

Fenilketonüride Enzim Temelli Tanı Yaklaşımları ve Beslenme Tedavisi

Gül Eda Kılınç¹

Özet

Fenilketonüri (FKU), fenilalanin hidroksilaz (PAH) eksikliği nedeniyle fenilalaninin tirozin metabolizmasına dönüşümünün bozulduğu kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Bu bölümde, FKU tanısında kullanılan enzim temelli yöntemler ve tedavisinde uygulanan beslenme tedavileri incelenmiştir. Tanıda, PAH aktivite ölçümleri, fenilalanin/tirozin düzeylerinin belirlenmesi, genetik/moleküler analizler ve BH4 duyarlılık testleri gibi yöntemler ele alınmıştır. Bu yaklaşımlar, yüksek spesifite ve erken tanı imkânı sunarak tedaviye zamanında başlanmasını sağlamaktadır. Yenidoğan tarama programlarında MS/MS ve HPLC gibi teknolojiler, hastalığın erken tespitinde kritik rol oynamakta ve biyokimyasal parametrelerin düzenli izlenmesine olanak tanımaktadır. Fenilalanin/tirozin düzeylerinin düzenli izlenmesi ve genetik/moleküler analizler gibi enzim temelli tanı yöntemleri, sadece erken tanı sağlamakla kalmaz; aynı zamanda bireyselleştirilmiş beslenme tedavisi planlarının oluşturulması ve Phe düzeylerinin etkin şekilde yönetilmesi için de temel veri kaynağı oluşturur. Beslenme tedavisinde temel yaklaşım, düşük fenilalanin içeren kişiselleştirilmiş diyet planlarıdır. Diyet, hastanın yaşına ve Phe düzeylerine göre ayarlanmalı ve Phe içermeyen protein substitütleri ile vitamin, mineral ve uzun zincirli yağ asidi gereksinimi karşılanmalıdır. Gebelik ve emzirme dönemlerinde ise diyet yönetimi özellikle kritik olup, Phe düzeylerinin yakından izlenmesi ve uygun protein substitütlerinin kullanımı önerilmektedir. PKU tedavisinde başarı, yalnızca biyokimyasal parametrelerin kontrolüne değil, aynı zamanda aile eğitimi, sosyal destek ve tedaviye uyumun sağlanmasına da bağlıdır. Sonuç olarak, PKU'nun etkin yönetimi multidisipliner bir yaklaşım, gelişmiş tanı yöntemlerinin uygulanması, bireyselleştirilmiş beslenme stratejileri ve sürekli izlem gerektirmektedir. Enzim temelli tanı yöntemleri ile erken tanı sağlanırken, beslenme tedavisi hastaların nörolojik ve fizyolojik sağlığının korunmasında merkezi rol oynamaktadır.

1 Arş. Gör. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, e-mail: guleda.kilinc@omu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9068-3081

1. Giriş

Metabolik bozukluklar, metabolik enzimlerin biyogenezinde, oluşumunda veya aktivitesinde rol oynayan genlerin mutasyonları nedeniyle ortaya çıkabilmekte ve bu da enzimatik eksikliğe ve ciddi, yaşamı tehdit eden metabolik bozukluklara yol açabilmektedir (Boyer et al., 2015). Metabolizma, makromoleküllerin enerji üretmek için parçalandığı veya enerji depolamak için kullanıldığı süreçtir. Normal hücrelerde makromoleküller, oksijen varlığında metabolik enzimler tarafından katabolize edilen bir dizi biyokimyasal reaksiyondan geçerek mitokondriyal solunum yoluyla ATP üretilmektedir. Bu metabolik aktiviteden kaynaklanan yan ürünler daha sonra geri dönüştürülmekte veya elimine edilmektedir. Mutasyon veya ifade düzeylerindeki değişiklikler nedeniyle bu enzimlerin aktivitesindeki düzensizlikler, çeşitli metabolik bozukluklara yol açabilmektedir (Sreedhar & Zhao, 2018). Kalıtsal metabolik bozuklukları sınıflandırmaya yönelik ilk girişim, 1960 yılında “Kalıtsal Hastalıkların Metabolik Temelleri”nin ilk baskısının yayınlanmasıyla başlamıştır. O zamandan beri, patolojik mekanizmalara dayalı bir sınıflandırmada dahil olmak üzere çeşitli sınıflandırma sistemleri önerilmiştir. Sınıflandırmalarda tek organ sistemlerini içerenler ve çok sistemli olarak ikiye ayıran klinik sınıflandırmalar da mevcuttur (Braulke et al., 2013). Doğuştan Metabolizma Hataları Çalışma Derneği-Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism- (SSIEM) tarafından, bozukluk gruplarının ilgili spesifik biyokimyasal yola göre atandığı hiyerarşik bir sınıflandırma oluşturulmuştur (Zschocke, 2014). Yakın zamanda önerilen bir nozoloji, 1000’den fazla köklü hastalık ve 100’den fazla geçici hastalığı içermekte olup, bunlar 130 gruba ayrılmıştır (Ferreira et al., 2019).

