

Fenilketonürlü Çocuklarda Diyet Tedavisi ve Obezite Sıklığı

Tülay Işık*

İstanbul Medipol Üniversitesi, Türkiye

dyttulay.isik@gmail.com

0000-0003-0160-8336

Volkan Özkaya

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türkiye

volkan.ozkaya@ksbu.edu.tr

0000-0001-7576-2083

ÖZET

Fenilketonüri (FKU), amino asit metabolizmasının en sık görülen, doğuştan gelen, otomozal resesif geçen ve kan fenilalanin (FA) seviyesini normal sınırlarda tutmak için düşük FA diyetinin uygulandığı bir hastalıktır. FKU hastaları obeziteye yatkınlık yaratabilecek karbonhidratlardan ve yağlardan zengin bir diyet tüketme eğilimindedir. Ayrıca FKU'lu bireylerin yeme davranışlarının, düşük proteinli özel ürün/besin içeriğinin, artan protein ikamesi kullanımlarının, egzersiz eksikliğinin, FKU tiplerinin, kadın cinsiyetin ve adolesan dönemin obezite etiyolojisinde yer alabileceği bildirilmiştir. Bazı eski çalışmalar FKU'lu hastalarda obezitenin artışı gösterirken bazı çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Tedavi stratejilerindeki farklılıklar, kan fenilalanin konsantrasyonları için hedef aralıklar ve FKU'nun şiddeti, sonuçta aşırı kilo gelişiminin seyrini modüle eden beslenme alımlarını ve diyet deneyimlerini değiştirebilir. Bu sebeple bu derlemede diyet tedavisi ve ilişkili diyet faktörlerinin obezite sıklığına etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Bununla birlikte FKU tedavisinde, FKU'lu bireylerde obezitenin önlenmesi için beslenme ekibinin beslenme, yeme davranışı ve egzersizin önemine dikkat etmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: fenilketonüri, fenilalanin, diyet terapisi, beslenme durumu, obezite.

Diet Therapy and Obesity Prevalence in Children with Phenylketonuria

ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU) is the most common congenital disorder of amino acid metabolism, inherited in an autosomal recessive manner, and requires a low-phenylalanine diet to maintain blood phenylalanine levels within normal limits. Therefore, PKU patients tend to consume a diet rich in carbohydrates and fats, which can predispose to obesity. It has also been reported that eating behaviors of individuals with PKU, low-protein specialty product content, increased use of protein substitutes, lack of exercise, types of PKU, female gender and adolescence may be involved in the etiology of obesity. While some older studies have shown an increase in obesity in patients with PKU, the results of other studies are inconsistent. Differences in treatment strategies, target ranges for blood phenylalanine concentrations and severity of PKU may alter dietary intakes and dietary experiences that ultimately modulate the course of overweight development. This review therefore aims to assess the impact of dietary treatment and associated dietary factors on the prevalence of obesity. However, in the treatment of PKU, the nutrition team should pay attention to the importance of nutrition, eating behavior and exercise to prevent obesity in individuals with PKU.

Keywords: phenylketonuria, phenylalanine, diet therapy, nutritional status, obesity

GİRİŞ

Fenilketonüri (FKU), Fenilalanin hidroksilaz enzim (PAH) geninde oluşan mutasyon sonucunda doğuştan gelen kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Hastalık, fenilalaninin, tirozine dönüşmesini sağlayan PAH eksikliğinden kaynaklıdır. Ek olarak PAH'ın kofaktörü olan tetrahydrobiopterin (BH4) eksikliği de hastalığın etmenlerindendir. PAH ve BH4 yetersizliğinde kan ve beyinde fenilalanin (FA) artış gösterirken miyelin oluşumu, dopamin, norepinefrin ve serotonin üretimi azalır. Eğer tedavi edilmezse dokularda ve beyinde biriken FA, ciddi ve geri dönüşü olmayan nörolojik hasara neden olabilir. Düşük zeka katsayısı, dikkat süresinin kısalması, zayıf yürütücü işlevler gibi nörobilişsel bulgular ve psikososyal etkiler çocukluk döneminde gözlenmeye başlanır ve eğer tedavi edilmezse bu durum yetişkinliğe kadar uzayabilir. Bununla birlikte epilepsi/nöbet, büyüme geriliği, psikolojik sorunlar, hiperaktivite, ilerleyici mikrosefali, genel halsizlik, dermatit, hafif pigmentasyon, sarı saç ve mavi iris hastada görülebilen diğer belirtilerdir (Ahmadzadeh ve diğerleri, 2022; Coşkun ve diğerleri, 2022).

İlk kez 1934 yılında tanımlanan FKU'nun tanısı, neredeyse tüm dünyada yenidoğan taramalarıyla tespit edilmektedir (Alptekin ve diğerleri, 2018). Etnik gruplara ve coğrafi bölgelere göre insidans oranları değişkenlik gösteren FKU; Dünya'da 1:23.930, Avrupa'da 1:10000, U.S.'de 1:25.000, Japonya'da 1:125.000, İran'da 1:5.000, Türkiye'de ise 1:6.667'dir (Ahmadzadeh ve diğerleri, 2022; Hillert ve diğerleri, 2020).

