

## FENİLKETONÜRİ HASTALIĞI VE HASTALIĞA UYGUN GIDA ÜRETİMİ

### Phenylketonuria Disease and Appropriate Food Production for Patients

Asuman ÇEVİK (0000-0003-0892-3267), Nilgün ERTAŞ (0000-0002-0671-2485)

#### ÖZET

Özel bileşimlerine veya üretim proseslerine bağlı olarak normal tüketim amaçlı gıdalardan kolaylıkla ayrılabilen, özel beslenme amaçları için uygun olan ve bu uygunluklarını etikette belirtecek şekilde piyasaya sunulan gıdalar arasında Fenilketonüri hastalarının beslenmesi amacıyla geliştirilen gıdalar da vardır. Fenilketonüri (FKU); fenilalanin (FA) aminoasidini tirozin aminoasidine dönüştüren fenilalanin hidroksilaz (PAH) enzimi ya da bu enzimin kofaktörü olan tetrahidrobiopterin (BH4) yokluğu ya da yetersizliğinde ortaya çıkan, kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Bu hastalıkla doğan çocuklarda FA metabolize edilemez ve kanda birikmeye başlayarak beyine ve sinir hücrelerine zarar verir. FKU hastalığının tek tedavisi ömür boyu FA'dan kısıtlı diyet tedavisi uygulamasıdır. Diyetler yaş, cinsiyet, günlük enerji ihtiyacı gibi farklılıklar göz önüne alınarak düzenlenmekte, diyetin protein, enerji, vitamin, mineral ve FA bakımından yeterli ve dengeli olması gerekmektedir. FKU tedavisinde genel olarak düşük proteinli ve FA içeriği çok düşük gıdalar kullanılırken, günümüzde araştırılan yeni yöntemler arasında tetrahidrobiopterin (BH4/sapropterin), büyük nötral aminoasitler (LNAA), glikomakropeptid (GMP), fenilalanin amonyum liyaz (PAL) enzimi yer almaktadır. Bu alternatif tedavi yöntemlerinin kullanılabilmesi için standardizasyonun sağlanması ve uzun dönemli daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Fenilketonüri; Beslenme; Tetrahidrobiopterin; Fenilalanin amonyum liyaz; Glikomakropeptid.

#### ABSTRACT

Special dietary foods, which are easily separated from normal consumption foods due to their special compositions or production processes, are also developed for the feeding of phenylketonuria patients. Phenylketonuria (PKU); is an autosomal recessive metabolic disorder that occurs in the absence or inadequacy of the phenylalanine hydroxylase (PAH) enzyme, which converts the amino acid of phenylalanine (PA) to the aminoacid tyrosine, or the tetrahydrobiopterin (BH4), which is the cofactor of this enzyme. In children born with this disease, phenylalanine does not metabolize and starts to accumulate in blood, damaging the brain and nerve cells. The only treatment of the PKU disease is lifelong phenylalanine-restricted diet therapy. The diets of the patients are organized by considering the differences such as age, gender and daily energy needs. In diet therapy of patients with phenylketonuria, the diet must be adequate and balanced in terms of protein, energy, vitamin, mineral and phenylalanine. While in general, low-protein foods and low-PA foods are used in PKU treatment, nowadays new methods including tetrahydrobiopterin (BH4 / sapropterin), large neutral amino acids (LNAA), glycomacropeptide (GMP) and phenylalanine ammonium lyase enzyme (PAL) are investigated. In order to use these alternative treatment methods, standardization and long-term more studies are required.

**Keywords:** Phenylketonuria; Nutrition; Tetrahydrobiopterin; Phenylalanine ammonium lyase; Glycomacropeptide.

Necmettin Erbakan Üniversitesi,  
Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Gıda  
Mühendisliği Bölümü, Konya/ Türkiye

Asuman ÇEVİK, Doktora Öğr.  
Nilgün ERTAŞ, Doç. Dr.

#### İletişim:

Doktora Öğr. Asuman ÇEVİK  
Necmettin Erbakan Üniversitesi,  
Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Gıda  
Mühendisliği Bölümü, Konya/ Türkiye  
Tel: 03323237926/4040  
e-mail:  
asuman.4@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 13.12.2018  
Kabul tarihi/Accepted: 04.07.2019  
DOI: 10.16919/bozoktip.496842

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):256-63  
Bozok Med J 2020;10(1):256-63

Makale 28-30 Kasım 2018 tarihinde Antalya'da düzenlenen International Conference on Food, Nutrition and Dietetics, Gastronomy Research (FONGAR 2018) Konferansında sözlü olarak sunulmuş, özeti yayınlanmıştır.

