

**Fenilketonüride Beslenme ve Yeni Tedavi Yaklaşımları***Nutrition and New Treatment Approaches in Phenylketonuria*

İzzet Ülker, Nevin Şanlıer

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Ankara

**ÖZ:**

Fenilketonüri (PKU), fenilalanin hidrosilaz (PAH) geninde mutasyon sebebiyle gelişen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Doğumdan sonra kan fenilalanin (FA) seviyesi normal aralıktayken, besin alımına başladıktan sonra bebeklerin kan FA seviyeleri yükselir. Hastalığa özgü tıbbi ve beslenme tedavisi yapılmadığında mental gerilik (IQ<50), deri-saç pigmentasyon bozuklukları, büyüme geriliği, mikrosefali, epilepsi, davranış bozuklukları, hiperaktivite ve anksiyete gibi birçok klinik bulgu görülebilmektedir. Hastalığın tedavisinde çeşitli yöntemler bulunmakla birlikte beslenmenin önemi büyüktür. Beslenme tedavisinin amacı kan ve beyinde fenilalaninin birikmesini önlemektir. Ayrıca fenilalaninin tirozine dönüşümünün olmaması sebebiyle eksikliği gelişen tirozini yerine koymak ikincil amaçtır.

Beslenme tedavisiyle çocuğun büyüme ve gelişmesi normal seyreder ve komplikasyonlar engellenir. Ancak beslenme tedavisinin uygulanması küçük yaşlarda çok kolayken hastanın yaşı ilerledikçe diyet uyum güçleşmektedir. Yeni tedavi yaklaşımları ile diyet uyum kolaylaştırılabilmekte ve klinik bulgular engellenebilmektedir. Yeni tedavi yaklaşımlarından bazıları glikomakropeptid, büyük nötral aminoasitler ve tetrahidrobiopterindir. Tetrahidrobiopterin sadece tedaviye cevap veren klasik fenilketonüri hastalarında (önceden yapılan testlerle uygun olacağı öngörülen, seçilmiş hastalarda) ya da BH4 metabolizması bozukluğu olanlarda kullanılabilir. Glikomakropeptid ve büyük nötral aminoasitler neredeyse tüm hastalarda kullanılabilir.

Henüz çalışma aşamasında olan fenilalanin amonyak liyaz enziminin kullanılması, biriken fenilalaninin zararsız metabolitlere dönüşümünü sağlamaktadır. Ancak etkin bir beslenme tedavisinin uygulanması, sağlık ekibiyle aile arasında iletişim sağlanması ve aileye tedavi yönteminin anlatılmasıyla mümkün olur. Ayrıca beslenme tedavisinin yeni tedavi yaklaşımları ile desteklenmesi hastalığın bulgularının engellenmesi ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasında önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Fenilketonüri, Beslenme, Yeni Tedavi Yaklaşımları

*Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.*

*Sorumlu yazar yazışma adresi: İzzet ÜLKER, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye  
E-posta: izzetulker@gmail.com*

**SUMMARY:**

Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessively inherited disease. It occurs due to the mutations in the gene of phenylalanine hydroxylase (PAH). While the level of plasma phenylalanine (Phe) is within normal range after birth, the plasma Phe level of infants arise when they begin to feed. If appropriate medical and nutritional therapies are not implemented, many clinical signs, such as mental illness (IQ<50), skin-hair pigmentation disorders, growth retardation, microcephaly, epilepsy, behavioral disorders, hyperactivity, anxiety and so on may be observed.

