bakıldığında yanlış düşük ya da yüksek sonuçlar ile karşılaşılacağı unutulmamalıdır (Öncül Ü, 2022).

Laboratuvar Bulguları

Biyotinidaz eksikliğinde laboratuvar bulguları arasında; kan gazında **laktik asidoz**, idrar ve kan **ketonu pozitifliği**, plazma **amonyak düzeyinde artış**, serum **biyotinidaz aktivitesinde düşüklük**, tandem mass analizinde **C5OH (3-hidroksi-izovalerilkarnitin)** ve **C3 (propionil karnitin) artışı**, idrar organik asit analizinde **laktik asit, 3-hidroksiizovalerik asit, 3-metilcrotonilglisin, 3-OH-propionik asit ve metilsitrat artışı** yer almaktadır (Wolf B, 2023).

Genetik

Hastalık otozomal resesif olarak kalıtılır. *BTD* genindeki patojenik varyantlar hastalığa neden olmaktadır. *BTD* geni 3. kromozomun kısa koluna (3p25.1) lokalizedir. 4 Ekzon (79bp, 265 bp, 150 bp ve 1502 bp) ve 3 intron içeren bir gendir. 23 kb, 1629 Baz çifti uzunluğundadır. Dünyada total insidansı 1/61,067, tam eksiklik insidansı 1:137,401 ve kısmi eksiklik insidansı 1:109,921'dir. İnsidansı yüksek

lkeler arasında Türkiye ve Saudi Arabistan sayılabilir. Türkiye’de sıklığı 1/7116 ‘dır. Literatürde 300 civarında patojenik varyant HGMD’de tanımlanmıştır (Wolf B, 2023).

Klinik Bulgular

- **Nörolojik bulgular:** Nöbet, distoni, hipotoni, ataksi, işitme kaybı, miyopati, periferik nöropati, nöromiyelitis optika, spastik paralizi, tetraparezi, spastik paraparezi, multipl skleroz benzeri klinik tablolar ve nörogelişimsel problemler (gelişme geriliği, OSB, ğrenme güçlüğü vb) gibi nörolojik bulgular görülebilir. Radyolojik olarak nörogörüntüleme ile T2 ağırlıklı kesitlerde beyaz cevherde simetrik hiperintensite (lökoensefalopati), ventriküllerde genişleme, serebral atrofi, serebellar atrofi, subdural higroma, miyelinizasyonda gecikme ve bazal gangliyonlarda kalsifikasyonlar görülebilir. Nörogörüntüleme bulgularında tedavi ile kısmi düzelme görülebilmektedir (Tokatlı A, 1997 ve Bilge N, 2020).
- **Cilt bulguları:** Saç dökülmesi, alopesi, tırnak kırılması, deride döküntü, ciltte kuruluk, perianal eritem, palmoplantar hiperkeratoz, kabuklu ve eritemli plak lezyonları görülebilir. Biyotin tedavisi ile cilt bulgularında iyileşme görülmesi beklenir.
- **Göz bulguları:** Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu, horizontal nistagmus, dipleji, optik atrofi, görme kaybı, keratit, konjunktivit ve perinrit gibi bulgulara rastlanabilir.
- **Diğer bulgular:** Sensorinöral işitme kaybı, oral ülser, glossit, **solunum** sistemi problemleri (ksrk, dispne, takipne, stridor rekürren solunum yolu enfeksiyonları) ve **sindirim** sistemi problemleri görülebilir (Demirtürk Z, 2016). **İmmun** sistem (selüler ve humoral immunit) ilişkili problemler de görülebilir (Kiykim E, 2015). Tedavisiz kalan tam eksiklik olgularında %76 oranında sensorinöral işitme kaybı görülebilmektedir. Tedavi ile işitme kaybında düzelme beklenmezken, stabil kalması sağlanabilmektedir (Karaca M, 2015; Sivri HS, 2007 ve Genę GA, 2007).
- Kısmi eksiklik tanısı ile izlenen olgularda, enfeksiyon gibi stres yaratan durumlarda klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir.

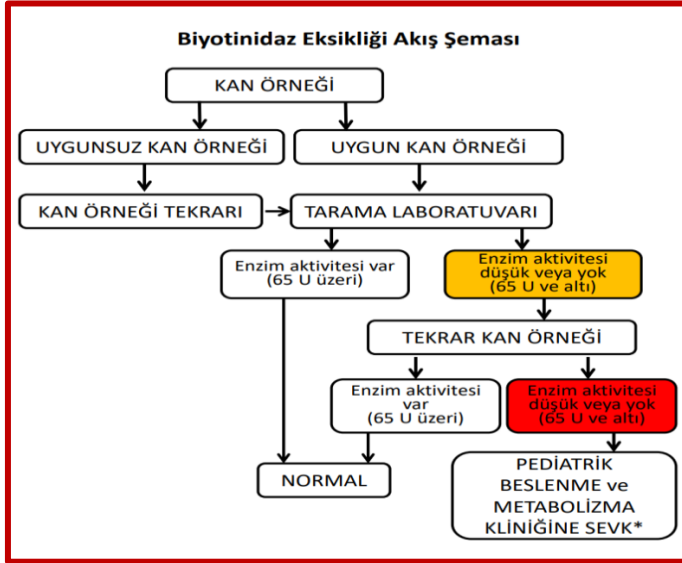
Yenidoğan Tarama Programı

- 1984 yılında Virginia USA’de pilot program olarak başlamıştır.
- 2002 yılında Almanya’da başlamıştır.
- 2015 yılında Avrupa’da 11 ülkede yaygınlaşmıştır.
- Ülkemizde 2008 yılından itibaren başlamıştır (Tezel B, 2014).