## Giriş

Fenil ketonüri (FKU); Fenil Alanin (FA) aminoasidini tirozin aminoasidine dönüştüren PAH enzimi ya da bu enzimin kofaktörünün eksikliği ya da noksanlığında ortaya çıkan otozomal resesif bir metabolizma bozukluğudur. 1934'te Asbjörn Fölling'in zihinsel özürü iki kardeş üzerinde yaptığı araştırmalar sonucunda bulunmuştur (1). Kanda biriken fenil ketonları idrar yoluyla atıldığı için FenilKetonÜri (FKU) adını almıştır. Esansiyel bir aminoasit olan FA'nin kandaki miktarının artması merkezi sinir sistemi ve beyin hasarına ve neticesinde kognitif bozukluklara neden olur(2). Sık görülen akraba evliliklerinin ve bölgesel gen dağılımının bir sonucu olarak Türkiye'de her yıl yaklaşık 300-400 çocuk FKU hastalığı ile doğmaktadır (3). Tek tedavisi FA'den yani proteinden kısıtlı ömür boyu diyet uygulamasıdır. Ancak çok kısıtlı bir listeye sahip olması ve çevrenin normal gıdalar tüketme baskısı gibi nedenlerle diyetle uymak oldukça zordur. Özellikle büyüme ve gelişme döneminde diyetin sık sık ihmal edildiği belirlenmiştir (4). Araştırmacılar, doğal proteinlerin kısıtlanmasının, daha yüksek glisemik indeksli bir diyetle yol açtığını ve karbonhidrat (özellikle basit karbonhidratlar) bakımından zengin gıdaların tüketimini desteklediğini ve hatta fizyolojik olarak teşvik ettiğini belirtmişlerdir. Bu nedenle FKU hastaları metabolik anormalliklere ve aşırı kiloya karşı eğilimlidirler (5). Son yıllarda yapılan FKU hastalarının karbonhidrat mekanizmalarının araştırıldığı bir çalışmaya göre, özellikle yetişkin ve aşırı kiloluların, karbonhidrat intoleransı ve insülin direnci riski altında oldukları ve bu durumun karbonhidrat içeriği yüksek beslenmeden kaynaklandığı belirlenmiştir. Ayrıca FKU hastalarında daha yüksek Aminoasit (AA) karışım bağımlılığı gözlenmiştir (6).

FKU'lu bireylerin uyum, metabolik kontrol ve yaşam kalitesini arttırmak için düşük FA diyetinin lezzetini ve çeşitliliğini geliştirmek için yeni diyet yaklaşımlarına ihtiyaç vardır. Son zamanlarda besinsel yetersizlikleri gidermek, optimal büyümeyi ve duyuşsal tatmini sağlamak için AA karışımlarının geliştirilmesi üzerine ilgi artmıştır (7, 8, 9). Bu amaçla doğal olarak FA içeriği düşük protein kaynaklarından glikomakropeptit (GMP) (10, 11), çeşitli yollarla FA içeriği düşürülmüş protein hidrolizatları (12, 13, 14), beyin ve kan FA seviyesini

kontrol altında tutmaya yardımcı LNAA (15, 16, 17) ve BH4'in (18, 19, 20) diyetle ilavesi, henüz çalışma halinde olan fenilalanin amonyum liyaz (PAL) enziminin (21, 22, 23) insanda kullanımı üzerine pek çok çalışma yapılmıştır.

## FKU Hastalarının Beslenmesi

FKU hastalığının güncel uygulanabilir tedavisi protein içeriği düşürülmüş, FA ve tirozin içeriği ayarlanmış diyet uygulamasıdır. FA insanlar için esansiyeldir, bu nedenle tamamen FA'siz bir diyet düşünülemez. Tirozin normal metabolizmalarda FA'den sentezlenirken, FKU'lu bireylerde PAH enzimi eksikliğinden dolayı esansiyel olmakta, bu nedenle diyetle ilave edilmesi gerekmektedir (24).

FKU diyetleri; düşük protein (% 2.4-9) içeren doğal gıdaların kısıtlandığı diyet ve doğal gıdaların tüketilememesinden kaynaklı enerji ve protein yetersizliklerinin giderilmesi için FA içermeyen AA'lerle takviye edilmiş formülasyonların tüketildiği diyet olmak üzere birbirini tamamlayan iki diyetten oluşmaktadır. Diyet reçeteleri; hastaların yaş, cinsiyet, günlük enerji ihtiyacı gibi farklılıklar göz önüne alınarak düzenlenmelidir (25). FKU hastaları için özel hazırlanmış düşük protein ve/veya düşük FA içeriğine sahip, AA içerikleri düzenlenmiş karışımlar bulunmaktadır. Glutensiz ürünler, saf karbonhidrattan oluşan gıdalar ya da sıvı bitkisel yağlar düşük proteinli gıdalar için en büyük alternatiflerdendir (25, 26).

Pek çok üründe düşük kalorili bir tatlandırıcı olarak kullanılan aspartam, aspartik asit ve FA'den oluşan bir dipeptid türevidir ve metabolize edildiğinde FA açığa çıkacağı için FKU'lu hastalar için sakıncalıdır (27).

## FKU HASTALARI İÇİN GIDA ÜRETİMİ

FKU hastaları için gıdalar; FA hariç bütün esansiyel besin öğelerini içeren gıdalar, FA içeriği düşürülmüş gıdalar ve kan FA seviyesini kontrol altında tutan gıdalar olarak üç gruba ayrılabilir. FA hariç bütün esansiyel besin öğelerini içeren gıdalar atıştırılabilir barlar ve sulandırılıp tüketilen tozlar gibi çeşitli şekillerde tüketime sunulmuştur. FA içeriği düşürülmüş gıdalar; düşük FA içeriğine sahip protein kaynaklarının ya da ikamelerinin hidrolizasyonu ile elde edilirler. Günlük

diyetlerinde hiç ya da çok az miktarda FA tüketebilen FKU hastaları için bu modifiye gıdalar geleneksel ürünlerin yerini alabilir (26). Kan FA seviyesinin kontrol altında tutulmasını sağlayan LNAA (15, 16, 17) ya da BH4 (18, 19, 20); hastaların sıkılma, çevresel baskı ve merak gibi nedenlerle diyetle uymayıp protein içerikli gıdaları tükettikleri dönemlerde diyetlere ilave edilebilmektedir (28, 29, 30, 31, 32).