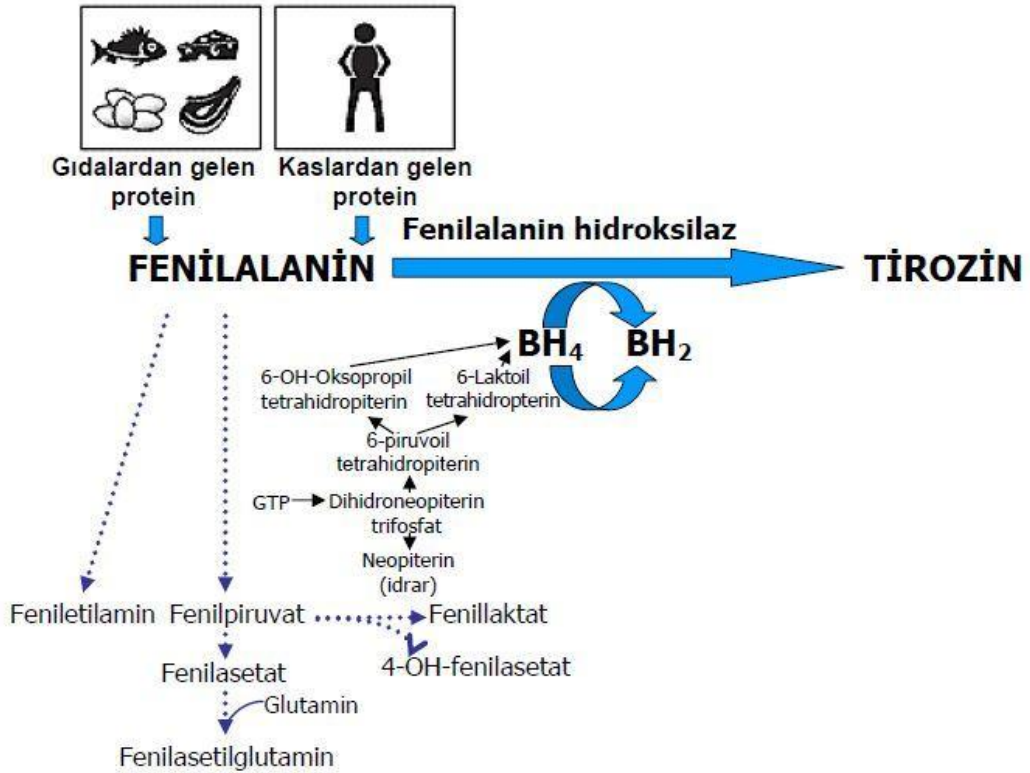
There are several methods for treatment besides the most important one which is nutritional therapy. The first aim of nutritional therapy is to prevent the accumulation of phenylalanine in the blood and brain. The second purpose is to replace tyrosine deficiency due to lack of conversion of phenylalanine to tyrosine. When nutritional therapy is implemented, the growth and development of the child will return to normal, and complications may be prevented. The implementation of nutritional therapy is too easy at early ages. However, the compliance of diet is getting harder with aging. New treatment approaches can facilitate compliance with diet and clinical signs may be prevented. Some of the new therapeutic approaches are usage of large neutral amino acids, glycomacropeptide and tetrahydrobiopterin. Tetrahydrobiopterin treatment may be used only in patients with classical phenylketonuria who responds to treatment or metabolism disorders of BH4 metabolism.

Glycomacropeptide and large neutral amino acids can be used in nearly all patients. The use of phenylalanine ammonia-lyase which is in the study phase converts accumulated phenylalanine to its harmless metabolites. However, to ensure implementation of an effective nutritional therapy, it is necessary to provide strong communication between the family members and health professionals and the treatment methods must be widely described to family. Also supporting the nutritional therapy effectively with the new treatment approaches is important to prevent clinical signs and to improve the patient's life quality.

**Keywords:** Phenylketonuria, Nutrition, New Treatment Approaches

## Giriş

Fenilketonüri (PKU), fenilalanin hidrosilaz (PAH) genindeki mutasyonlara bağlı gelişen, otozomal resesif geçişli, kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Fenilalanin hidrosilaz eksikliğine bağlı olarak fenilalanin (FA) tirozine dönüşemez. Fenilalanin hidrosilaz enzim eksikliği ya da BH<sub>4</sub> kofaktörünün eksikliği hastalığa sebep olan etmenlerdir (1). Hastalık ilk olarak 1934 yılında tanımlanmıştır. Tedavi edilmemesi durumunda yükselen kan FA seviyesi ve dokularda biriken FA (özellikle beyin dokusunda) nörotoksik etkiler bırakarak birçok hasarın gelişmesine sebep olabilmektedir (2). Mental bozukluk (IQ<50), deri-saç pigmentasyon bozuklukları, büyüme geriliği, mikrosefali, epilepsi, davranış bozuklukları, hiperaktivite ve anksiyete en sık görülen klinik bulgulardandır. Fenilalaninin normalde izlemesi gereken metabolik yolak Şekil 1 de verilmiştir.



Şekil 1: FA'nin metabolik yolağı (3)

Fenilketonüri çocukları ilk doğduklarında genellikle sağlıklı bebek görünümündedirler. Ancak hastalık durumu dikkate alınmadan bebek beslenmeye başlandığında, vücutta biriken FA, klinik bulguların oluşması ve ilerlemesine sebep olabilmektedir. Yeni doğan taramaları birçok ülkede yapılmaktadır. Uygulama biçimleri farklı olsa da fenilketonüri için doğumdan en az 24 saat sonra çocuğun topuğundan özel bir filtre kâğıdına (Guthrie testi) alınan kan örneği ile fenilketonüri tanısı konulmaktadır. Yanlış

negatif sonuçları engellemek için kan taraması protein beslenmesinin en erken 24-48. saatinde yapılmalıdır. (4, 5).