Ülkemizde Yenidoğan Tarama Programı

Yenidoğan tarama programında, filtre kağıtları üzerine alınan kurutulmuş kan örnekleri semikantitatif florometrik yöntem ile değerlendirilmektedir. Kuru ortamda saklanmalıdır, nem ya da ıslaklık enzim aktivitesinin yanlış düşük ölçülmesine neden olmaktadır. Enzim aktivitesi >65 U ise normal kabul edilmekte, 65 U ve altında ise; tekrar kan örneği alınmakta ve düşük bulunması durumunda, bebekler Çocuk Metabolizma kliniklerine yönlendirilmektedir (Şekil 1).

Albumin düzeyi normalin üzerinde olduğunda, valproik asit tedavisi kullanımında, hipertrigliseridemi durumunda, prematüre bebeklerde ve yenidoğan sarılığı durumunda yanlış pozitif sonuçlar elde edilmektedir. Kan transfüzyonundan hemen sonra alınan örneklerde ve primer aromatik amid kullanımı (sulfanamidler) mor renk vereceğinden ortamda PABA olmasa da biyotinidaz enzim aktivitesi var gibi görünüp yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir. Çoğu klinik immunassay yöntemleri hormonlar gibi küçük moleküllerin ölçümü için biyotin teknolojilerini kullanırlar. Bu nedenle biyotin tedavisi alan hastaların kan örneklerindeki yüksek biyotin konsantrasyonuna bağlı olarak serbest T3, serbest T4 ve TSH düzeylerinin etkilenebileceği unutulmamalıdır. Biyotin düzeyi >10 ng/ml ise test sonuçlarını bozabilmektedir. Bu durumun bilinmesi, yanlış tanı ve tedaviler uygulanmaması açısından önemlidir (Wolf B, 2019).



Şekil 1: S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Biotinidaz Eksikliği Akış Şeması (<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tarama-programlari/ntp.html> adresinden alınmıştır).

Genotip-Fenotip ilişkisi

Kesin bir genotip-fenotip ilişkisi gösterilememiştir. Ülkemizde en sık görülen varyant c.1330G>C (p.D444H) olup, sıklıkla kısmi eksiklik ve cilt bulgular ile ilişkilendirilmiştir. Çukurova Bölgesinden

yapılan bir çalışmada; literatüre zıt şekilde bu varyant taşıyanlarda rezidüel enzim aktivitesi daha düşük bulunmuş ve epigenetik faktörler ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmuştur (Şeker Yılmaz B, 2018). İkinci en sık varyant c.470G>A (p.R157H) olup, sıklıkla işitme kaybı ile ilişkilidir. İşitme kaybının görüldüğü varyantların sıklıkla null varyantlar olduğu gösterilmiştir. Missens varyantlar sıklıkla daha yüksek enzim aktivitesi ile ilişkili iken, delesyonlar ve nonsens varyantlar genellikle tam eksiklik ile ilişkilendirilmiştir. Ülkemizde görülen üçüncü en sık varyant c.98_104delGCGGCTGinsTCC olup sıklıkla göz bulguları ile ilişkilendirilmiştir (Yılmaz B, 2024).

Özetle; biyotinidaz eksikliği tedavi edilebilir bir kalıtsal metabolik hastalıktır. Yenidoğan tarama programı ülkemizde 2008 yılından itibaren yapılmaktadır. Klinik bulguların iyi bilinmesi gerekir (tarama reddi, tedavi uyumsuzluğu veya 2008 yılından önce doğan çocuklar ağır klinik bulgularla da başvurabilmektedir). Kesin bir genotip-fenotip ilişkisi olmasa da belli mutasyonların belli kliniklerle ya da tam veya kısmi eksiklik ile ilişkilendirildiği literatürden ve deneyimlerimizden anlaşılmaktadır. Tanısal yaklaşımda enzimatik ve genetik analiz birlikte değerlendirilmelidir (Oz O, 2021; Akgün A, 2021 ve Kasapkara ÇS, 2015). İndeks olgu tespit edildiğinde mutlaka aile bireyleri taranmalıdır. Tedavi ömür boyu sürdürülmelidir (Tankeu AT, 2023).