Glikomakropeptid (GMP):Kazeinomakropeptit olarak da bilinen GMP, peynir üretimi sırasında kimozen enziminin  $\kappa$ -kazein üzerindeki hidrolitik aktivitesi sonucunda oluşan bir glikofosopeptittir ve peyniraltı suyu proteinlerinin %10-20'sini oluşturmaktadır (27). Saf GMP hiç FA içermez ancak ticari olarak erişilebilir GMPler 2.5 - 5 mg/protein FA içermektedir. Diğer diyet proteinleri ile karşılaştırıldığında izolösin ve treonin gibi LNAA miktarları GMP'de 2 ila 3 kat daha fazladır (33). GMP; arjinin, histidin, lösin, tirozin ve triptofan bakımından fakir olduğu için, bu AA'lerin ilavesi gerekebilir (2). Sentetik AA'lerin aksine GMP; yüksek ısı stabilitesine sahip, asit içerisinde çözünür, jel ve köpük oluşturabilir. Bu fonksiyonel özellikleri sayesinde yiyecek ve içecek üretimi için iyi bir bileşendir (33). GMP ile puding tarzı yarı katı gıda üretimi mümkündür (34) ve bu da sürekli sıvı ürünler tüketmekten sıkılan FKU hastaları için iyi yönde bir gelişmedir. Günümüzde sentetik AA tabanlı FKU diyetlerin proteinlerinin %80'i sentetik AAler, %20'si doğal proteinlerden oluşur (35). Oysaki GMP tabanlı FKU diyetinin protein içeriğinin %70'ini GMP, %30'unu ise GMPde bulunmayan AAlerin ilavesi için sentetik AA'ler oluşturmaktadır (36). Doğal AA'lerin sentetik AA'lerle karşılaştırıldığı çalışmalar neticesinde insan metabolizmasına doğal proteinlerin alınmasının, somatik protein sentezini arttırdığı ve doğal proteinden AA emiliminin daha yavaş olması nedeniyle oksidasyonu azalttığı belirlenmiştir (37). van Calcar ve arkadaşları, aminoasit tabanlı bir diyetin sindirimine kıyasla GMP sindiriminin; plazmanın yüksek aminoasit seviyesini devam ettirdiğini ve protein tutulumunu iyileştirdiğini belirlemişlerdir (38). GMP ile üretilen ürünlerin sentetik AA'lerle üretilenlere göre; kan FA miktarı artırma hızının daha düşük, gün içerisindeki FA değişiminin daha stabil, sentetik AAlerden besinsel olarak daha yararlı, duyuşsal ve uzun süreli tokluk hissi açısından daha başarılı olduğu

belirlenmiştir (10,38,39). Günde tek seferde tüketilen sentetik AA diyetlerinin aksine hastalar GMP diyetini tüm güne yayarak tüketebilmektedir. Ayrıca GMP'ler kan FA seviyesini kontrol altında tutmaya yardımcı olan LNAAları özellikle de treonini bol miktarda içermektedir (15,17).

Proteinçe Zengin Gıdaların Hidrolizi: Düşük FA yüksek tirozin içeren peptitlere sahip balık proteinlerinden FKU hastaları için gıda üretimi ilk olarak 1976 yılında çalışılmaya başlanmıştır (14). Proteinçe zengin kaynaklardan proteini hidrolize etmek için enzimler, asitler ve alkaliler kullanılmaktadır. Enzimatik hidroliz sonucu üretilen ürünler, besinsel açıdan diğer hidroliz ürünlerinden daha değerlidir. Protein hidrolizatları çeşitli protein kaynaklarından seçici proteazlarla aromatik aminoasitlerin serbest bırakılması ve serbest aminoasitlerin jel filtrasyonu ile uzaklaştırılması ve reçine ya da aktif karbonla adsorbsiyonlama gibi birçok işlemden geçerek elde edilirler (12). Dalı zincirli aminoasitlerin (lösin, izolösin ve valin) aromatik aminoasitlere oranına Fischer oranı denilir. Bu oran; FKU gıda formülasyonunda hidrolizatın uyumluluğunun belirlenmesinde kritik bir parametredir. FKU diyetleri için yüksek Fischer oranlı hidrolizatların kullanımının daha uygun olduğu belirtilmektedir. Serbest aminoasit karışımları yerine bu kısa peptitlerin tercih edilmesinin nedeni ise sindirim sistemlerindeki absorbsiyonlarının daha yüksek olmasıdır (13). Yüksek FA içeriğinden dolayı FKU diyetlerinde kullanılmayan doğal protein kaynaklarından deniz mahsulleri; proteazlarla hidrolize olmaya daha eğilimlidirler (14). Zheng ve arkadaşları inci istiridyelerinden Fischer oranı yaklaşık 24.6 olan düşük moleküler ağırlıklı bir peptit karışımı elde etmişler ve bu fraksiyonun FKU hastalarının tedavisinde kullanılacak en iyi peptit olduğunu belirtmişlerdir (12). Enzimatik hidrolizin yanı sıra birçok farklı işlemle protein kaynaklarından FA'siz protein hidrolizatı üretimi üzerine çalışmalar yapılmaktadır (26). Polistiren reçinelerin protein hidrolizatlarından FA'nin %99.9 kadar uzaklaştırma kabiliyetine sahip olduğu belirlenmiş; ancak, bu reçineler yüksek maliyetlerinden dolayı yerini aktif karbona bırakmışlardır (40). Lopes ve arkadaşları aktif karbon kullanarak FA'nin %99 oranında uzaklaştırıldığını bildirmişler (13), aynı sonuçlar Delvivo ve arkadaşları tarafından da (41) desteklenmiştir.