FKU'da Tıbbi Beslenme Tedavisi

FKU'nun ana tedavisi, yaşam boyu süren düşük FA diyetidir. Düşük FA diyetinin temel amacı; doğal kaynaklardan gelen FA'nin kısıtlanmasıyla, kan ve beyin FA konsantrasyonunu normal sınırlarda tutarak nörolojik problemleri önlemektir (Rodrigues ve diğerleri, 2021). Bunun için diyetten FA içeriği yüksek olan et, tavuk, balık, süt ve süt ürünleri, yumurta gibi doğal protein kaynakları, un, ekmek, makarna vb. tahıllar, yağlı tohumlar, kuru baklagiller ve aspartam içeren besinler çıkarılır. Bu durumda protein ihtiyacı; belirli miktarlarda alınan sebze ve meyve, özel formula mamalar, aminoasit (AA) karışımı ve protein takviyeleri ve düşük proteinli özel besinlerden/ürünlerden (DPÜ) sağlanmaktadır (MacDonald ve diğerleri, 2020).

FKU'da Obezite Durumu ve Katkıda Bulunan Faktörler

FKU'lu bireylerde obezite sıklığının arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Ahmadzadeh ve diğerleri, 2022; Atef Abdelsattar Ibrahim ve diğerleri, 2023; Rocha ve diğerleri, 2013). Obezitenin ortaya çıkmasına yol açan mekanizmalar net olmamakla birlikte FKU diyetinin içeriği, alınan enerji, diyetle bağlı gelişen olumsuz yeme davranışları, yüksek enerjili DPÜ'lerin tüketimi FKU'da obezitenin başlıca nedenleri arasında gösterilmektedir (Ozturk ve diğerleri, 2018; Rocha ve diğerleri, 2013). Bunun yanında cinsiyet, yaş vb. demografik özellikler, hastalık durumu ve fiziksel aktivite yetersizliği de FKU'da obeziteyle ilişkilendirilmektedir (Alghamdi ve diğerleri, 2021; Rodrigues ve diğerleri, 2021; Sena ve diğerleri, 2020; Silveira ve diğerleri, 2022). FKU'lu bireylerde obezitenin arttığını gösteren çalışmaların yanı sıra bazı çalışmalar FKU'lu çocukların ağırlık, beden kitle indeksi (BKI) veya vücut kompozisyonu açısından referans veya kontrol grubuna benzer (de Almeida ve diğerleri, 2020; Evans ve diğerleri, 2017; Ilgaz ve diğerleri, 2019; Silveira ve diğerleri, 2022) bazıları ise FKU'lularda daha yüksek (Ahmadzadeh ve diğerleri, 2022; Atef Abdelsattar Ibrahim ve diğerleri, 2023; Belanger-Quintana ve Martínez-Pardo, 2011; Burrage ve diğerleri, 2012; Couce ve diğerleri, 2018; Walkowiak ve diğerleri, 2019) olduğunu göstermiştir. Bir çalışma ise referans grubuna göre daha düşük obezite oranı (%72 normal; %18 fazla kilolu/obez) bildirmiştir (Camatta ve diğerleri, 2020). Ek olarak Rocha ve ark. (2012) ve Sailer ve ark. (2020) yaptığı

çalışmalarda FKU'lu grup, kontrol grubuna göre daha fazla kilolu olma eğilimi gösterse de bu fark anlamlı bulunmamıştır (Rocha ve diğerleri, 2012; Sailer ve diğerleri, 2020).

Bu nedenle FKU'lu bireylerde obezite gelişimine neden olabilecek diyet, diyetle ilişkili faktörler ve diğer faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

1. FKU'da Diyet Tedavisi

FA diyetinde doğal protein kısıtlandığı için enerji ihtiyacının karbonhidrat ve yağdan karşılanması gerektiği ve bu tüketimin teşvik edilebileceği belirtilmektedir (Ülker ve Şanlıer, 2018; Silveira ve diğerleri, 2022). Ayrıca düşük FA diyetinde tüketimi sınırlanmayan tapyoka, mısır nisaştası, şeker, reçel, bal, tereyağ, bitkisel yağlar gibi pek çok besinin karbonhidrat ve yağdan zengin olması bu fikri desteklemektedir (MacDonald ve diğerleri, 2020). Fazla karbonhidrat ve yağ alımının, FKU'lularda obezite riskini artırabileceği belirtilmektedir (Rocha ve diğerleri, 2013). Pek çok çalışmada karbonhidrattan gelen enerjinin %57-69 aralığında ve yüksek olduğu; yağdan gelen enerjinin ise normal veya düşük olduğu belirtilmektedir (Ahmadzadeh ve diğerleri, 2022; Alghamdi ve diğerleri, 2021; Couce ve diğerleri, 2018; Das ve diğerleri, 2013; Evans ve diğerleri, 2019; Moretti ve diğerleri, 2017; Rocha ve diğerleri, 2012; Sailer ve diğerleri, 2020; Silveira ve diğerleri, 2022; Tandoğan ve Bilgin, 2022). Rocha ve ark. (2012), 89 FKU'lunun diyetinin, karbonhidrattan zengin (%59) olduğunu ve normal sınırlarda yağ içerdiğini (%26) belirlemiştir (Rocha ve diğerleri, 2012). Bir çalışmada, FKU'lu bebeklerin enerji ve protein alımının ilk 12 ayda kontrol grubuyla benzer olduğu, ancak 12-24 ay arasında karbonhidrat tüketiminin arttığı (%49'dan %60'a), yağ tüketiminin ise azaldığı (%40'tan %25'e) belirtilmiştir (Evans ve diğerleri, 2019). FKU'lu çocukların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı ve diyetel faktörlerin araştırıldığı çalışmada; karbonhidrattan, yağdan ve proteinden gelen enerji yüzdesi sırasıyla; %67, %24, %10 olarak bildirilmiştir. FKU'lu çocukların kontrol grubuna göre daha yüksek karbonhidrat, daha düşük yağ ve protein içeren bir diyet tükettikleri belirlenmiştir (Sailer ve diğerleri, 2020). Dört günlük besin tüketim kaydının alındığı FKU'lu (n=16) çocuk grubunun diyetinde, karbonhidrattan gelen enerji yüzdesi %63 iken yağdan gelen enerjinin düşük (%21) olduğu bildirilmiştir (Alghamdi ve diğerleri, 2021). Brezilya'da 101 FKU'lu adölesanla yapılan bir çalışmada, fazla kilolu ve obez bireylerin diyetlerinde enerji kaynaklarının dağılımı şöyle bulunmuştur: karbonhidrat %69.2, protein %14.2 ve yağ %16.6. Düşük veya normal kilolu bireylerde ise bu oranlar karbonhidrat %69, protein %13.8 ve yağ %17.2 olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ancak genel olarak, FKU hastalarının diyetlerinin karbonhidrat