Kaynaklar:

1. Akgun A, Sen A, Onal H. Clinical, biochemical and genotypical characteristics in biotinidase deficiency. J Pediatr Endocrinol Metab 2021;34(11):1425-33.
2. Bilge N, Yevgi R. Biotinidase deficiency in differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorder. Mult Scler Relat Disord 2020;44:102280.
3. Canda E, Yazici H, Er E, et al. Single center experience of biotinidase deficiency: 259 patients and six novel mutations. J Pediatr Endocrinol Metab 2018;31(8):917-26.
4. Canda E, Kalkan Uçar S, Çoker M. Biotinidase deficiency: Prevalence, impact and management strategies. Pediatric Health Med Ther 2020;11:127-33.
5. Demirtürk Z, Şentürk E, Köse A, Özcan PE, Telci L. A case of biotinidase deficiency in an adult with respiratory failure in the intensive care unit. Balkan Med J 2016;33(5):563-65.
6. Genc GA, Sivri-Kalkanoğlu HS, Dursun A, et al. Audiologic findings in children with biotinidase deficiency in Turkey. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2007;71(2):333-39.
7. Karaca M, Özgül RK, Ünal Ö, et al. Detection of biotinidase gene mutations in Turkish patients ascertained by newborn and family screening. Eur J Pediatr 2015;174(8):1077-84.
8. Kasapkara ÇS, Akar M, Özbek MN, et al. Mutations in *BTD* gene causing biotinidase deficiency: a regional report. J Pediatr Endocrinol Metab 2015;28(3-4):421-24.
9. Kiykim E, Kiykim A, Cansever MS, Zeybek CA. Biotinidase deficiency mimicking primary immune deficiencies. BMJ Case Rep 2015;2015:bcr2014209275.

10. Oz O, Karaca M, Atas N, Gonel A, Ercan M. *BTD* gene mutations in biotinidase deficiency: Genotype-phenotype correlation. *J Coll Physicians Surg Pak* 2021;31(7):780-85.
11. Öncül Ü, Eminoğlu FT, Köse E, Doğan Ö, Özsu E, Aycan Z. Serum biotin interference: A troublemaker in hormone immunoassays. *Clin Biochem* 2022;99:97-102.
12. Seker Yılmaz B, Mungan NO, Kor D, et al. Twenty-seven mutations with three novel pathogenic variants causing biotinidase deficiency: a report of 203 patients from the southeastern part of Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018;31(3):339-43.
13. Sivri HS, Genç GA, Tokatli A, et al. Hearing loss in biotinidase deficiency: genotype-phenotype correlation. *J Pediatr* 2007;150(4):439-42.
14. Strovel ET, Cowan TM, Scott AI, Wolf B. ERRATUM: Laboratory diagnosis of biotinidase deficiency, 2017 update: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2018;20(2):282.
15. Tankeu AT, Van Winckel G, Elmers J, et al. Biotinidase deficiency: What have we learned in forty years? *Mol Genet Metab* 2023;138(4):107560.
16. Tezel B, Dilli D, Bolat H, et al. The development and organization of newborn screening programs in Turkey. *J Clin Lab Anal* 2014;28(1):63-69.
17. Tokatli A, Coşkun T, Ozalp I. Biotinidase deficiency with neurological features resembling multiple sclerosis. *J Inherit Metab Dis* 1997;20(5):707-18.
18. Wolf B. Biotinidase: its role in biotinidase deficiency and biotin metabolism. *J Nutr Biochem* 2005;16(7):441-45.
19. Wolf B. Biotinidase Deficiency. 2000 Mar 24 [updated 2023 May 25]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
20. Wolf B. High doses of biotin can interfere with immunoassays that use biotin-strept(avidin) technologies: Implications for individuals with biotin-responsive inherited metabolic disorders. *Mol Genet Metab* 2019; 127(4):321-24.
21. Yılmaz B, Ceylan AC, Gündüz M, et al. Evaluation of clinical, laboratory, and molecular genetic features of patients with biotinidase deficiency. *Eur J Pediatr* 2024;183(3):1341-51.
22. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tarama-programlari/ntp.html>.

BİYOTİNİDAZ EKSİKLİĞİNDE TAKİP PARAMETERLERİ VE TEDAVİYİ SONLANDIRMA

Doç. Dr. Ebru Canda

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İzmir

Biyotin Tedavisi

Biyotin suda eriyen bir vitamindir. Beyaz, kristalize formda ve kokusuzdur. İdrar ve feçes ile atılmaktadır. Ratlarda intravenöz enjeksiyon sonrası %75 oranında idrar ile atılır. Az miktarda biyotin karaciğerde biyotin sülfoksite ve bisnornbiyotine dönüşür. Katabolik olaylar gebelik, sigara içimi ve antikonvülzan kullanımı ile artar (Zempleni J, 2009). Biyotin oral alım sonrası dakikalar içerisinde emilir. Yarı ömrü 2-5 saat ile 12-18 saat arasında değişmektedir. Doz aşımı ve toksisite bildirilmemektedir. Günlük 200 mg üzerinde dozlar da tolere edilebilir (Wolf B, 2001 ve Wolf B, 2022).