Ultrafiltrasyon yöntemi de ortamdan FA'nin uzaklaştırılması için kullanılan bir diğer yöntemdir ancak ekonomik sebeplerden ötürü kullanımı kısıtlıdır (41). FKU hastaları için kazein hidrolizatı üretiminde yeni bir proses geliştirilmiş ve aktif karbonla muameleden sonra ultrafiltrasyon, iyon değiştirme ve adsorbsiyon (son iki işlemde reçineler kullanılmıştır) uygulanmıştır. Bu uygulamalar sonrasında kazein hidrolizatının FA içeriği %0.5 mg/g'ın altına düştüğü ve üründeki acı tadın giderilerek güzel bir aromanın yakalandığı belirtilmiştir (42). Ancak aromatik aminoasitlerin uzaklaştırılması için uygulanan bu işlemler sonucunda ürünün tirozin ve triptofan içerikleri de düşeceğinden son üründe besinsel açıdan eksiklik olmaması için dışarıdan ilave edilmeleri gerektiği belirtilmiştir (43). Süt; zengin protein içeriği, besinsel kalitesi, kolay erişilebilirliği ve ucuz olması bakımından insan beslenmesinde önemli bir gıda olmasının yanı sıra protein hidrolizatı üretimi için de iyi bir kaynaktır (44). Ancak yüksek FA içeriği nedeniyle aromatik aminoasitleri serbest bırakmak için kazein ve peynir altı suyu proteinlerinin hidrolize edilmesi ve sonrasında ortamdan uzaklaştırılmaları gerekmektedir (43). Farklı türdeki enzimlerin, enzim substrat oranının ve sıcaklığın süt proteini hidrolizasyonu üzerine etkilerini belirlemek amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır (43,44,45,46). Silvestre ve arkadaşları, *Aspergillus sojae* ve *Bacillus subtilis*'tan üretilmiş proteazları 1:100 ve 2:100 oranlarında 30 ve 50°C'de kullanarak süt hidrolizatları üretmişler, araştırma sonucunda FA içeriği 100 mg/100 mL'den düşük 6 farklı son ürün bulmuşlardır. En düşük FA içeriği *B. subtilis* protezlerinin 50°C'de kullanımıyla üretilen 1:100 ve 2:100 oranlı hidrolizatlarda kaydedilmiştir (45). Soares ve arkadaşları, yağsız süttten hidrolizat üretmek için *Aspergillus oryzae* proteazı, pepsin ve papain kullanmışlar ve enzim/substrat oranının ortamdan uzaklaştırılan FA içeriğini etkilemediğini belirlemişlerdir (46).

1972'de FAO tarafından düzenleyici amaçlı kullanılan bir gıda olarak ilan edilmiş Lofenalac, FKU hastalarının bebeklik ve çocukluk evrelerinde süt ikamesi olarak kullanılan tescilli ve ticari bir toz üründür (47). Aktif karbonla muamele sırasında FA ile birlikte ortamdan uzaklaştırılan metiyonin, tirozin, triptofan ve histidin dihidroklorürlerin yanı sıra yağlar, karbonhidratlar,