açısından zengin, yağ açısından ise oldukça yetersiz olduğu belirlenmiştir (Silveira ve diğerleri, 2022). Ülkemizde 85 FKU’lu hastayla yürütülen bir çalışmada bir günlük besin tüketim kaydı sonucunda tüm yaş guruplarında yüksek karbonhidrat tüketildiği ve diyetin ortalama olarak %67.6 karbonhidrat, %17.9 yağ, %14.3 protein içerdiği gösterilmiştir (Tandoğan ve Bilgin, 2022). Almanya’da, farklı diyet protokollerini inceleyen bir çalışmada 51 FKU’lu adolesan ve genç yetişkin yer almıştır. Bu gruplar; normal beslenenler, AA karışımı kullanan ve kullanmayan vegan diyeti uygulayanlar ile FKU diyeti uygulayanlardan oluşmuştur. Çalışmanın başlangıcında yalnızca FKU diyeti uygulayanlar yüksek karbonhidrat (%61) ve düşük yağ (%24) içeren bir beslenme düzenine sahiptir. Ancak, 3-8 günlük takip sürecinin sonunda, FKU diyeti ve AA karışımı ile vegan diyeti uygulayanların da yüksek karbonhidrat ve düşük yağ tüketimine yöneldiği gözlemlenmiştir (Das ve diğerleri, 2013). İtalya’da Moretti ve ark. (2017), düşük FA diyetinin glisemik indeks ve glisemik yükünü incelediği bir çalışmada ise, FKU’lu çocukların sağlıklı kontrollere göre daha düşük protein ve yağ; daha yüksek karbonhidrat ve lif tükettiğini göstermiştir (Moretti ve diğerleri, 2017). FKU’lu bireylerde düşük yağ alımının, vejetaryen diyetle benzer şekilde uygulanan düşük proteinli beslenme alışkanlığına bağlı olduğu belirtilmektedir (Rocha ve diğerleri, 2012). Protein açısından kısıtlanan besinlerin genellikle yağdan da zengin olması, enerji açığının karbonhidrat içeriği yüksek besinlerle telafi edilmesine neden olmaktadır. Bu durum, diyetin makro besin dağılımında karbonhidrat oranını artırırken protein ve yağ oranını düşürmektedir (Rocha ve diğerleri, 2012; Sailer ve diğerleri, 2020). Ayrıca, FKU diyetinin önemli bir bölümünü oluşturan DPÜ’ler ekmek, makarna ve un gibi karbonhidrat ağırlıklı besinlerden oluşmaktadır ve bu ürünlerin yüksek karbonhidrat içeriği dikkat çekmektedir (Moretti ve diğerleri, 2017). Ek olarak bazı ülkelerde DPÜ’lerin yüksek maliyetli olması ise FKU’lu bireylerin daha çok karbonhidrat ve basit şeker içeren ucuz alternatiflere yönelmesine neden olduğu belirtilmektedir (Ahmadzadeh ve diğerleri, 2022).

FKU’lularda hem anabolizmayı teşvik etmek hem de kan FA seviyelerini artıran katabolizmayı önlemek amacıyla diyetle yeterli enerji alınması hatta artırılması beklenmektedir (Rocha ve diğerleri, 2013; Rodrigues ve diğerleri, 2021). Yüksek enerji alımının da potansiyel olarak ağırlık artışına neden olacağı belirtilmektedir (Rocha ve diğerleri, 2013). Ancak yapılan çalışmalar FKU’lu bireylerin enerji alımının, ya sağlıklı kontrolleriyle veya önerilerle benzer (Evans ve diğerleri, 2019; Evans ve diğerleri, 2017; Sailer ve diğerleri, 2020; Silveira ve diğerleri, 2022) ya da daha düşük (Aktaş ve diğerleri, 2021; Das ve diğerleri, 2013; Tandoğan ve Bilgin, 2022) olduğunu göstermektedir.