Biyotinin birçok farklı formu mevcut olmasına rağmen, en sık kullanılan formu tablet ve kapsüldür. Günlük önerilen kullanım dozu 5-20 mg/gündür. Kapsül ve tablet formda biyotin kristalin kendi miktarı çok azdır, ilacın çoğunluğu katkı maddeleridir. Bu nedenle ilaç alımında tüm tabletin içildiğine emin olunmalıdır. İnfantlarda ilaç süt veya formula mama içerisinde verilebilir. Ek gıda geçiş sonrası meyve püresi içinde verilebilir (Wolf B, 2022). Biyotin tedavisinin bilinen yan etkisi yoktur. Deneysel çalışmalarda karaciğer dokusunda yüksek oranlara ulaştığı gösterilmektedir ancak birikim yoktur, emilim sonrası normal düzeye iner. Biyotin tedavisinin santral sinir sistemi üzerine hızlı etkisi doku spesifik yanıt ile ilişkilendirilmektedir (Wolf B, 2010; Tankeu AT, 2023).

Yenidoğan tarama ile başvuran hastalara sonuç kesinleşmeden tedavi başlanmalıdır. Semptom varlığında da ampirik tedaviye kesin tanı konulmadan başlanması gereklidir. Semptomatik hastalarda biyotin 5-20 mg/gün olmak üzere en sık olarak 10 mg/gün dozda başlanmaktadır (Tankeu AT, 2023). Biyotin ile tedavi edilen hastaların %89.2'sinin klinik olarak düzelme ve stabilizasyon gösterdiği bildirilmektedir. Tedavi sonrası kraniyal görüntüleme bulgularında da düzelme olduğu bildirilmektedir. En sık görülen ataksi, kas güçsüzlüğü gibi semptomlar da tedavi ile düzelebilmekte ancak işitme kaybı optik atrofi ve zihinsel yetersizlik bulgularında genel olarak düzelme beklenmemektedir (Tankeu AT, 2023). Nadiren optik nöropatide düzelme bildirilmektedir (Yılmaz S, 2017; Kellom ER, 2021). Biyotinidaz eksikliği hastalarında tedavi sonrası nöbetler genellikle saatler ve günler içinde, cilt bulguları ise haftalar içinde düzelir (Wolf B, 2010). Semptomatik hastalar geriye dönüşümsüz gelişim geriliği ve işitme kaybı ile

görme kaybı açısından risk altındadır. Asemptomatik tanı alan ve tedavi edilen tam biyotinidaz eksikliği olguları bu riskler beklenmemektedir (Weber B, 2004).

Toplam 87 biyotinidaz eksikliği hastasının değerlendirildiği bir çalışmada kısmi biyotinidaz eksikliği olan hastalarda yaşla birlikte enzim aktivitesinde artış bildirilmiş ve hastaların 5 yaşında enzim düzeylerinin tekrar kontrolü önerilmiştir. Bu çalışmada %20 hastada doz değişikliği yapılmıştır (Forny P, 2022). Geç başlangıçlı biyotinidaz eksikliği ani görme kaybı, ilerleyici optik nöropati, periferik nöropati ve spastik parezi saptanan bulgulardır (Ramaekers VT, 1992; Kalkanoglu H.S, 2004; Wolf B, 2015; Yılmaz S, 2017; Kellom ER, 2021). Tedavi sonrası semptomlarda düzelme saptandığı gibi irreversible nörolojik bulgular da görülebilir (Yılmaz S, 2017; Ferreira P, 2017). Nöromiyelitis optika (NMOD) geç başlangıçlı biyotinidaz eksikliğinde saptanan önemli bir bulgudur. Steroide yanıt alınabilir bu duruma dikkat edilmelidir, yanıtıcı olabilir. Biotin tedavisi başlanması geciktirilmemelidir. Steroide zayıf yanıt, yüksek BOS laktik asit düzeyi ve BOS antikör negatifliği uyarıcı olmalıdır. Görme kaybında düzelme ve stabilizasyon görülebilir. Literatürde geç başlangıçlı biyotinidaz eksikliği hastalarında 300 mg/gün (kısa dönem) yüksek doz kullanım bildirilmektedir (Abdi F, 2024).

Biyotinidaz eksikliği p.D444H homozigot mutasyona sahip hastalarda enzim aktivitesi kısmi, tam ya da normal saptanabilir. Literatürde bu ümutasyona sahip hastalar için farklı görüşler mevcuttur. Enzim aktivitesi düşük olan hastalara tedavi verilmelidir. Enzim aktivitesinin güvenilir ve doğru ölçümü yapılabilmesi büyük önem taşımaktadır. Literatürde p.D444H homozigot varyanta sahip 5 hastada dikkat eksikliği hiperaktivite ve bir hasta gelişim geriliği bildirilmiştir (Canda E, 2018).