### Metabolik Hastalıkların Tedavi Yolları

Fenilketonüride çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Fenilketonüri tedavisinin temeli olan beslenme tedavisi ile diyetle FA kısıtlanır ve eksik olan tirozin yerine konur. (Tablo 1).

**Tablo 1:** Metabolik hastalıklarda tedavi yöntemi (6)

BOZUKLUK	ÇÖZÜM YOLU
Genetik defekt	Gen terapisi
↓	
Enzim yokluğu veya yetersizliği	1.Enzim tedavisi 1.Enzimi sağlayan sağlam organ nakli
↓	
Enzimin etkilediği reaksiyonun oluşmaması	
↓	
1.Reaksiyon öncesi madde birikimi	1.Biriken maddeden kısıtlı diyet 2.Biriken maddeyi zararsız maddelere parçalatıp vücuttan attırmak
2.Biriken maddenin alternatif yollardan toksik yan ürünlere dönüşmesi	Zararlı yan ürünü vücuttan uzaklaştırmak
3.Oluşmayan son üründe eksiklik	Eksik son ürünü yerine koymak

### Fenilketonüri Tedavi Yöntemleri

Amerikan Medikal Genetik ve Genomik Akademisi (ACMG) kan FA seviyesinin 120-360 µmol/L (2-6mg/dL) olmasının toksik bir etki yaratmayacağını bildirmektedir (7, 8). Kan FA değerlerini istenilen düzeye indirmek için çeşitli tedavi yolları bulunmaktadır . Bunlar;

- 1. Gen Tedavisi:** Fenilketonüri hastalığının oluşmasına sebep olan fenilalanin hidroksilaz enzimi geninde 500'den fazla mutasyon olduğu bildirilmiştir (9). Çok sayıda mutasyon olması fenilketonüride gen terapisini zorlaştırmaktadır. Ayrıca onaylanmış bir tedavi yöntemi değildir.

**2. Beslenme Tedavisi:** Fenilketonüri tedavisinin en önemli ayağı beslenme tedavisidir (10). Beslenme tedavisinin temelinde FA'den kısıtlı diyet yer almaktadır. Diyet tedavisinin amacı kan FA seviyesini azaltarak beyindeki FA seviyesini düşürmektir. FA'den kısıtlı diyet doğal protein kaynaklarının tüketimini azaltmakta, doğal protein kaynakları yerine özel beslenme ürünleri ile hastaların protein gereksinimleri karşılanmaktadır. Yüksek protein içeren et, kurubaklagil, yumurta, süt ve süt ürünleri vb. besinler biyokimyasal bulgular doğrultusunda diyetten çıkarılmaktadır. Karbohidrat ve yağlar enerjinin önemli bir kaynağıdır. Gereken protein de FA içermeyen aminoasit desteği ile sağlanmaktadır (8).

Tirozin normalde elzem değilken fenilketonüri hastalarında fenilalaninin tirozine dönüşümü sağlanamadığı için elzem hale gelmektedir (11). Doğal protein kaynaklarının diyetten çıkarılmasıyla bazı mikro besin öğelerinde de eksiklikler ortaya çıkabilmektedir. Özellikle B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> vitaminleri ile kalsiyum, folat, demir ve omega-3 yağ asitleri için de destek gerekebilir (12, 13).

**PKU Tedavisinde Yeni Beslenme Tedavisi Yaklaşımları:** Fenilketonüri çocuğun beslenme tedavisinde başarılı olunabilmesi anne-babanın diyeti anlamalarına, motivasyonlarına, organizasyon yeteneklerine, yaşam biçimi değişikliğine uyum sağlayabilmelerine, disiplinli olmalarına ve düşük fenilalaninli diyetin kontrolünü yapabilmelerine bağlıdır (14). Fenilketonüri hastalarının yaşları ilerledikçe gerek kendileri gerekse aileleri için yaşanan sorunlar da artmaktadır. Her ne kadar aileler çocukları için beslenme tedavisinin önemini farkında olsalar da bilgi yetersizlikleri ve sağlık ekibiyle yaşanan iletişim sorunları etkin bir beslenme tedavisi uygulamalarında yetersiz kalmalarına yol açmaktadır. Ailelerin tükettikleri besinleri çocuklarının tüketemiyor olması anne ve babaları duygusal yönden etkilemektedir. Ailelerin çocuklarına kendi tükettikleri besinlerden az miktarlarda tükettirmeleri bile tedaviyi olumsuz yönde etkilemektedir (15). FKÜ'li bireyler için de alternatif besinlerin geliştirilmesi bu noktada elzem hale gelmektedir. Geliştirilen tarifeler bu bireyler için sağlığın korunmasında önemli yer tutmaktadır. Proteinden fakir unlar veya sütler kullanılarak yeni tarifler geliştirilerek aynı sofrada farklı hammaddelerin kullanılmasıyla PKU'lu çocukların aynı türden besini tüketmeleri sağlanabilmektedir. Proteinden kısıtlı özel ürünler (örneğin, özel undan yapılan bök, kurabiye vb), proteinden kısıtlı sütle yapılan dondurma, düşük proteinli irmikle yapılacak köfte gibi bir çok tarife FKÜ'li bireyleri aile sofrasında aynı görünümlü ve isimli besinleri tüketebilecek hale getirmektedir. Bu yolla FKÜ'li bireyler psikolojik yönden desteklenebilir, ancak ailelerin sosyo ekonomik durumlarının yetersiz oluşu, proteinden fakir ürünlerin maliyetinin yüksek oluşu, aynı ürünleri birden çok kez hazırlama ihtiyacı ailelerin sorun yaşamasına neden olabilmektedir (15).