2. FKU’da Yeme Davranışları

Genel popülasyonda çocuklarda yiyeceklerle ilgili kontrol edici, ödüllendirici veya cezalandırıcı uygulamalar, çocuklarda sağlıksız beslenme ve fazla kiloyla ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle FKU’lularda, düşük FA diyeti gevşetilir veya yasaklı yiyeceklerle izin verilirse yenilen miktarın kontrol edilemeyeceği ve aşırı yemeye yol açabileceği belirtilmektedir (Rocha ve diğerleri, 2013). FKU’lu hastaların bireysel yiyecek seçimleri ve beslenme kalıpları hakkında bilgi veren çok az çalışma bulunmaktadır (Tandoğan ve Bilgin, 2022; Evans ve diğerleri, 2018). Daly ve ark. (2020) FKU’lu çocukların diyet profillerini incelediği 3 yıllık prospektif çalışmada; normal besinlerin %42’sinin enerjiye katkı sağladığını ve DPÜ’lerin %33, protein takviyelerinin %21 ve %2’sinin ise FA içeren patates, cips ve sebzelerden geldiğini tespit etmişlerdir. Şeker alımının büyük kısmı ise (%61) kola, limonata gibi içeceklerden, meyveler, şekerlemeler, reçel, bal ve domates sosu gibi yiyeceklerden geldiğini belirlemişlerdir. Ana yağ kaynaklarının sırasıyla tereyağı, sıvı yağlar, patates cipsi ve patates kızartmasından geldiğini bildirmişlerdir. Ek olarak DPÜ’lerin, ortalama lif alımının %50’sini sağladığını belirtilmiştir. Bu çalışmada, ayrıca 12 yaşından büyük çocukların daha düzensiz beslendiğini; genellikle makarna ve ekmeğe dayalı beslendiklerini, kahvaltıyı atladıklarını, okulda öğle yemeklerini atıştırma ile geçiştirdiklerini ve okuldan sonra akşama doğru daha fazla yemek yediklerini de ortaya koymuştur (Daly ve diğerleri, 2020). Türkiye’de yapılan bir çalışmada, FKU’lu çocukların %55.3’ünün üç öğün yemek yediği, %64.7’sinin ara öğün yaptığı, %85.9’unun kızartma ağırlıklı beslendiği ve %65.8’inin haftada bir ya da daha fazla cips ve patates kızartması yediği belirlenmiştir (Tandoğan ve Bilgin, 2022). Ayrıca FKU’lu çocuklar farklı tatlara alışkın olmadıkları için potansiyel olarak protein içerebilecek yeni veya farklı besinlere karşı korkuyla yaklaşma, kaçınma veya reddetme vb. olumsuz beslenme davranışları geliştirebilmektedir (Evans ve diğerleri, 2018). Evans ve ark. (2018) yaptığı bir çalışmada; FKU’lu çocukların sağlıklı çocuklara göre besin neofobisinin daha yüksek olduğu ($p < 0.0001$) ek olarak FKU’lu çocukların ekmek, makarna gibi yüksek karbonhidratlı (düşük proteinli) besinleri ve bisküvi gibi tatlı atıştırma ile daha fazla tükettikleri gösterilmiştir (Evans ve diğerleri, 2018). Bununla birlikte teorik olarak, FKU’lu bireylerin meyve ve sebzeyi bolca tüketmesi beklenmesine rağmen, bu gruptaki bireylerin gönülsüzce bu yiyecekleri tükettikleri belirtilmiştir (Rocha ve diğerleri, 2013). Ayrıca yaşlandıkça FKU’lu bireyler, okul veya iş gibi nedenlerle evden uzakta olduklarında, diyetlerini gevşetebildikleri ve daha kolay bulunan yüksek kalorili yiyeceklerle yöneldikleri gözlemlenmiştir. Beklenildiği üzere bu durum, FKU’lularda artan BKİ ile ilişkilendirilmektedir (Robertson ve diğerleri, 2013).

3. FKU'da DPÜ ve Protein İkamesi Kullanımı

Her ne kadar protein ikameleri ve DPÜ'ler, FKU'lu çocuklarda ana enerji kaynağı olarak kabul edilmemesi de, Daly ve ark yaptığı çalışmada bu ürünlerin günlük enerjiye katkısının önemli olduğu belirtilmiştir (Daly ve diğerleri, 2020). DPÜ'ler, diyetin toplam enerjisinin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır ve bu ürünler yüksek oranda karbonhidrat ve yağ içermektedir (Rocha ve diğerleri, 2013; Wood ve diğerleri, 2020). Bu nedenle, DPÜ'ler ve protein ikameleri FKU'lu bireylerde aşırı kilo ve obeziteye yol açabilir (Robertson ve diğerleri, 2013; Rocha ve diğerleri, 2013). FKU'da fazla kilo ve obezitenin değerlendirildiği bir çalışmada, DPÜ'lerin (ekmek, makarna, un, kahvaltılık tahıl) protein içeriği denk olan besinlerden %2 ile %18 daha fazla enerji içerdiği belirtilmiştir (Tablo 1). Özellikle düşük proteinli özel sütlerin, normal sütlerden daha fazla enerji içerebileceği ve bunun neredeyse yarısının karbonhidrat kaynaklarından (%48-50) geldiği görülmektedir. Ek olarak DPÜ'lere eklenen şeker, sukroz, dekstroz gibi tatlandırıcılar, bu ürünlerden fazla enerji alınmasına sebep olabileceği belirtilmiştir (Rocha ve diğerleri, 2013).