Biyotinidaz Eksikliği Hastalarının Takibi

Kısmi ve tam biyotinidaz eksikliği hastaları ömür boyu tedavi edilmeli ve izlem altında olmalıdır. Büyüme gelişim her kontrolde değerlendirilmeli, cilt bulguları ve yeni gelişebilecek bulgular açısından nörolojik değerlendirme dikkatle yapılmalıdır. Oftalmolojik değerlendirme ve işitme testi tam eksiklikte yılda bir kısmi eksiklikte 2 yılda bir önerilmektedir (Wolf B, 2023). Biotin tedavisi ömür boyu devam etmelidir. Tedavi dozu kilo ve yaştan bağımsızdır. Verilen biyotin dozunun yeterli olup olmadığı klinik bulgular ile takip edilmelidir. Takip sürecinde etkin tedavi izlemi için bir biyobelirteç yoktur. İzlemde idrar organik analizi kullanılabilir, ancak semptomatik hastalarda da normal olabileceği unutulmamalıdır (Wolf B 2023; Canda E, 2020). Tedavi altında semptom varlığında, biyotin tedavisine uyumsuzluğu saptayabilmek için idrar organik asit analizi önerilir (Wolf B, 2023). Detaylı takip ve değerlendirme Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmektedir.

Tablo 1. Yenidoğan taraması ile saptanan asemptomatik hasta (Wolf B, 2023)

Sistem	Değerlendirme
Büyümenin değerlendirilmesi	Antropometrik ölçümler
Santral sinir sistemi değerlendirilmesi	Nörolojik değerlendirme Hipotoni, nöbet varlığı (Kranial görüntüleme ve EEG)
Odyolojik değerlendirilme	İşitme testi*

*Yenidoğan tarama testi dâhil değildir

Tablo 2. Semptomatik olarak tanı alan hasta (Wolf B, 2023)

Sistem	Değerlendirme
Büyümenin değerlendirilmesi	Antropometrik ölçümler
Gastrointestinal sistem değerlendirilmesi	Nutrisyonel durum tespiti, beslenme aspirasyon riski-gerekirse nazogastrik beslenme önerisi
Santral sinir sistemi değerlendirilmesi	Nörolojik muayene, gerekirse EEG
Göz değerlendirilmesi	Optik atrofi, skotom, konjunktivit açısından
Deri değerlendirilmesi	Tüm deri ve mukoza ayrıntılı muayenesi
Solunum sistemi değerlendirilmesi	Stridor, hiperventilasyon, apne açısından
Gelişimin değerlendirilmesi	Motor, dil gelişim, beslenme açılarından
Odyolojik değerlendirilme	İşitme testi
İmmünolojik değerlendirilme	İmmun disfonksiyon sık, ancak rutin immünolojik test genelde gerekli değil

Tablo 3. Biotinidaz eksikliği tanılı hastalarda izlem (Wolf B, 2023)

Değerlendirme	Sıklık
Fizik bakı	Tam eksiklikte yıllık, kısmi eksiklikte 2 yılda bir
Büyüme ölçütleri	Her vizitte
Nörolojik değerlendirme	Her vizitte (Nöbet, hareket bozukluğu, tonus değişikliği)
Gelişimin değerlendirmesi	Her vizitte
Deri	Her vizitte (Egzematöz döküntü, alopesi, kandida enfeksiyonu)
Göz	Tam eksiklikte yıllık, kısmi eksiklikte 2 yılda bir
İşitme	Tam eksiklikte yıllık, kısmi eksiklikte 2 yılda bir
İdrar organik asit	Semptom varlığında

Takip sırasında doz artış gerekliliği hastanın klinik bulgularına göre yapılabilir. Hastalık döneminde doz artış ihtiyacı bildirilmektedir (Wolf B, 2023; Şeker Yılmaz B, 2018), Tam biyotinidaz eksikliği olan hastalarda cilt bulguları nedeniyle ilaç dozunda artış ve kısmi biyotinidaz eksikliği olan hastalarda işitme kaybı gelişmesi nedeniyle doz artışı gerekliliği bildirilmektedir (Jay A.M, 2015). İzlemede aileye genetik danışmanlık ve sosyal destek verilmelidir.

Biyotinidaz eksikliği hastalarının cerrahi müdahale gereksinimi olması durumunda akut metabolik dekompanzasyon açısından dikkatli olunmalıdır. Uzun operasyon varlığında iki saat ara ile kan gazı kontrolü yapılabilir. Nöromuskuler bloke edici ajanlardan (NMB) uzak durulmalıdır. Süksinil kolin yüksek oranda hiperkalemi, malign hipertermi ve epileptiform aktivite riski taşır. Major cerrahide propofol opiyatlar kullanılabilir. Literatürde steroidal NMB kullanılabilir şeklinde öneriler yer almaktadır (Almasri E, 2016; Palabıyık O, 2016).

İzlemede biyotin ile interferans verdiği strep (avidin) teknolojisi kullanılan analizlerde yanlış laboratuvar sonuçlarına neden olunabileceği unutulmamalıdır. İnterferans gösteren biyotin düzeyi 10 ng/ml ile 200 ng/ml arasında değişkenlik göstermektedir. Hormonlar (fT3, fT4, TSH, tiroglobulin, FSH, LH, DHEA, progesteron, ACTH, kortizol, insulin, GH, c- peptid, PRL), kardiyak marker (Troponin, natriüretik peptid, nTproPNP), nütrisyonel belirteçler (25 OH D vitamin, B12, folat), HIV, viral hepatit, tümör marker (alfa fetoprotein, CEA, PSA, beta hCG) interferans gösterebilen analizlerdir (Wolf B, 2019).