**Beslenme Tedavisinin Uygulanmasında Eğitimin Rolü:** Beslenme her yaşta olduğu gibi çocukluk çağında da üzerinde durulması gereken bir konudur. Sürekli büyüyen ve gelişen bir organizmaya sahip olmalarının yanında hastalıkları da göz önünde bulundurulduğunda FKÜ'li çocuklara yaklaşım ayrı bir önem kazanmaktadır. Ayrıca ailelere beslenme konusunda eğitim verilmesi ve hastalık hakkında bilgilendirilme yapılmasının beslenme tedavisinin istenilen şekilde uygulanabilmesinde olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir (4).

Diyete uyumu fizyolojik, kültürel, duyuşal ve bilişsel sorunlar olumsuz yönde etkilese de yoğun ve sürekli verilecek olan eğitimler diyete uyumu kolaylaştırabilir. Ayrıca ev ziyaretleri, kitapçıklar, oyunlar, okullarda verilen eğitimler, sosyal aktiviteler vb. faaliyetler uyumu kolaylaştıran diğer etmenlerdir (16). Amerika Diyet Derneği (ADA) de diyete uyumu kolaylaştırmak amacıyla ev ziyaretlerinde beslenmenin izlenmesi, beslenme durumunun saptanması ve hasta-ebeveyn eğitimleri ile takip-gözlemi önermektedir (17). Bunların yanında ailelere verilen eğitimde diyet listelerine ve değişimlere uymalarının önemi vurgulanmalı, uyulmaması durumunda gelişebilecek sıkıntılar açık bir şekilde ifade edilmelidir. Çocuklar okul yaşına gelene kadar kan fenilalanin düzeyleri ve diyetleri hakkında aileleri tarafından bilgilendirilmelidir (18).

#### 4. Yeni Tedavi Yaklaşımları

**4.1 Glikomakropeptid (GMP):** GMP, 64 aa içeren glikolizat doğal bir protein kaynağıdır. İnek sütünün 'whey' proteininin içinde bulunmaktadır. Taze peynirin 'whey' proteininin yaklaşık olarak %25'i GMP'dir (19). GMP, fenilalanin içermeyi için FKÜ'li hastalarda güvenli bir şekilde kullanılmaktadır (20). Toksik etki yaratmayan isolösin, tireonin ve valin gibi büyük nötral amino asitler diğer protein kaynaklarına göre 2-3 kat daha fazladır. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, esansiyel aminoasitleri içeren GMP desteğinin büyüme ve gelişmenin sağlanması için yeterli protein kaynağı olduğu ve kan FA seviyesini düşürdüğü için uygun tedavi yolu olduğu bildirilmiştir (21).

Aminoasit kaynaklı düşük FA içeren besinlerin %80'i sentetik amino asit, %20'si doğal aminoasit kaynaklıyken, GMP'li besin ve içecekler %30 sentetik amino asit, %70 doğal protein içermektedir. Çalışmalar intakt proteinlerin daha yavaş emildiğini ve proteinin kullanımını artırdığını göstermiştir (17). Ayrıca postprandiyal amino asit konsantrasyonu daha yüksek iken kan üre azotunun da GMP'nin eklendiğı diyetlerde daha düşük olduğu saptanmıştır (22, 23).

Sentetik aminoasitlerin aksine GMP asit ortamda ve sıcaklarda daha stabildir. Bu özelliğinden dolayı sentetik aminoasitlere göre besin üretim aşamasında daha kullanışlıdır. GMP içeren besin ve içecekler arasında aromalı süt (milkshake), meyveli puding ve salata sosları sayılabilmektedir (17). GMP'li ürünleri kullanan bireylerin, sentetik AA içeren ürünlerin kullanan bireylere kıyasla beslenme durumlarının daha iyi olduğu bildirilmektedir. Bir vaka çalışmasında 10 hafta takip edilen bir çocuğun GMP'li diyet tüketimiyle kan FA seviyesinde %14'lük istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu saptanmıştır (21).