Tablo 1. Eşdeğer proteine sahip besinlerle karşılaştırılan proteini düşük özel ürünlerin enerji ve karbonhidrat içeriği

	Buğdaydan yapılmış besinler		Farklı nişastalardan yapılmış düşük proteinli özel ürünler		Düşük proteinli besinlere eklenen içerikler
	Enerji (kkal/100g)	CHO (g/100g)	Enerji (kkal/100g)	CHO (g/100g)	
Ekmek	219	46.1	259	51	Buğday, pirinç, Tapyoka nişastası, bitkisel sıvı yağ, selüloz, dekstroz, maya, kabartıcılar, jelleştiriciler
Makarna (Çiğ)	342	74.1	363	87-90	Darı/mısır/ patates nişastası, emülgatörler
Un	341	77.7	355	87-90	Buğday nişastası, şeker, stabilizatörler, kabartıcılar
Süt	66	4.5	40-89	5-10.8	Su, laktoz, ± krema, maltodekstrin, bitkisel sıvı yağ

Kahvaltılık Tahıl	376	89.6	385	93.6	Darı/buğday nişastası, şeker, sukroz, bal tozu
Sosisli Sandviç	278	13.1	148	27.2	Darı/patates nişastası, kuru sebze karışımı, bitkisel sıvı yağ

Kaynak: (Rocha ve diğerleri, 2013)

İtalya’da FKU’lu (n=21) ve sağlıklı çocuklarla yürütülen bir çalışmada, protein ikameleri ve DPÜ’lerin günlük toplam enerji, protein ve karbonhidrat alımına %60’tan fazla katkı sağladığı bulunmuştur. Ayrıca yağ ve lif alımının yaklaşık üçte birini oluşturduğu gösterilmiştir (Moretti ve diğerleri, 2017). Pena ve ark. (2015) farklı ülkelerdeki DPÜ’lerin etiketlerini incelediklerinde, bu ürünlerin %75’inin daha fazla enerji, %58’inin daha fazla yağ ve %92’sinin daha fazla karbonhidrat içerdiğini bulmuşlardır (Pena ve diğerleri, 2015). Couce ve ark. (2018) FKU’lu çocukların tükettikleri AA karışımlarının, toplam enerjiye olan katkısının %35.58 olduğunu göstermiştir (Couce ve diğerleri, 2018). Birleşik Krallık’taki 146 farklı DPÜ’nün besin bileşimlerini inceleyen bir çalışmada; DPÜ’lerin %43-100 arasında daha az protein içerdiği, çoğunun (%91; n=133) FA içeriğinin 25 mg/100 g altında olduğu ve %68’inin daha fazla karbonhidrat, %72’sinin ise ilave şeker içerdiği belirlenmiştir. Normal besinlerin karbonhidrat kaynakları beyaz un, buğday irmiği, pirinç ve pirinç unu iken, DPÜ’lerin ana karbonhidrat kaynaklarının %72 oranında darı/mısır ve % 56 oranında patates nişastası olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, DPÜ’lerin %77’si ilave lif içerirken, normal besinlerin %18’i ilave lif içermektedir (Wood ve diğerleri, 2020).

4.FKU’da Obeziteyle İlişkili Diğer Faktörler

Çoğunluğu çocuklardan ve adolesanlardan oluşan FKU hastalarının büyüme durumunu, fazla kilo veya obezite gibi sorunlarını araştıran sistematik derleme ve meta-analiz çalışmaları; FA kısıtlı diyetin, FA kısıtlı diyetin bu grupta obezitenin ana nedeni olmadığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte bu çalışmalar hastalık, fiziksel aktivite, yaş ve cinsiyet gibi etkenlerin de göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamıştır (İlgaz ve diğerleri, 2019; Rodrigues ve diğerleri, 2021; Sena ve diğerleri, 2020). Bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında, FA kısıtlı diyet ile aşırı kilo ve obezite arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. On iki gözlemsel çalışmanın meta-analizi sonucunda FKU hastaları ile sağlıklı kontroller arasında BKİ ve fazla kilo oranlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak, klasik FKU’lu grup için daha yüksek BKİ tespit edilmiştir. Bu durum, klasik FKU’lu hastalarda yüksek kan FA seviyesini engellemek amacıyla verilen fazla kalorienin

aşırı kilo gelişimine yol açtığına bağlanmıştır. Buna rağmen, FA kısıtlı diyetin tek başına aşırı kilo ve obezite gelişimi için bir risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (Rodrigues ve diğerleri, 2021). Bir sistematik derlemede, FA kısıtlı diyetin uzun dönemde FKU'lu hastaların büyüme üzerindeki etkisi araştırılmış ve on üç ilgili çalışma incelenmiştir. Çalışmaların çoğunda, FKU'lu çocuklar sağlıklı çocuklarla benzer BKİ ve fazla kilolu olma oranlarına sahip olsa da, özellikle kadın hastalarda fazla kilolu olma oranı normal popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur. Fazla kilo ve obezitenin nedenlerinin karmaşık olduğu ve FKU'lu hastalarda da bu durumun sağlıklı popülasyona benzer şekilde beslenme alışkanlıkları ve egzersiz eksikliği ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (İlgaz ve diğerleri, 2019). Başka bir sistematik derlemede (2020); FKU'lu çocuk ve adolesanlarda fazla kilo ve obezite prevalansının %7.8 ile %32.6 aralığında olduğu bildirilmiştir. Fazla kilo ve obeziteye bağlı beslenme bozukluğunun en fazla kız çocukları ve adolesanlarda görüldüğü tespit edilmiştir (Sena ve diğerleri, 2020).