Biyotinidaz Eksikliğinin Prognozu

Yenidoğan taraması ile tanı alan ve biyotin tedavisini düzenli kullanan hastalarda prognoz iyidir. Erken tedavi alan hastalarda biyotin tedavisi ile semptomlarda düzelme görülmekte, ancak geç tanı alan hastalarda gelişim geriliği görülmektedir. Optik atrofi ve işitme kaybı gelişti ise genel olarak kalıcı olmaktadır (Wolf B, 2023). Yenidoğan tarama programı ile tanı alıp tedavi edilen ve 4. dekadlarında olan hastalarda iyi sonuçlar olduğu bildirilmektedir (Wolf B, 2017). Erken ölüm görülen az sayıda olgu ağır metabolik dekompanzasyon ile bulgu veren hastalardır (Wolf B, 2023). Literatürde ani ölüm bildirilen olgu bulunmaktadır (Burton BK, 1987). Tedavi edilmeyen kısmi biyotinidaz eksikliği olguları stres ve enfeksiyon varlığında semptom geliştirebilmektedir. Enzim aktivitesi %1'nin altında olanlar semptom geliştirme açısından yüksek riskli olgulardır.

Weber ve ark. tam biyotinidaz eksikliği tanısı ile takipte olan hastaların uzun dönem izlem sonuçlarını paylaştıkları çalışmada enzim aktivitesi %1'nin altında olan 4 hastada kalıcı optik atrofi olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca asemptomatik olarak tanı alan hastalarda davranış problemleri, dikkat eksikliği ve sosyal problemler bildirilmektedir (Weber P, 2004). Biyotin tedavisi ömür boyu devam etmelidir. Tedaviyi kesen hastalarda cilt bulguları, ataksi ve hafif işitme kaybı bildirilmiştir (Jay AM, 2015).

Tedaviye uyumsuz hastalarda VEP ileti ve BAEP latans uzama ve $<2SD$ IQ düzeyleri bildirilmektedir (Möslinger D, 2003).

Sonuç

Biyotinidaz eksikliği tanılı hastalarda biyotin tedavisine ömür boyu devam edilmelidir. Yenidoğan tarama programı ile başvuran hastalara tedavi hemen başlanmalıdır. Tedavi genel olarak 5-20 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Semptom ve klinik kuşku varlığında tanı kesinleşmeden tedavi başlanmalıdır. Literatürde kesin öneri olmamakla birlikte akut akut enfeksiyon, cerrahi vb durum varlığında doz artışı yapılabilir. Tüm hastalara genetik danışmalık verilmelidir.

Kaynaklar:

1. Abdi F, Parvin S, Zare Hosseinabadi V, et al. Ophthalmic manifestations of biotinidase deficiency: report of a case and review of literature. *Ophthalmic Genet* 2024;45(2):120-25.
2. Almasri E, AlOssim R, Deshpande P. Anaesthesia management in a patient with a severe biotinidase deficiency for congenital scoliosis repair. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2016;32:147-49.
3. Burton BK, Roach ES, Wolf B, Weissbecker KA. Sudden death associated with biotinidase deficiency [letter]. *Pediatrics* 1987;79:482-83.
4. Canda E, Yazici H, Er E, et al. Single center experience of biotinidase deficiency: 259 patients and six novel mutations. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018;31(8):917-26.
5. Canda E, Kalkan Uçar S, Çoker M. Biotinidase deficiency: Prevalence, impact and management strategies. *Pediatric Health Med Ther* 2020;11:127-33.
6. Ferreira P, Chan A, Wolf B. Irreversibility of symptoms with biotin therapy in an adult with profound biotinidase deficiency. *JIMD Rep* 2017;36:117-20.
7. Forny P, Wicht A, Rüfenacht V, Cremonesi A, Häberle J. Recovery of enzyme activity in biotinidase deficient individuals during early childhood. *J Inherit Metab Dis* 2022;45(3):605-20.
8. Jay AM, Conway RL, Feldman GL, Nahhas F, Spencer L, Wolf B. Outcomes of individuals with profound and partial biotinidase deficiency ascertained by newborn screening in Michigan over 25 years. *Genet Med* 2015;17(3):205-09.
9. Kalkanoğlu HS, Dursun A, Tokatli A, Coşkun T, Karasimav D, Topaloğlu H. A boy with spastic paraparesis and dyspnea. *J Child Neurol* 2004;19(5):397-98.
10. Kellom ER, Wolf B, Rice GM, Stepien KE. Reversal of vision loss in a 49-year-old man with progressive optic atrophy due to profound biotinidase deficiency. *J Neuroophthalmol* 2021;41:e27-e30.
11. Möslinger D, Stöckler-Ipsiroglu S, Scheibenreiter S, et al. Clinical and neuropsychological outcome in 33 patients with biotinidase deficiency ascertained by nationwide newborn screening and family studies in Austria. *Eur J Pediatr* 2001;160(5):277-82.