Sonuç olarak, GMP'nin yüksek protein, düşük FA içermesinden ve lezzet bakımından da sentetik aminoasitlere göre daha uygun olmasından dolayı, FKÜ'li hastalarda tercih edilebilir bir tedavi yöntemidir.

**4.2. Büyük Nötral Amino Asitler (LNAA):** Büyük nötral amino asitler, FA dışında triptofan, tireonin, metionin, tirozin, lösin, izolösin ve histidin içeren bir karışımdır. LNAA'nın FKÜ'li hastalarda alternatif bir tedavi olduğu 1948'de ileri sürülmüş, 1976 yılında ratlar üzerinde yapılan bir çalışma ile onaylanmıştır (16). LNAA'ların FA ile aynı yoldan gastrointestinal sistemden emilmeleri ve beyin kan bariyerinden geçişte yarıştıklarından dolayı kan FA seviyesini azaltıcı rol oynamaktadır. LNAA

kullanımındaki amaç; beyin ve kan FA seviyelerini azaltmak, beyinde nörotransmitterlerin sentezini artırmak, beyinde FA dışı LNAA'ların miktarını artırmaktır (24).

Büyük nötral amino asit kullanılmasıdaki yaklaşımlar şöyle açıklanmaktadır;

Büyük nötral amino asitler ile FA aynı yolla emilir ve aynı yoldan beyine ulaşırlar. Eğer oral olarak fazla LNAA tüketilirse FA daha az emilmekte, plazmadaki düşük FA de beyine daha az geçmektedir (25). Tirozin ve/veya triptofan beyin de nörotransmitter sentezini artırmaktadır. Beyinde FA miktarının artmasına bağlı olarak nörotransmitterlerin sentezinin azalmasının aksine, LNAA'nın transmitter sentezini artırmaları FKÜ'li bireylerde rahatlıkla kullanılmalarını sağlamaktadır (26). Beyindeki elzem amino asit (EAA) konsantrasyonunun azalması protein metabolizmasını olumsuz etkilemektedir. Beyinde düşen EAA seviyesini artırmayı amaçlayan bu hipotez FA'nin emilmesini engelleyerek diğer EAA'leri yerine koymayı temel almaktadır (27).

Büyük nötral amino asit desteğinin kan ve beyin FA seviyesini düşürmesi, beyinde nörotransmitterlerin sentezini ve EAA'lerin miktarını artırması sebebiyle FKÜ'li bireylerde alternatif bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir.

**4.3.Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>):** Tetrahydrobiopterin, PAH'ın kofaktörüdür. Yükselen kan FA seviyesini düşürebilir (14). PAH'ın kofaktörü olan BH<sub>4</sub> enzim aktivitesini artırarak FA'nin tirozine dönüşümünü artırması BH<sub>4</sub> için temel mekanizmadır. BH<sub>4</sub>'e FKÜ'li bireylerin cevap verip vermeyeceği yükleme testleri yardımıyla belirlenmektedir (28). Bu test fenilketonüri her hastaya uygulanmamaktadır. Öncelikli olarak bireylerin kan FA seviyesinin 400 µmol/L üzerinde olması gerekmektedir. Ayrıca uzmanlar bu testi genotiplerinde bu tedaviye yanıt vermesi olası olan hastalar için önermektedir (29). Saproterin BH<sub>4</sub>'ün 6R izomerinin sentetik bir formu olup 2007'de Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2008'de Avrupa'da ve 2010 yılında da Kanada'da kullanılmaya başlanmıştır. BH<sub>4</sub> tedavisinin uygulanması uygun olan FKÜ'li bireylerin doğal protein kaynaklarını tüketebilmesine, FA içeren besinlerin diyetlerine eklenebilmesine imkân sağlamaktadır (30).

ABD Besin ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 2007 yılında saproterin dihidrokloridin PKU tedavisinde kullanılması onaylanmıştır. Ancak dikkate alınması gereken her PKU'lu bireyde bu tedavinin olumlu sonuçlar vermediğidir (29). Bu tedaviye cevap veren hastalarda da bu tedavinin amacı kan FA seviyesini kontrol altına almaktır. Her ne kadar FA sınırlı diyetdeki besin çeşitliliğinin sağlanmasına imkan verse de tamamen diyetin elimine edilmesini sağlayamamaktadır (31).