vitaminler ve eser mineraller de formülasyona dışarıdan ilave edilmektedirler. Yetişkinler Lofenalac'ın tadını 'tıbbi' olarak nitelendirirken, bebekler tadına aldırış etmeden tüketmekte, çocuklar ise birkaç yıllık kullanımdan sonra tadından şikâyetçi olmaktadır (48). Sığır serumunun hidrolize edilip FA içeriğinin uzaklaştırılmasıyla elde edilen ve ticari adı Albumaid XPTM olarak bilinen ürün de esansiyel aminoasitler, mineraller ve vitaminler bakımından doyurulmuş ürünlerdendir (26). Beş FKU hastası bebek 32 ay süreyle Albumaid XPTM ile beslenilmiş ve sonuçlar aynı süre Lofenalac ile beslenmiş bebeklerle kıyaslanmış, bebeklerde tatmin edici fiziksel ve mental gelişimin sağlandığı ve hidrolizatlar arasında gelişimi destekleme açısından önemli farklılıklar olmadığı, hidrolizatların birbirleri yerine kullanılabileceği belirtilmiştir (49). Büyük nötral aminoasitler (LNAA): FA haricinde lösin, izolösin, treonin, tirozin, metiyonin, triptofan, valin ve histidin esansiyel AALeri LNAA olarak bilinir (17). LNAA özellikle gençlik döneminde uyulmayan ya da bırakılan FKU diyetleri yerine kullanılan kan FA oranının belirli bir seviyede tutulması açısından oldukça önemli bir alternatif tedavidir. LNAA tedavisi; beyin FA konsantrasyonunun azalmasını (15), kan FA konsantrasyonunun azalmasını (16) ve/veya beyindeki FA olmayan LNAA konsantrasyonlarının yükselmesini (17) hedeflemektedir. FKU hastaları için FA'den kısıtlı diyet tedavisi yerine LNAA kullanım tedavisi ilk kez 1948 yılında önerilmiş olup (50), fareler üzerinde ilk kez 1976 yılında denenmiştir (51). LNAA ve dolayısıyla FA kan-beyin ve kan-bağırsak bariyerinden geçerek taşınır. Beyin ve kan FA seviyesinin kontrol altına alınması için önerilen LNAA diyetinin prensibi ise şöyledir: Alınan tüm LNAA ortak bir taşıma sistemini paylaşarak beyin ya da bağırsak bariyerini geçer. LNAA'nın yüksek plazma konsantrasyonları FA'in beyin ya da bağırsak bariyerini aşmasını azaltabilir ya da engelleyebilir (52). Bu hipotez ilk kez hiperfenilalaninemili fareler üzerinde denenmiş ve aynı kan FA seviyesinde olmalarına rağmen LNAA tedavisi gören farelerin beyin FA seviyesinin kontrol grubu farelerine oranla oldukça düşük olduğu gözlemlenmiştir (51). O zamandan günümüze kadar farklı tedavi hedefleri oluşturularak farklı LNAA kombinasyonları düzenlenmiştir. Bazı LNAA kombinasyonları birer LNAA olmamalarına rağmen arjinin ve lisin de içermektedir (17). LNAA

takviyesiyle ilgili yapılan FKU diyet çalışmalarında; LNAA (15), lizin ve/veya arginin ilaveli LNAA (16, 53, 54) ya da sadece treonin (55) kullanılmış; deneklerin proteinden kısıtlı diyet uygulanmadığındaki kan FA seviyeleri, LNAA takviyeli diyet uygulandığındaki kan FA seviyeleriyle karşılaştırılmıştır. Fareler üzerinde yapılan çalışmalardan sonra Matalon ve arkadaşları, FKU hastalarının diyetlerini değiştirmeden günde üç kez LNAA ilavesi yapmış, 0.5-1 g/kg gün LNAA ilavesinde kan FA konsantrasyonunda başlangıç değerine göre yaklaşık %50'lik bir azalma tespit etmişlerdir (56). Bu sonuçlar diyetle düzenli LNAA tüketiminin sindirim sistemindeki FA emilimini düşürebileceğini düşündürmektedir. Kan FA konsantrasyonlarındaki azalma, düşük FA emiliminden kaynaklanıyorsa, tüm LNAA'ların bu dozajdaki takviyesi gerekli olmayabilir; çünkü 50 mg/kg'a kadar olan treonin takviyesi, kandaki FA konsantrasyonunu % 20-50 oranında düşürmek için yeterli olduğu Sanjurjo ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (55). Esansiyel aminoasit eksikliği durumunda, kan FA seviyesinin düşürülmesi LNAA ilavesine ek olarak, artan esansiyel aminoasit miktarına bağlı olarak artan protein sentezinden kısmen de olsa kaynaklanabilir. Ancak şimdiye kadar çalışılan hastaların esansiyel aminoasit eksiklikleri olup olmadığı, çalışmalarda hastaların kullandığı proteinlerin aminoasit miktarları üzerine veriler olmadığı nedeniyle bu durum tam olarak bilinmemektedir (17). FKU'lu farelerde beyin LNAA konsantrasyonunun ve FKU'lu bireylerde beyin tirozin konsantrasyonunun düşük olduğu bildirilmiştir (57). Oral LNAA takviyesinin, özellikle valin, izolösin ve lösin ilavesinin FKU hastalarının beyin FA seviyesini düşürmenin yanı sıra (15, 53), beyin nörofizyolojik ve nöropsikolojik fonksiyonlarını da oldukça geliştirdiği (58) araştırmacılar tarafından belirlenmiştir. FKU hastalarında yüksek FA konsantrasyonu beyin nörotransmitter konsantrasyonunu düşürür ve bunun sonucunda FKU'lu bireylerin beyin omurilik sıvısı ve beyin dokusundaki dopamin, serotonin ve diğer metabolitlerinin miktarında azalma görülür (17). Doğal protein alımının kısıtlanmadığı FKU'lu hastalarda tirozin ve triptofan ilavesi nörotransmitter metabolizmayı, reaksiyon süresini ve tepki vermeyi geliştirir (59), bu sonuçlara göre diyet tedavisi yerine tirozin ve triptofan karışımı önerilebilir. Prefrontal korteksin en çok dopamin yoksunluğundan etkilenmesinden dolayı

yüksek dozlarda tirozin ve L-dopamin kullanımının olumlu etki göstermesi beklenmiş, ancak yapılan araştırmalar sonucunda herhangi olumlu bir etki bulunamamıştır (17).