Sistematik derleme ve meta-analiz çalışmalarında, yaş ve cinsiyetin FKU'lu grupta önemli farklar oluşturduğu belirlenmiştir. Özellikle kız çocuklarında ve adolesan dönemde, fazla kilo veya obezite sıklığının daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (Belanger-Quintana ve Martínez-Pardo, 2011; Burrage ve diğerleri, 2012; Camatta ve diğerleri, 2020). FKU'lu kız çocuklarında aşırı kilo prevalansının yüksek olmasıyla ilişkili nedensel faktörler; kızların boylarının daha kısa olması, kızların vücut yağıyla yakından ilişkili olan ergenliğe daha erken girmesi ve kız çocuklarında bulunan vücut yağının dişi organizmanın üreme işleviyle ilişkili olabileceği şeklinde açıklanmaktadır (Benedet ve diğerleri, 2013; Burrage ve diğerleri, 2012; Sena ve diğerleri, 2020). Ayrıca adolesan dönemde görülen artışın bu döneme bağlı gelişen fizyolojik ve endokrin değişiklikler nedeniyle olabileceği de belirtilmektedir (Benedet ve diğerleri, 2013). Ek olarak adolesan dönemde, yüksek yağ ve enerji içeren formüllerin kullanımına devam edilmesinin yanı sıra, yemek seçimindeki denetimin azalmasının da obezite ve fazla kiloya yol açabileceği bildirilmiştir (Burrage ve diğerleri, 2012).

Bazı çalışmalar, kan FA seviyesindeki artışla uyumlu olan diyetle zayıf uyumun, FKU'da fazla kilo ve obezite prevalansını olumsuz etkilediğini göstermektedir (Burrage ve diğerleri, 2012; Rocha ve diğerleri, 2012; Sailer ve diğerleri, 2020; Walkowiak ve diğerleri, 2019). Burrage ve ark. (2012) yaptığı çalışmada kan FA seviyesinin, ağırlıkla pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuştur (Burrage ve diğerleri, 2012). Rocha ve ark. (2012) diyetle daha iyi uyumun, fazla kilo ve obezite prevalansının azalmasıyla ilişkili olabileceğini göstermiştir (Rocha ve diğerleri, 2012). Yine bir başka çalışmada (2019), aşırı kilolu olma ile diyetle uyumsuzluk anlamına gelen

zayıf metabolik kontrol arasında güçlü bir bağlantı olduğu bildirilmiştir (Walkowiak ve diğerleri, 2019). Bu durum, kan FA seviyesinin yüksekliğinin ruh hali üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini ve FKU'lu bireylerin kendilerine uygun sağlıklı yiyecek seçiminde zorlanacaklarına bağlanmaktadır. Bunun sonucunda, daha fazla yağ ve kalori içeren hazır besinleri tercih ettikleri için yüksek enerjili diyetlere yönelebileceği bildirilmiştir (Robertson ve diğerleri, 2013). Bunun aksini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır; Camatta ve ark. (2020) yaptığı çalışmada vücut yağ yüzdesiyle diyet uyumun; Silveira ve ark. (2022) ise fazla kilo ve obezitenin diyet tedavisiyle ilişkili olmadığını göstermiştir (Camatta ve diğerleri, 2020; Silveira ve diğerleri, 2022).

Fiziksel aktivitenin eksikliği, obezite ile ilişkili bir faktör olarak görülmektedir ve yapılan araştırmalar, fiziksel aktivitenin yetersiz olmasının obezite riskini artırdığını göstermektedir (Rocha ve diğerleri, 2013). Bazı FKU'lu bireylerin katı FKU diyeti uygularken yaşadıkları anksiyete ve sosyal izolasyon nedeniyle daha hareketsiz bir yaşam tarzı benimseyecekleri belirtilmektedir (Burrage ve diğerleri, 2012). Bunun yanında FKU'lu bireylerde organizasyon becerilerinin yoksunluğu; egzersiz yapmayı veya spor salonuna gitmeyi planlamakta zorlanmalarına neden olabileceğini bildirilmektedir (Belanger-Quintana ve Martínez-Pardo, 2011). FKU'lu bireylerde fiziksel aktiviteyi inceleyen çok az çalışma olsa da, mevcut araştırmalar genellikle bu bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir (Alghamdi ve diğerleri, 2021; Jani et al., 2017). FKU'lu yetişkin ve çocuğun protein alımlarının ve fiziksel aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada (2017) yetişkinlerin %85'i ve çocukların %54.1'i düşük yoğunluklu aktiviteler yapmıştır. Her iki grupta da düşük yoğunluklu aktivitenin, daha fazla yağ dokusuyla ilişkilendirildiği bulunmuştur (Jani et al., 2017). Alghamdi ve arkadaşları (2021), FKU'lu bireylerin obezite nedenlerini inceledikleri çalışmalarında, 7 günlük fiziksel aktivite sürelerini değerlendirmiştir. Sonuçlara göre, FKU'lu bireylerin haftalık ortalama fiziksel aktivite süresi (73 ± 26 dakika) kontrol grubundakilerden (15 ± 43 dakika) belirgin şekilde daha düşüktür (Alghamdi ve diğerleri, 2021).

SONUÇ

FKU'lu bireylerde FA kısıtlı diyetin fazla kilo ve obezite üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Bazı araştırmalar, FKU'luların fazla kilo ve obezite oranlarının kontrol gruplarıyla benzer olduğunu belirtirken, bazıları ise bu oranın daha yüksek olduğunu göstermiştir. Fazla kilo ve obezitenin FKU'lularda görülme nedenleri; cinsiyet, yaş, hastalığın şiddeti, diyet uyum ve fiziksel aktivite eksikliği gibi faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Bunun yanında, FA kısıtlı diyetin yüksek yağ ve karbonhidrat içeriği, yanlış yeme