Doğuştan gelen metabolizma hataları, metabolik bir yoldaki enzimatik eksiklikten kaynaklanmaktadır. Enzim eksikliğinin bir sonucu olarak, substratlar birikebilmekte ve ürünler eksik hale gelebilmektedir. Bu substratlar veya metabolitleri ise toksik olabilmektedir. Bu nedenle, bu bozukluklarda temel bir tedavi prensibi, toksik ürünler üreten besin maddelerinin tüketimini azaltarak veya bu tür toksik metabolitlerin atlanmasını artırarak doku ve plazmadaki toksik substrat konsantrasyonlarını azaltmaktır. Benzer şekilde, ikinci bir temel tedavi prensibi, normal büyüme ve gelişme için daha distal bir ürün veya ürünler gerekliyse, eksik ürünlerin takviye yoluyla veya eksik enzimi bypass ederek sağlanmasıdır. Rezidüel enzim aktivitesi devam ettiğinde, bir diğer yaygın strateji, enzim aktivitesini artırmak için vitamin veya kofaktör sağlamaktır. Aynı bozukluğa sahip hastalar için bile geniş bir metabolik tolerans yelpazesi vardır. Bu nedenle, önerilen beslenme tedavisi, her hastanın toksik metabolite toleransını, gelişim aşamasını ve klinik durumunu dikkate alarak kişiselleştirilmelidir (Acosta & Yannicelli,

2001). Doğuştan metabolizma bozukluğu olan hastaların tedavisinde gerekli olan diyet düzenlemeleri, hastaları esansiyel bir amino asit, yağ asidi veya mikro besin eksikliği riskiyle karşı karşıya bırakabilmektedir. Bu tür eksikliklerin önlenmesine yardımcı olmak için makro ve mikro besinleri içeren ancak sorunlu substratı içermeyen özel tıbbi formüller mevcuttur. Ayrıca, bu bozuklukların çoğunun kronik tedavisinde protein yeterliliğinin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekli olup diyet alımına, genel klinik duruma, prealbümin ve serum albümini gibi biyokimyasal belirteçlerin ölçümüne ve zaman içinde büyümenin izlenmesine dikkat gerektirmektedir. Ayrıca, uygun ağırlık kazanımı ve fazla kilo ve obezitenin olası uzun vadeli sağlık sonuçları konusunda rutin izleme ve danışmanlık sağlanmalıdır (Organization & University, 2007).

Kalıtıl metabolik bozuklukları biri aminoasit metabolizması bozuklukları olup en iyi bilinen örneklerinden biri fenilketonüridir (Van Spronsen et al., 2021). Bu bölümün amacı fenilketonüride enzim temelli tanı yaklaşımlarını ve hastalığa özgü beslenme tedavilerini ele alarak, tanı-tedavi sürecinde beslenme tedavisinin rolünü bütüncül bir bakış açısıyla ortaya koymaktır.