Tetrahidrobiopterin (BH4/sapropterin) ilavesi: Sapropterin ya da BH4, PAH enziminin doğal kofaktörüdür ve FA'den tirozin sentezlenmesi, epinefrin (adrenalin) üretimi, serotonin, dopamin ve norepinefrin (noradrenalin) sentezi için gereklidir. Kan FA seviyesi normalden yüksek olan bireylerde kan FA konsantrasyonunu kontrol altında tutmak için kullanılan, PAH aktivitesini ve dolayısıyla FA toleransını arttıran alternatif bir tedavi olarak son zamanlarda kabul görmüştür (18). BH4 kullanımının güvenli bir şekilde ilerlemesi için FKU'lu bireylerin tükettikleri protein içerik ve miktarları göz önüne alınarak, plazma FA konsantrasyonunu kontrol altında tutmak için çeşitli diyet protokolleri geliştirilmiştir (19,20). Ancak bireylere bu diyetlerin her zaman güvenilir olmadığı belirtilmelidir (20). BH4 tedavisi sonucunda, bireylerin kan FA seviyelerinde farklılıklar görülse de genel olarak %30'luk bir azalma görülmüş ve hafif FKU'lu bireyler için olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir (18). BH4 tedavisine cevap veren çocuklarda, izin verilen günlük FA miktarı yaklaşık 500-1000 mg'a kadar (18) ya da 18-40 mg FA/kg vücut ağırlığı'na kadar (19) çıkartılabilir, bu da düşük proteinli diyet ürünleri yerine 2-3 porsiyon normal ekmeğe ya da tahıl ürünlerinin tüketilebileceği anlamına gelmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre; BH4 tedavisi uygulanmamış FKU'lu bireylerin FA toleranslarında bir artış olduğu, bu nedenle bireylerin BH4 denemesinden önce FA toleranslarının kapsamlı şekilde değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (19, 20). BH4 tedavisi yüksek maliyeti nedeniyle erişimi zor olsa da, metabolik kontrolün ve sağlığın geliştirilmesi ihtimali tedaviye olumlu yanıt verenler için umut vericidir (36). Günümüzde BH4'ün sentetik formu olan sapropterin dihidroklorid oral tablet olarak satılmakta ve ilaç takviyesi olarak kullanılmaktadır (60). Fenilalanin Amonyum Liyaz Enzimi(PAL):Son yıllarda FKU hastalarında diyet harici farklı tedavi yöntemleri üzerine araştırmalar yapılmış ve enzim değiştirme tedavisi üzerine yoğunlaşmıştır. Fenilalanin amonyum liyaz (PAL) enzimi PAH'tan daha farklı bir yol izleyerek FA'yi metabolize eden ve böylece kan FA seviyesinin

kontrol altında tutulmasına yardımcı olacağı düşünülen bir enzimdir. PAL; PAH'ın aksine kofaktör gerektirmeyen otokatalitik bir enzimdir. Memelilerde bulunmayan ancak mantar ve bitkilerde doğal olarak bulunan PAL; FA'ı trans-sinamik asit ve amonyuma dönüştürür. Yapılan çalışmalarda trans-sinamik asit laboratuvar hayvanları üzerinde embriyotoksik etki göstermemiştir (22). Günlük diyete bağlı olmakla birlikte PAL reaksiyonu sonucu FA'den yaklaşık 3 g trans-sinamik asit oluşmakta ve bu oran hem sağlıklı bireyler hem de FKU'lu bireyler için zararsız olarak tanımlanmaktadır. Trans-sinamik asit küçük miktarlarda benzoik ve sinamik asitle birlikte idrarla hippürik asit olarak atılır. Az miktarda açığa çıkan amonyak ise metabolik açıdan önemsizdir ve üre döngüsüyle metabolize olur (23). PAL'ın optimum pH'sı (>8.0) ince bağırsak ortamının pH'sından (6.0-7.4) daha yüksektir ve ağız yoluyla alınan PAL korunmadığı takdirde sindirim enzimleri tarafından bozunacaktır (21). Deri altına PAL enjeksiyonunda ise bağışıklık sistemi tarafından saldırıya uğrayacağı ya da bağışıklık sistemini düşüreceği düşünülmektedir. Ayrıca oral yolla kullanımı hastalar açısından daha kolay olacaktır. PAL'ın sindirim sisteminde bozunmadan tüketilebilir olması yönünde pek çok çalışma yapılmış ve polietilen glikol (PEG) ile enzimin parçalanmadan ve özelliklerini kaybetmeden korunması sağlanmıştır. Fareler üzerinde yapılan pek çok deneyde PEG-PAL enziminin kan FA seviyesini düşürmede başarılı olduğu kanıtlanmıştır (23). Elde edilen bu veriler umut verici olsa da FKU hastalarında uzun süreli PAL kullanımının getireceği sonuçlar henüz tam olarak bilinmemektedir (21,23).