alışkanlıkları, düşük proteinli ürünlerin (DPÜ) enerji yoğunluğu ve bu ürünlerin sık tüketimi başlıca nedenler arasında sayılmıştır. Farklı çalışmalarda FKU'luların vücut kompozisyonlarının değişken olması; küçük örneklem grupları, çalışmanın yapıldığı yıl, DPÜ içeriklerindeki farklılıklar ve ülkelere göre değişen beslenme ile yaşam tarzı alışkanlıklarına bağlanmıştır. Her ne kadar kesin sonuçlar olmasa da, obeziteye neden olan faktörlerin FKU'lularda da genel popülasyona benzer şekilde etkili olduğu düşünülmektedir. Fazla kilo ve obezitenin önlenmesi için bireysel ihtiyaçlara göre özel beslenme ve fiziksel aktivite programlarının oluşturulması ve bu bireylerin düzenli takibi önerilmektedir. Bu tür yaklaşımlar, özellikle kız çocukları ve ergenlerde fazla kilo, obezite ve ilişkili sağlık sorunlarının önlenmesine katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Ahmadzadeh, M., Sohrab, G., Alaei, M., Eini-Zinab, H., mohammadpour-Ahranjani, B., Rastgoo, S., & Namkhah, Z. (2022). Growth and Nutritional Status of Phenylketonuric Children and Adolescents. doi:10.21203/rs.3.rs-1735248/v1.
- Aktaş, Ş., Öğren, G., Fereli, S., Karğın, D. & İçen, H. (2021). Fenilketonürlü Çocukların Beslenme Durum ve Davranışları Üzerine Annelerin Besleme Davranışlarının Etkisi . Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi , 15 (3) , 174-180.
- Alghamdi, N., Alfheaid, H., Cochrane, B., Adam, S., Galloway, P., Cozens, A., ... Gerasimidis, K. (2021). Mechanisms of obesity in children and adults with phenylketonuria on contemporary treatment. Clinical Nutrition ESPEN, 46, 539–543. doi:10.1016/j.clnesp.2021.10.012.
- Alptekin, I. M., Koc, N., Gunduz, M., & Cakiroglu, F. P. (2018). The impact of phenylketonuria on PKU patients' quality of life: Using of the phenylketonuria-quality of life (PKU-Qol) questionnaires. Clinical Nutrition ESPEN, 27, 79–85. doi:10.1016/j.clnesp.2018.06.005.
- Atef Abdelsattar Ibrahim, H., Fouad Ahmed, G., Mohamed Abdelhamid ElKhashab, K., Amin, A. A., Farag Attia Elsebaey, A., & Sayed Abbas, E. (2023a). Prevalence of overweight and obesity in children diagnosed with phenylketonuria. Journal of Comprehensive Pediatrics, 14(3). doi:10.5812/compreped-136499.
- Belanger-Quintana, A., & Martínez-Pardo, M. (2011). Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: A retrospective study. Molecular Genetics and Metabolism, 104(4), 480–484. doi:10.1016/j.ymgme.2011.08.002

- Benedet, J., Assis, M. A., Calvo, M. C., & Andrade, D. F. (2013). Excesso de Peso Em Adolescentes: Explorando Potenciais fatores de risco. *Revista Paulista de Pediatria*, 31(2), 172–181. doi:10.1590/s0103-05822013000200007
- Burrage, L. C., McConnell, J., Haesler, R., O’Riordan, M. A., Sutton, V. R., Kerr, D. S., & McCandless, S. E. (2012). High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 107(1–2), 43–48. doi:10.1016/j.ymgme.2012.07.006
- Camatta, G. C., Kanufre, V. de, Alves, M. R., Soares, R. D., Norton, R. de, de Aguiar, M. J., & Starling, A. L. (2020). Body fat percentage in adolescents with phenylketonuria and associated factors. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 23, 100595. doi:10.1016/j.ymgmr.2020.100595
- Couce, M. L., Sánchez-Pintos, P., Vitoria, I., De Castro, M.-J., Aldámiz-Echevarría, L., Correcher, P., ... Leis, R. (2018). Carbohydrate status in patients with phenylketonuria. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1). doi:10.1186/s13023-018-0847-x
- Coşkun, T., Çoker, M., Mungan, N. Ö., Özel, H. G., & Sivri, H. S. (2022). Recommendations on phenylketonuria in Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 64(3), 413–434. doi:10.24953/turkjpmed.2021.4098.
- Daly, A., Evans, S., Pinto, A., Ashmore, C., Rocha, J. C., & MacDonald, A. (2020). A 3 year longitudinal prospective review examining the dietary profile and contribution made by special low protein foods to energy and macronutrient intake in children with phenylketonuria. *Nutrients*, 12(10), 3153. doi:10.3390/nu12103153
- Das, A. M., Goedecke, K., Meyer, U., Kanzelmeyer, N., Koch, S., Illsinger, S., ... Ding, X.-Q. (2013). Dietary habits and metabolic control in adolescents and young adults with phenylketonuria: Self-imposed protein restriction may be harmful. *JIMD Reports*, 149–158. doi:10.1007/8904_2013_273
- de Almeida, B. N., Laufer, J. A., Mezzomo, T. R., Shimada, N. C., Furtado, I. H., Dias, M. R., & Pereira, R. M. (2020). Nutritional and metabolic parameters of children and adolescents with phenylketonuria. *Clinical Nutrition ESPEN*, 37, 44–49. doi:10.1016/j.clnesp.2020.03.024.
- Evans, S., Daly, A., Chahal, S., Ashmore, C., MacDonald, J., & MacDonald, A. (2018). The influence of parental food preference and neophobia on children with phenylketonuria (PKU). *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 14, 10–14. doi:10.1016/j.ymgmr.2017.10.007