2. Fenilketonüri (FKU)

Fenilketonüri (FKU), esansiyel amino asit fenilalanin (Phe) metabolizmasını etkileyen otozomal resesif kalıtsal bir hastalıktır (Elhawary et al., 2022). Her gebelikte, fetüsün iki alelik mutasyona sahip olma olasılığı %25'tir. Fenilalanin hidroksilaz (PAH) geninde 1200'den fazla varyant tanımlanmıştır, en yaygın olanı c.728G > A (p. Arg243Gln) mutasyonudur (Vinueza, 2023). FKU, Phe'nin tirozine (Tyr) dönüşümünü katalize eden bir karaciğer enzimi olan PAH eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Tetrahidrobiopterin (BH4), PAH aktivitesi için gerekli bir kofaktördür (Stone et al., 2023). Bu yol, diyetle alınan Phe'nin yaklaşık %75'ini katalize etmekte ve geri kalanı protein sentezi için kullanılmaktadır. Bu yol kusuru, kanda ve idrarda Phe konsantrasyonunun yükselmesine ve ayrıca metabolitleri olan fenilasetat ve fenil laktat düzeylerinin artmasına neden olmaktadır. Bu yüksekliğe sahip hastaların yaklaşık %98'inde PAH'ta bir kusur ve yaklaşık %2'sinde BH4 metabolik kusuru bulunmaktadır (Ho & Christodoulou, 2014). FKU genellikle hiperfenilalanineminin şiddetine göre klasik veya şiddetli FKU, orta dereceli FKU, hafif hiperfenilalaninemi ve FKU dışı hiperfenilalaninemi (HPA) hiperfenilalaninemi (MHP) olarak sınıflandırılmaktadır (CR, 2001). Klinik olarak, tedavi edilmeyen hastalarda ciddi zihinsel engellilik, epilepsi ve davranışsal, psikiyatrik ve hareket sorunlarının yanı sıra ciltte, gözlerde ve saçlarda hafif pigmentasyon, egzama ve küf kokusu gelişmektedir (Blau et al., 2010).

FKU'nun tarihsel sürecine bakıldığında, Batı Norveç'te Asbjørn Følling, 1934'te zihinsel engelli iki kardeşi muayene etmiş ve annesine, onları iyice muayene ettiğine dair güvence verebilmek için, ferrik klorür kullanarak idrarlarında “keton cisimleri” testi yapmıştır. Beklenen mor renk yerine yeşil bir renk elde edilince bilinmeyen kromojeni fenilpirüvik asit olarak doğru bir şekilde tanımlamıştır. Bu madde daha önce doğada hiç bulunmamış olup Følling, bunun diyet fenilalanininden türetildiği sonucuna varmış ve duruma oligophrenia phenylpyruvica adını vermiştir. Bu keşiften kısa süre sonra ABD'de Jervis ve İngiltere'de Penrose ve Quastel, duruma fenilketonüri adını vermiştir (Woolf & Adams, 2020). FKU, Avrupalılarda en sık görülen kalıtsal hastalıklardan biridir ve ABD'de yaklaşık 10.000 canlı doğumda 1'ini oluşturmaktadır. Ancak FKU'nun yaygınlığı dünya genelinde etnik kökenlere ve coğrafi bölgelere göre önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Avrupa'da, FKU'nun görülme sıklığı Rusya'da 1:850 iken Finlandiya'da yalnızca 1:112.000 canlı doğuma kadar değişkenlik göstermektedir. FKU, Japonya'da 1:125.000'lik bir görülme sıklığıyla daha az görülmektedir (Hillert et al., 2020). Ülkemizde ise 3.600-4.000 doğumdan 1'inde fenilketonüri görüldüğü belirtilmiştir (Köksal & Gökmen, 2016).

3. FKU'da Enzim Temelli Tanı Yaklaşımları

Enzimler, çeşitli katalitik işlevlere sahip son derece önemli bir biyomakromolekül sınıfını oluşturmakta ve canlı organizmalarda hücresel metabolizmayı düzenleme ve homeostazı koruma gibi görevlere sahiptirler (Copeland, 2023). İnsanlarda enzimler, enerji metabolizmasında, metabolit biyosentezinde, hücresel homeostazda ve çeşitli ilaçların ve çevresel toksik maddelerin metabolik olarak temizlenmesinde önemli roller oynamaktadır (Shen et al., 2021). Canlı organizmada enzim aracılı biyokimyasal basamaklı reaksiyonların aşırı karmaşıklığı göz önüne alındığında, enzimlerin kalıtsal hastalıkların, kötü huylu tümörlerin, nörodejeneratif hastalıkların, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların ve diğer organizma hasarı biçimlerinin gelişimi de dahil olmak üzere çok sayıda patolojik süreçte yakından rol oynadığı kanıtlanmıştır (Ajoobady et al., 2023). Bu rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan ilaçların yaklaşık %53'ünün enzimleri doğrudan hedefleyebildiği ve böylece enzimlerin temel bir terapötik hedef sınıfı olarak rolünü doğruladığı bildirilmiştir (Brown & Boström, 2018). Son birkaç yılda yapısal biyoloji ve yaşam bilimleri alanlarında etkili ve yüksek verimli teknolojilerin hızla gelişmesiyle birlikte, bilim insanları belirli amaçlar için yenilikçi enzim hedefli tedaviler veya enzim tabanlı tanı yaklaşımları geliştirmek için çalışmaktadır (Lloyd, 2020). Enzimlerin ekspresyonundaki veya aktivite seviyelerindeki anormal değişiklikler, yalnızca çeşitli hastalıkların