## KAYNAKLAR

1. Christ SE, Asbjorn Folling and the discovery of phenylketonuria. *J Hist Neurosci*. 2003;12:44-54.
2. Ney DM, Gleason ST, van Calcar SC, MacLeod EL, et al. Nutritional management of KU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(1):32-39.
3. Sönmez G, Fenilketonüri, İnsan Sağlığı ve Hastalıklar Dergisi 2008;3(1): 32-33. Türkçe.
4. Walter JH, White FJ. Blood phenylalanine control in adolescents with phenylketonuria. *Int J Adolesc Med Health*. 2004;16:41-45.
5. Kanufre VC, Soares RD, Alves MR, Aguiar MJ, Starling AL, Norton RC. Metabolic syndrome in children and adolescents with phenylketonuria. *J Pediatr*. 2015;91:98-103.
6. Couce ML, Sánchez-Pintos P, Vitoria I, De Castro MJ, et al. Carbohydrate status in patients with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):103.
7. Mirás A, Bóveda MD, Leis MR, A. Mera A, et al. Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients. *Mol Genet Metab* 2013; 108:149-154.
8. Evans S, Daly A, MacDonald J, Preece MA, et al. The micronutrient status of patients with phenylketonuria on dietary treatment: an ongoing challenge. *Ann Nutr Metab*. 2014;65:42-8.
9. Rocha JC, van Rijn M, van Dam E, Ahring K, Bélanger-Quintana A, et al. Weight management in phenylketonuria: what should be monitored. *Ann Nutr Metab* 2016. 68:60-5.
10. van Calcar SC, Denise RD, Ney M. 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): 1201-1210.
11. Pintoa A, Almeida MF, Cunha A, Carmona C et al. Dietary management of maternal phenylketonuria with glycomacropeptide and amino acids supplements: A case report. . *Mol Genet Metab*. 2017; 13:105-110.
12. Zheng H, Zhang C, Cao W, et al. Preparation and characterisation of the pearl oyster (*Pinctada martensii*) meat protein hydrolysates with a high Fischer ratio. *Int J Food Sci Technol*, 2009;44(6): 1183-91.
13. Lopes DCF, Delvivo FM, Silvestre MPC. Dietary supplements for phenylketonuria: removing Phe by activated carbon. *Nutr Food Sci*, 2006; 36(2): 96-104.
14. Yamashita M, Arai S, Fujimaki M. A low-phenylalanine, high-tyrosine plastein as an acceptable dietetic food. Method of preparation by use of enzymatic hydrolysis and resynthesis. *J Food Sci*, 1976;41(5): 1029-32.
15. 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;103:1169-1178.
16. 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: 732-738.
17. van Spronsen FJ, de Groot MJ, Hoeksma M, et al. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice. *J Inherit Metab Dis* 2010;33: 671-676.
18. Burlina A, Blau N. Effect of BH4 supplementation on phenylalanine tolerance. *J Inherit Metab Dis*, 2009;32: 40-45.
19. Hennermann JB, Bührer C, Blau N, et al. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2005;86:86-90.
20. Singh R, Jurecki E, Rohr F. Recommendations for personalized dietary adjustments based on patient response to tetrahydrobiopterin (BH4) in phenylketonuria. *Top Clin Nutr* 2008;23: 149-157.
21. Levy HL, Sarkissian NC, Scriver CR. Phenylalanine ammonia lyase (PAL): From discovery to enzyme substitution therapy for phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 2018;124:223-229.
22. Hoskins JA, Gray J. Phenylalanine ammonia lyase in the management of phenylketonuria: the relationship between ingested cinnamate and urinary hippurate in humans. *Res Commun Chem*