- Evans, S., Daly, A., Wildgoose, J., Cochrane, B., Chahal, S., Ashmore, C., ... MacDonald, A. (2019). 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*, 11(3), 552. doi:10.3390/nu11030552
- Evans, M., Truby, H., & Boneh, A. (2017). The relationship between dietary intake, growth and body composition in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 122(1–2), 36–42. doi:10.1016/j.ymgme.2017.07.007.
- Hillert, A., Anikster, Y., Belanger-Quintana, A., Burlina, A., Burton, B. K., Carducci, C., ... Blau, N. (2020). The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria. *The American Journal of Human Genetics*, 107(2), 234–250. doi:10.1016/j.ajhg.2020.06.006.
- Ilgaz, F., Pinto, A., Gökmen-Özel, H., Rocha, J. C., van Dam, E., Ahring, K., ... MacDonald, A. (2019). Long-term growth in phenylketonuria: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 11(9), 2070. doi:10.3390/nu11092070.
- Jani, R., Coakley, K., Douglas, T., & Singh, R. (2017). Protein intake and physical activity are associated with body composition in individuals with phenylalanine hydroxylase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*, 121(2), 104–110. doi:10.1016/j.ymgme.2017.04.012
- MacDonald, A., van Wegberg, A. M., Ahring, K., Beblo, S., Bélanger-Quintana, A., Burlina, A., ... van Spronsen, F. J. (2020). Correction to: PKU Dietary Handbook to accompany PKU Guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1). doi:10.1186/s13023-020-01486-6.
- Moretti, F., Pellegrini, N., Salvatici, E., Rovelli, V., Banderali, G., Radaelli, G., ... Verduci, E. (2017). Dietary glycemic index, glycemic load and metabolic profile in children with phenylketonuria. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 27(2), 176–182. doi:10.1016/j.numecd.2016.11.002
- Ozturk, Y., Gencpinar, P., Erdur, B., Tokgoz, Y., Isik, I., & Akin, S. B., (2018). Overweight and Obesity in Children Under Phenylalanine Restricted Diet. *HONG KONG JOURNAL OF PAEDIATRICS* , vol.23, no.2, 169-172.
- Pena, M. J., Almeida, M. F., van Dam, E., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Dokoupil, K., ... Rocha, J. C. (2015). Special low protein foods for phenylketonuria: Availability in Europe and an examination of their nutritional profile. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10(1). doi:10.1186/s13023-015-0378-7
- Robertson, L. V., McStravick, N., Ripley, S., Weetch, E., Donald, S., Adam, S., ... MacDonald, A. (2013). Body mass index in adult patients with diet-treated

- phenylketonuria. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 26(s1), 1–6. doi:10.1111/jhn.12054
- Rocha, J. C., MacDonald, A., & Trefz, F. (2013). Is overweight an issue in phenylketonuria? *Molecular Genetics and Metabolism*, 110. doi:10.1016/j.ymgme.2013.08.012.
- Rocha, J. C., van Spronsen, F. J., Almeida, M. F., Soares, G., Quelhas, D., Ramos, E., ... Borges, N. (2012). Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism*, 107(4), 659–663. doi:10.1016/j.ymgme.2012.10.006
- Rodrigues, C., Pinto, A., Faria, A., Teixeira, D., van Wegberg, A. M., Ahring, K., ... Rocha, J. C. (2021). Is the phenylalanine-restricted diet a risk factor for overweight or obesity in patients with phenylketonuria (PKU)? A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 13(10), 3443. doi:10.3390/nu13103443.
- Sailer, M., Elizondo, G., Martin, J., Harding, C. O., & Gillingham, M. B. (2020). Nutrient intake, body composition, and blood phenylalanine control in children with phenylketonuria compared to healthy controls. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 23, 100599. doi:10.1016/j.ymgmr.2020.100599
- Sena, B. dos, Andrade, M. I., Silva, A. P., Dourado, K. F., & Silva, A. L. (2020). Overweight and associated factors in children and adolescents with phenylketonuria: A systematic review. *Revista Paulista de Pediatria*, 38. doi:10.1590/1984-0462/2020/38/2018201.
- Silveira, A. M., Lima, P. L., Alves, M. R., Soares, R. D., Kanufre, V. de, Rodrigues, V. de, ... Aguiar, M. J. (2022). Overweight/obesity in adolescents with phenylketonuria: Protective and predisposing factors. *Jornal de Pediatria*, 98(1), 104–110. doi:10.1016/j.jped.2021.04.009.
- Tandoğan, Z., & Bilgin, M. G. (2022). Fenilketonüri Hastalarının Beslenme Alışkanlıkları ve Besin Tüketim Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Journal of Child*, 22(3), 191-199. <https://doi.org/10.26650/jchild.2022.994409>
- Ülker, İ., & Şanher, N. (2018). Fenilketonürde Beslenme ve Yeni Tedavi Yaklaşımları. *Güncel Pediatri*, 16(2), 187-198.
- Walkowiak, D., Kaluzny, L., Bukowska-Posadzy, A., Oltarzewski, M., Staszewski, R., Moczko, J. A., ... Walkowiak, J. (2019). Overweight in classical phenylketonuria children: A retrospective cohort study. *Advances in Medical Sciences*, 64(2), 409–414. doi:10.1016/j.advms.2019.08.001

Wood, G., Evans, S., Pointon-Bell, K., Rocha, J. C., & MacDonald, A. (2020). Special low protein foods in the UK: An examination of their macronutrient composition in comparison to regular foods. *Nutrients*, 12(6), 1893. doi:10.3390/nu12061893