Yapılan araştırmalarda BH<sub>4</sub> tedavisine cevap veren hastalarda BH<sub>4</sub>'ün kan FA seviyesini düşürdüğü, FA toleransını arttırdığı, diyetle çeşitlilik sağladığı ve beslenme durumunu iyileştirdiği bildirilmektedir (28, 30).

**Deneyisel Yeni Tedavi Yaklaşımı: Fenilalanin Amonyak Liyaz (PAL):** Dayanıklı bir protein olan PAL, FA'ı transsinamik asit ve amonyaka dönüştürüp tolere edilebilir seviyeye inmesini sağlamaktadır (32). PAL çeşitli bitkilerde, *Streptomyces* türlerinde, bazı mayalarda (*Rhodospiridium toruloides*, *Rhodotorula glutinis*, *Rhodotorula rubra*) ve mantarlarda (*Ustilago maydis*) bulunur. Ayrıca

siyanobakterlerden (*Anabaena variabilis*, *Nostoc punctiforme*) (33) ve *Escherichia coli*'den sentezlenebilmektedir (34).

Fenilketonüri tedavisinde PAL ile ilgili çalışmaların başlaması 1960'lı yıllara dayanmaktadır. Temel dayanak noktası metabolik hastalıklarda oluşan toksik maddelerin parçalanarak vücuttan atılması hipotezidir (6). Kemirgenlerde oral olarak alındığında PAL'ın emilmediği, kan FA seviyesini düşürdüğü bulunmuştur (32). Ayrıca farelerde yapılan bir başka çalışmada da kan FA seviyesini düşürdüğü saptanmıştır (35). Uzun dönemde proteinleri parçalayarak ve immün sistemi nötralize ederek kan FA seviyesini düşürmektedir. PAL, PAH'ın aksine kendi kendini katalizlediği için kofaktöre gereksinim duymaz (6).

Fenilalanin amonyak liyaz, L-fenilalanini transsinamik asit ve amonyağa dönüştüren oksidatif olmayan deaminasyonundan sorumlu olan otokatalitik bir enzimdir (32). Diyete PAL eklemenin alternatif bir tedavi yöntemi olabileceği ileri sürülmektedir. Fenilalanin önce transsinamik aside dönüşür, bu da en son olarak benzoik aside dönüşür (6).

PAL aktivitesi için gerekli olan sıcaklık 30 °C ve pH 8.5'dir (32). Geniş sıcaklık aralığında stabildir. Bu özellikler gastrointestinal sistemle uyumlu olup eğer bu enzim korunmazsa, enzimin intestinal lümende proteolitik degradasyonu normal olarak gerçekleşmektedir. Bu nedenle enzimin aktif görev yapabilmesi için korunması gerekmektedir.

**Polietilen Glikol - Fenilalanin Amonyum Liyaz (PEG-PAL):***R.glutinis*'ten elde edilen PAL'a immunoreaksiyon derecesini azaltmak için PEGlasyon metodları uygulanmaktadır (35). Suda çözünebilir bir bileşik olan PEG toksik değildir ve vücuttan kolaylıkla uzaklaştırılabilmektedir. PAL bitkisel bir protein olduğu için insan vücudu bunu yabancı bir madde olarak algılayıp immün yanıt oluşturmakta ve PAL etkinliğini kaybedebilmektedir. PEG'in PAL ile birleştirilmesi PAL'in biyofarmolojik özelliklerini artırmaktır. PAL'in PEG-PAL olarak kullanılması immünolojik yanıtın azalmasını da sağlamaktadır. Doğal PAL'ın yarılanma ömrü enjeksiyon sonrası 6 saat iken, PEG-PAL'inki 20 saattir. Tedavinin PEG-PAL şeklinde uygulanması tedavinin etkinliğini artırmaktadır (6). Henüz FDA tarafından onaylanmamış olan bu tedaviyle ilgili literatürde çalışmalar olsa da etkinliğinin kanıtlanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## ***Sonuç ve Öneriler***

Fenilketonüri tedavisinde mevcut tedavi yöntemleri değerlendirildiğinde tedavinin olmazsa olmazı beslenme tedavisidir. Ancak beslenme tedavisinde gözlenen olumsuzlukları en az seviyeye indirilmesi tedavinin daha etkin olmasını sağlamaktadır. Hastanın ve ailesinin yaşadığı sorunlar (sosyoekonomik durumlar, sosyal çevre ve kullanılan besinlerin lezzeti vb.) diyet tedavisinin uygulanmasını zorlaştırmaktadır. Bu bağlamda, yeni yaklaşımlara ilaveten beslenme tedavisini etkin bir yöntem olarak kullanılması gerekmektedir. Ayrıca aile ve sağlık ekibi arasındaki iletişim hastanın sağlığı açısından bir



diğer önemli başlıktır. Hasta ve ailesine verilecek etkin eğitim yöntemleriyle komplikasyonlar büyük ölçüde önlenmektedir.