Pathol Pharmacol, 1982;35: 275–282

23. Sarkissian CN, Gamez A, Wang L, et al. Preclinical evaluation of multiple species of PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008;105(52): 20894-9.
24. Scriver CR, Kaufman S, Woo SLC. The hyperphenylalaninemias. The metabolic basis of inherited disease (7th ed.)1995;1015-75.
25. Anonim. Fenilketonüri ve Protein Metabolizması Hastalarının Beslenmesi, Uludağ Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Beslenme ve Diyet Birimi, 2016. Türkçe.
26. Soltanzadeh N, Mirmoghtadaie L. Strategies Used in Production of Phenylalanine-Free Foods for PKU Management, *Food Science and Food Safety*, 2014;13: 287-299.
27. Gür F, Güzel M, Öncül N, et al. Süt Serum Proteinleri ve Türevlerinin Biyolojik ve Fizyolojik Aktiviteleri, *Akademik Gıda*, 2010;8(1): 23-31. Türkçe.
28. van Vliet D, der Goot E, Bruinenberg VM, van Faassen M, et al. Large neutral amino acid supplementation as an alternative to the phenylalanine-restricted diet in adults with phenylketonuria: evidence from adult Pah-enu2 mice. *J Nutr Biochem*, 2018; 53:20-27.
29. Shoji Yano MD, Kathryn Moseley MS, Colleen Azen MS. Large Neutral Amino Acid Supplementation Increases Melatonin Synthesis in Phenylketonuria: A New Biomarker, *J Pediatr*. 2013; 162(5): 999-1003.
30. Huijbregts SCJ, Bosch AM, Simons QA, Jahja R, et al. The impact of metabolic control and tetrahydrobiopterin treatment on health related quality of life of patients with early-treated phenylketonuria: A PKU-COBESO study. *Mol Genet Metab*, 2018; 125(1-2): 96-103.
31. Setoodeh A, Yarali B, Rabbani A, Khatami S, et al. Tetrahydrobiopterin responsiveness in a series of 53 cases of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in Iran. *Mol Genet Metab Rep*, 2015, 2:77-79.
32. Christ SE, Moffitt AJ, Peck D, White DA. The effects of tetrahydrobiopterin (BH4) treatment on brain function in individuals with phenylketonuria. *Neuroimage Clin*, 2013; 3:539-547.
33. Etzel MR. Manufacture and use of dairy protein fractions. *J Nutr* 2004; 134: 996–1002.
34. Lim K, van Calcar SC, Nelson KL, et al. Acceptable low-phenylalanine foods and beverages can be made with glycomacropeptide from cheese whey for individuals with PKU. *Mol Genet Metab*, 2007;92(1):176–8.
35. Acosta PB, Matalon KM: Nutrition management of patients with inherited disorders of aromatic amino acid metabolism; in Acosta PB (ed): *Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders*. Boston, Jones and Bartlett Publishers, 2010, 119–174.
36. MacLeod EL, Ney DM. Nutritional Management of Phenylketonuria, *Ann Nestlé* 2010;68:58–69.
37. Dangin M, Boirie Y, Garcia-Rodenas C, et al. The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: 340–348.
38. Van Calcar S. C., MacLeod E. L., Gleason S. T., et al. Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids, *Am J Clin Nutr* 2009;89(4):1068–1077.
39. Ney DM, Hull AK, van Calcar SC, et al. Dietary glycomacropeptide supports growth and reduces the concentrations of phenylalanine in plasma and brain in a murine model of phenylketonuria. *J Nutr*, 2008;138: 316– 322.
40. Heindorff M, Becker M, Schuster W, et al. Manufacture of phenylalanine-free protein hydrolysates. East German Patent DD 262,674, 07/12/1988.
41. Delvivo FM, Vieira CR, Biasutti EA, et al. Effect of adsorption medium, hydrolytic parameters and ultrafiltration on the phenylalanine removal from pancreatic whey hydrolysates. *Am J Food Technol* 2006;1(2):94–104.
42. Tomita M, Stone G. New technologies and their application in the milk industry. *Asian Australas J Anim Sci*, 2000;13: 376–82.
43. Lara MG, Izumi C, Greene LJ, et al. Preparation and scaling up of a low phenylalanine enzymatic hydrolysate of bovine whey proteins. *Brazilian J Pharm Sci* 2005; 41(4):459–66.
44. Clemente A. Enzymatic protein hydrolysates in human nutrition. *Trends Food Sci Technol* 2000;11(7):254–62.
45. Silvestre MP, de Souza MW, Junior COL, et al. Effect of enzyme type, enzyme substrate ratio and temperature on phenylalanine removal from milk. *Am J Food Technol*, 2012;7: 123–32.
46. Soares RD, Biasutti EA, Capobiango M, et al. Preparation of enzymatic skim milk hydrolysates with low phenylalanine content. *Acta Farm Bonaerense* 2006;25(3): 325–32.
47. Gregory A. "What kind of food am I? Medical food history, enforcement and future". Lexology. Retrieved, 2013 <https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=60b9f39f-0bad-4682-a072-878ebcf8c592>
48. Pillitteri A, Nettina SM. *Maternal & Child Health Nursing* (4th ed.). Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins 2003;1483.
49. Berry HK, Sutherland BS, Hunt M, et al. Treatment of children with phenylketonuria using a phenylalanine-free protein hydrolysate (Albumaid XP) *Am J Clin Nutr*, 1976;29(4):351-7.
50. Christensen HN, Streicher JA, Elbinger RL. Effects of feeding individual amino acids upon the distribution of other amino acids between cells and extracellular fluid. *J Biol Chem* 1948;172:515–524.
51. Andersen AE, Avins L. Lowering brain phenylalanine levels by giving other large neutral amino acids. A new experimental therapeutic approach to phenylketonuria. *Arch Neurol* 1976; 33:684–684.
52. Pardridge WM. Blood–brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. *Neurochem Res* 1998;23: 635–644.
53. Moats RA, Moseley KD, Koch R, et al. Brain phenylalanine concentrations in phenylketonuria: research and treatment of adults. *Pediatrics*, 2003;112: 1575–1579.
54. 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: 48–54
55. Sanjurjo P, Aldamiz L, Georgi G, et al. Dietary threonine reduces plasma phenylalanine levels in patients with hyperphenylalaninemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36: 23–26.

56. Matalon R, Surendran S, Matalon KM, et al. Future role of large neutral amino acids in transport of phenylalanine into the brain. *Pediatrics* 2003;112: 1570–1574.
57. Smith CB, Kang J. Cerebral protein synthesis in a genetic mouse model of phenylketonuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97: 11014–11019
58. Berry HK, Brunner RL, Hunt MM, et al. Valine, isoleucine and leucine. A new treatment for phenylketonuria. *Am J Dis Child* 1990;144:539–543.
59. 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: 238–245
60. Haberfeld H. Austria-Codex (in German). Vienna: Österreichischer Apothekerverlag. Kuvan 100 mg-Tabletten, 2017.