12. Palabıyık O. Anaesthesia recommendations for patients suffering from biotinidase deficiency. Orphan anesthesia 2016n (<https://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/biotinidase-deficiency/976-biotinidase-deficiency-2/file.html>).
13. Ramaekers VT, Suormala TM, Brab M, Duran R, Heimann G, Baumgartner ER. A biotinidase Km variant causing late onset bilateral optic neuropathy. Arch Dis Child 1992;67:115-19.
14. Tankeu AT, Van Winckel G, Elmers J, et al. Biotinidase deficiency: What have we learned in forty years? Mol Genet Metab 2023;138(4):107560.
15. Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. Dev Med Child Neurol 2004;46(7):481-84.
16. Wolf B, Disorders of biotin metabolism, in: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D.Valle (Eds.), The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. McGraw-Hill, New York 2001, pp. 3935-62.
17. Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. Mol Genet Metab 2010;100(1):6-13.
18. Wolf B. Biotinidase deficiency should be considered in individuals exhibiting myelopathy with or without and vision loss. Mol Genet Metab 2015a;116:113-18.
19. Wolf B. High doses of biotin can interfere with immunoassays that use biotin-strept(avidin) technologies: Implications for individuals with biotin-responsive inherited metabolic disorders. Mol Genet Metab 2019;127(4):321-24.
20. Wolf B. Revisiting the administration of biotin to children with biotin-responsive disorders. Mol Genet Metab 2022;137(1-2):225-27.
21. Wolf B. Biotinidase Deficiency. 2000 Mar 24 [updated 2023 May 25]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
22. Yilmaz S, Serin M, Canda E, et al. A treatable cause of myelopathy and vision loss mimicking neuromyelitis optica spectrum disorder: late-onset biotinidase deficiency. Metab Brain Dis 2017;32(3):675-78.
23. Zempleni J, Wijeratne SS, Hassan YI. Biotin. Biofactors 2009;35(1):36-46.

FENİLKETONÜRİ VE BİYOTİNİDAZ EKSİKLİĞİ YÖNETİMİNDEKİ SORUNLAR, KARŞILANMAMIŞ İHTİYAÇLAR VE ÖNERİLER

Doç. Dr. Asburçe OLGAÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, T.C. Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Ankara

Uzm. Dr. Duhan HOPURCUOĞLU

Cengiz Gökçek Kan Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Gaziantep

Dr. Öğr. Üyesi Esra ER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü, İzmir

Doç. Dr. Hüseyin BİLGİN

Atatürk Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Balıkesir

Dr. Öğr. Üyesi Seda GÜNEŞ

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Şanlıurfa

Doç. Dr. Tanyel ZÜBARIÖĞLU

Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıklar Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Şahin ERDÖL

Bursa Uludağ Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıklar Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

Yenidoğan taramaları kapsamında fenilketonüri (FKÜ) ve biyotinidaz eksikliği tanı ve takibi sürecinde yaşanan sorunlar ve çözüm önerileri, çocuk metabolizma hekimleri tarafından yuvarlak masa toplantısında tartışılmıştır. Bu rapor, toplantıda ele alınan ana başlıklar ışığında sorunları ve olası çözüm yollarını derlemektedir.

Biyotinidaz Eksikliği: Sorunlar ve Çözüm Önerileri

Biyotinidaz eksikliğinin laboratuvar teşhisinde önemli sorunlar yaşanmaktadır. Enzim aktivitesini ölçen laboratuvarlar arasında ciddi farklılıklar gözlemlenmekte, aynı hastaya yapılan farklı testler tutarsız sonuçlar verebilmektedir. Bunun yanı sıra, birçok laboratuvarında enzim düzeylerinin yüzde enzim aktivitesi

olarak ifade edilmemesi, sonuçların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Hastaların takipten çıkarılabileceği enzim düzeyi eşiğinin net olarak belirlenmemesi, tedavi sürecinde kafa karışıklığına yol açmaktadır. Ayrıca, analitik süreçlerde yaşanan aksaklıklar sebebiyle bazı vakaların atlanması, klinik anlamda büyük bir risk oluşturmakta ve malpraktis davalarına zemin hazırlayabilmektedir. Bu konu çocuk metabolizma hekimleri tarafından tartışılmış ve aşağıda belirtilen çözüm önerileri getirilmiştir:

- Her merkezin çalıştığı laboratuvarın normal aralıklarını belirlemesi
- Laboratuvarların ölçüm yöntemlerini standart hale getirmesi
- Kamu ve özel laboratuvarlar arasında standardizasyon sağlanması için Çocuk Beslenme ve Metabolizma Derneği ile işbirliği yapılması
- Taramalardan sorumlu ilgili daire başkanlıkları ile iletişime geçilmesi
- Ulusal bir biyotinidaz eksikliği kılavuzu hazırlanması