Tüm tedavi yöntemleri değerlendirildiğinde beslenme tedavisinin fenilketonüri tedavisinin en önemli parçası olarak etkinliğini gösterdiği gerçeği aşikârdır. Sağlık ekibinin özellikle diyetisyenlerin beslenme tedavisinin uygulanmasında rolü ve önemi büyüktür. Diyetisyenlerin planlamış olduğu beslenme tedavisine FA içeren besinlerin uygun ölçülerde eklenmesi ve çeşitlilik sağlamak amacıyla alternatif tarifeler geliştirilmesi PKU'lu hastaların ve ailelerin diyete bakış açısını ve uyumunu kolaylaştıracaktır.

### **Kaynakça:**

1. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. Lancet 2010; 376(9750): 1417-27.
2. Sarkissian CN, Gamez A, Scriver CR. What we know that could influence future treatment of phenylketonuria. J Inher Metab Dis 2009; 32(1):3-9.
3. Ozturk Y. Metabolik Hastalıklarda Beslenme. [http://www.yesimozturkcom/PDF/YesimOzturk\\_Metabolik\\_Hastalıklarda\\_Beslenme\\_2008.pdf](http://www.yesimozturkcom/PDF/YesimOzturk_Metabolik_Hastalıklarda_Beslenme_2008.pdf) erişim tarihi 26/02/2016.
4. Köksal G, Gökmen Özel H. Metabolik hastalıklarda beslenme. Ankara; Klasmat Matbaası; 2008, p.10-11.
5. Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Ozel HG, Lammardo AM, MacDonald A, et al. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. Clin Nutr 2009; 28(3): 231-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2009.03.004>.
6. Özer I. Fenilketonüri örneğinde doğumsal metabolik hastalıklarda genel tedavi yaklaşımı. Klin Pediatr. 2004; 3: 26-30(1).
7. Singh RH, Rohr F, Frazier D, Cunningham A, Mofidi S, Ogata B, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. Genetics in medicine : official J Am Col Med Genet 2014; 16(2): 121-31. doi: 10.1038/gim.2013.179. PubMed PMID: 24385075; PubMed Central PMCID: PMC3918542.
8. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2014;16(2):188-200. Epub 2014/01/05. doi: 10.1038/gim.2013.157. PubMed PMID: 24385074.
9. Cunningham A, Bausell H, Brown M, Chapman M, DeFouw K, Ernst S, et al. Recommendations for the use of sapropterin in phenylketonuria. Mol Genet Metab 2012; 106(3): 269-76. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.04.004.
10. National Institutes of Health Consensus Development P. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. Pediatrics. 2001; 108(4): 972-82. PubMed PMID: 11581453.

11. Ney DM, Blank RD, Hansen KE. Advances in the nutritional and pharmacological management of phenylketonuria. *Curr Op Clin Nutr Metab Care* 2014; 17(1): 61-8. PMC4004170.
12. Hvas AM, Nexø E, Nielsen JB. Vitamin B12 and vitamin B6 supplementation is needed among adults with phenylketonuria (PKU). *J Inher Metab Dis* 2006; 29(1): 47-53. Epub 2006/04/08. doi: 10.1007/s10545-006-0108-3. PubMed PMID: 16601867.
13. Moseley K, Koch R, Moser AB. Lipid status and long-chain polyunsaturated fatty acid concentrations in adults and adolescents with phenylketonuria on phenylalanine-restricted diet. *J Inher Metab Dis* 2002;25(1):56-64.
14. Üstüner Top F. The difficulties of families of children with phenylketonuria: A qualitative study. *HEAD* 2015; 12(1): 62-8. doi: doi:10.5222/HEAD.2015.062.
15. Blau N BP. Disorders of phenylalanine and tetrahydrobiopterin metabolism. Hoffmann JI CJ, In: *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*, Berlin Heidelberg 2006, p. 26-34.
16. MacDonald A, Gokmen-Ozel H, van Rijn M, Burgard P. The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 2010; 33(6): 665-70. Epub 2010/04/08. doi: 10.1007/s10545-010-9073-y. PubMed PMID: 20373144.
17. Fuhrman MP, Galvin TA, Ireton-Jones CS, Thorpe J. Practice paper of the American Dietetic Association: Home care--opportunities for food and nutrition professionals. *J Am Dietet Ass* 2009; 109(6): 1092-100. Epub 2009/06/02. PubMed PMID: 19480085.
18. Bakirel NA. Okul öncesi çağı klasik fenilketonürlü çocukların malnütrisyon durumunun saptanması (Yüksek Lisans Tezi). Ankara: Gazi Üniversitesi; 2008.
19. Etzel MR. Manufacture and use of dairy protein fractions. *J Nutr* 2004; 134(4): 996s-1002s. PubMed PMID: WOS:000220681700047.
20. Bruck WM, Redgrave M, Tuohy KM, Lonnerdal B, Graverholt G, Hernell O, et al. Effects of bovine alpha-lactalbumin and casein glycomacropeptide-enriched infant formulae on faecal microbiota in healthy term infants. *J Pediatr Gastr Nutr* 2006; 43(5): 673-9. PubMed PMID: WOS:000241906800022.
21. van Calcar SC, Ney DM. Food products made with glycomacropeptide, a low-phenylalanine whey protein, provide a new alternative to amino acid-based medical foods for nutrition management of phenylketonuria. *J Acad Nutr Diet* 2012; 112(8): 1201-10. doi: 10.1016/j.jand.2012.05.004. PubMed PMID: WOS:000307318100011.
22. Dangin M, Boirie Y, Garcia-Rodenas C, Gachon P, Fauquant J, Callier P, et al. The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention. *Am J Physiol-Endoc M* 2001; 280(2): E340-E8. PubMed PMID: WOS:000166453400020.
23. Calbet JAL, MacLean DA. Plasma glucagon and insulin responses depend on the rate of appearance of amino acids after ingestion of different protein solutions in humans. *J Nutr* 2002; 132(8): 2174-82. PubMed PMID: WOS:000177398400010.

24. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Grechanina E, Novikov P, McDonald JD, et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006; 29(6): 732-8.
25. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, Rocca A, Joy P, Kemp A, 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. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.02.002. PubMed PMID: WOS:000246540200007.
26. van Spronsen FJ, de Groot MJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ, van Rijn M. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(6): 671-6. doi: 10.1007/s10545-010-9216-1. PubMed PMID: WOS:000284647100006.
27. Hoeksma M, Reijngoud DJ, Pruijm J, de Valk HW, Paans AMJ, van Spronsen FJ. Phenylketonuria: High plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Mol Genet Metab* 2009; 96(4): 177-82. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.12.019. PubMed PMID: WOS:000264737700005.
28. Lindegren ML, Krishnaswami S, Reimschisel T, Fannesbeck C, Sathe NA, McPheeters ML. A systematic review of BH4 (sapropterin) for the adjuvant treatment of phenylketonuria. *JIMD reports* 2013; 8: 109-19. doi: 10.1007/8904\_2012\_168. PubMed PMID: 23430527; PubMed Central PMCID: PMC3565680.
29. MacDonald A, Ahring K, Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, Motzfeldt K, ve ark., Adjusting diet with sapropterin in phenylketonuria: what factors should be considered? *British J Nutr* 2011; 106(2): 175-82. Epub 2011/04/07. doi: 10.1017/s0007114511000298. PubMed PMID: 21466737.
30. Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz FK, 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(9586): 504-10. doi: Doi 10.1016/S0140-6736(07)61234-3. PubMed PMID: WOS:000248717800029.
31. Somaraju UR, Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 3: Cd008005. Epub 2015/03/31. doi: 10.1002/14651858.CD008005.pub4. PubMed PMID: 25812600.
32. Sarkissian CN, Gamez A, Wang L, Charbonneau M, Fitzpatrick P, Lemontt JF, et al. Preclinical evaluation of multiple species of PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. *Pro Nat Acad Sci USA*. 2008;105(52):20894-9. doi: 10.1073/pnas.0808421105. PubMed PMID: 19095795; PubMed Central PMCID: PMC2634911.

33. Aydas SB, Ozturk S, Aslim B. Phenylalanine ammonia lyase (PAL) enzyme activity and antioxidant properties of some cyanobacteria isolates. *Food Chem* 2013; 136(1): 164-9. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.07.119. PubMed PMID: WOS:000309897000024.
34. Kim W, Erlandsen H, Surendran S, Stevens RC, Gamez A, Michols-Matalon K, et al. Trends in enzyme therapy for phenylketonuria. *Molecular therapy : J Am Soc Gene Ther* 2004; 10(2): 220-4. doi: 10.1016/j.ymthe.2004.05.001. PubMed PMID: 15294168.
35. Gamez A, Sarkissian CN, Wang L, Kim W, Straub M, Patch MG, et al. Development of pegylated forms of recombinant *Rhodospiridium toruloides* phenylalanine ammonia-lyase for the treatment of classical phenylketonuria. *Molecular therapy : J Am Soc Gene Ther* 2005; 11(6): 986-9. doi: 10.1016/j.ymthe.2005.02.013. PubMed PMID: 15922970.