Fenilketonüri: Karşılaşılan Sorunlar ve Çözüm Önerileri

Fenilketonüri tanı ve tedavi sürecinde de çeşitli zorluklarla karşılaşılmaktadır. Tedavisi ömür boyu düşük proteinli tıbbi beslenme tedavisi olan hastalığı takip eden birçok merkezde metabolik hastalıklar konusunda deneyimli diyetisyen bulunmaması önemli bir eksikliklerdir. Mevcut diyetisyenlerin de bu hastalıklar konusunda yeterince eğitilmiş olmaması, tedavi süreçlerinde sıkıntılar doğurmaktadır. Diyetisyen eğitiminin kimin tarafından verilmesi gerektiği konusunda da bir belirsizlik söz konusudur. Metabolizma hekimlerinin mi yoksa deneyimli diyetisyenlerin mi eğitim vermesi gerektiği netlik kazanmamıştır. Bunun yanı sıra, hasta takibi sürecinde doktorlar ve diyetisyenlerin yan yana çalışamaması, multidisipliner yaklaşımların uygulanmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca, merkezlerde bulunması gereken asgari diyetisyen sayısının belirlenmemiş olması, hizmetlerin standardizasyonunu engellemektedir. Bazı merkezlerde diyetisyenlerin rotasyon talebi bulunmakta ve bu durumun hasta yönetimi açısından olumlu mu yoksa olumsuz mu olduğu tartışılmaktadır. Bu konu çocuk metabolizma hekimleri tarafından tartışılmış ve aşağıda belirtilen çözüm önerileri getirilmiştir:

- Mecburi hizmet yükümlülüğü bulunan yerlerde metabolik hastalıkların birinci basamak testlerinin çalışılabileceği bir laboratuvar ve hastaların özel diyetlerinin düzenlenmesini üstlenebilecek yetkin bir diyetisyenin bulunması zorunluluğunun getirilmesi
- Diyetisyen eğitimlerinin güncellenmesi ve rotasyon sisteminin düzenlenmesi
- Çevirim içi sistemler aracılığıyla yeterli ekibi olmayan bölgelere diyetisyen desteğinin sağlanması
- Çocuk Beslenme ve Metabolizma Derneği ile Diyetisyenlik Dernekleri'nin birlikte sertifikasyon programları düzenlemesi
- Laboratuvar ve diyet eğitiminin Çocuk Metabolizma Hastalıkları yan dal eğitimi kapsamında zorunlu hale getirilmesi

- Ulusal bir FKÜ kılavuzu hazırlanması

Laboratuvar Hizmetleri ve Genel Sorunlar

Yenidoğan taramalarında laboratuvar hizmetleri ile ilgili çeşitli zorluklar yaşanmaktadır. Tarama programlarından gelen şüpheli hastaların, laboratuvar hizmeti yetersizliği nedeniyle dış laboratuvarlara sevk edilmesi ve bu sürecin tanı konulmasında ciddi gecikmelere neden olması önemli bir sorundur. Uzun tatil dönemlerinde laboratuvar hizmetlerinin yetersiz kalması da taramaların sürdürülebilirliğini olumsuz etkilemektedir. Doğu bölgelerinde laboratuvar hizmetlerinin eksikliği özellikle dikkat çekerken, kit alımıyla ilgili kurum yöneticileri tarafından çıkarılan engeller tanı sürecini geciktirmektedir. Bu konu çocuk metabolizma hekimleri tarafından tartışılmış ve aşağıda belirtilen çözüm önerileri getirilmiştir:

- Bazı bölgelerde ortak hizmet sağlayabilecek merkez laboratuvarlar kurularak destek sağlanması
- Her hastanenin tarama kapsamındaki hastalıkları izleyebilmesi için laboratuvar tetkiklerini sağlamanın zorunlu hale getirilmesi
- Acil durumlarda 7/24 laboratuvar hizmeti sağlanması
- Doğu bölgelerinde laboratuvar hizmetlerinin iyileştirilmesi ve kurum yöneticilerinin kit alımı konusundaki engellerinin aşılması için gerekli girişimlerin yapılması

Tarama Programına Dâhil Olan Paydaşların Eğitimi ve Bilinçlendirilmesi

Taramalar sırasında yapılan hatalı yönlendirmeler, hastaların tanı ve tedavi sürecinde gecikmelere yol açmaktadır. Erken teşhis edilebilecek vakaların, yanlış yönlendirme nedeniyle tedaviden geç faydalanması hem hastalar hem de sağlık sistemi açısından önemli bir kayıptır. Bu konuda getirilen çözüm önerileri aşağıda sıralanmıştır:

- İl sağlık müdürlüğü ve halk sağlığı ile görüşmeler yapılması
- Hekimlere yönelik eğitimlerin artırılması
- Belirli bölgelerde hastalıkların yoğunluğunun haritalanması
- Metabolizma ekiplerinin her ilde eğitim faaliyetleri düzenlemesi