başlangıcı ve ilerlemesiyle sıkı bir şekilde ilişkili değil, aynı zamanda ilaçların/ toksinlerin in vivo sonuçlarını da önemli ölçüde etkilemektedir (Jin, Song, et al., 2022; Jin, Wu, et al., 2022). Giderek artan sayıda enzim, hastalık teşhisi, etkinlik değerlendirmesi ve terapötik izleme için muazzam değere sahip olan çeşitli insan hastalıkları için temel biyobelirteçler ve prognostik göstergeler olarak tanımlanmıştır (Chen et al., 2021). Ne yazık ki, hedef enzimi gerçek örneklerde doğru bir şekilde algılamak basit bir süreç değildir. Bilim insanları, metabolik zincirlerin karmaşıklığı ve çeşitliliği, yüksek oranda örtüşen enzim substrat spektrumları, aşırı biyolojik matrisler ve hatta analitik cihazların pratik olmaması gibi çeşitli zorluklarla karşı karşıyadır (Fan et al., 2023; Song et al., 2023). Bu nedenle, hedef enzimleri veya ilgili analitleri doğal fizyolojik ve patolojik koşullar altında algılamak için daha basit araçlar geliştirmek kritik öneme sahiptir. Olağanüstü katalitik işlevleri ve nispeten yüksek substrat özgüllükleri nedeniyle, enzimler, karmaşık biyolojik sistemlerdeki hedef analitlerin algılanması veya tespiti için pratik, enzim bazlı biyosensörlerin yapımında sıklıkla temel bileşenler olarak kullanılmıştır (Li et al., 2021). Son yıllarda biyokimyacılar, olağanüstü özgüllüğe, ultra yüksek hassasiyete ve mükemmel uygulanabilirliğe sahip çeşitli, enzim bazlı biyosensörler geliştirmek için yoğun çaba sarf etmişlerdir. Enzim bazlı biyosensörlerin bileşenleri, gerçek numunelerde veya hatta canlı sistemlerde hedef analitlerin dinamik değişimlerinin kodunun çözülmesinde başarıyla uygulanmaktadır (Zeng et al., 2021). Bu bağlamda, özellikle fenilketonüri gibi kalıtsal metabolik hastalıkların yenidoğan taramasında, enzim bazlı biyosensörler, hedef metabolitleri hızlı ve hassas bir şekilde tespit edebilme potansiyeli ile geleneksel biyokimyasal testleri tamamlayıcı bir rol oynamaktadır.

Kalıtsal hastalıklarda özellikle yenidoğan taraması, uzun süredir devam eden halk sağlığı uygulaması, yenidoğanlarda morbidite ve mortaliteyi uzun yıllardır önlemiştir ve sıklıkla en başarılı halk sağlığı programlarından biri olduğu belirtilmektedir. Geleneksel yenidoğan taraması tipik olarak kandaki biyokimyasal belirteçlerin (örn. metabolitler, enzimler, proteinler) analizini içerirken, yalnızca birkaç test, özel olarak DNA veya genleri içerebilmektedir (Woerner et al., 2021). Klasik yenidoğan taramalarından biri de yenidoğandaki bir amino asit olan fenilalanini parçalamak için gereken enzimin üretilmediği bir durum olan fenilketonüridir. FKU, çağdaş yenidoğan tarama programları tarafından fark edilen ilk hastalıklardan biridir. Yenidoğan tarama programı aracılığıyla erken teşhis ve diyet tedavisiyle hastalığın zihinsel gerilik gibi olumsuz etkileri büyük ölçüde ortadan kaldırılabilir (Kreile et al., 2020). FKU'da yenidoğan taraması için kullanılan yöntemler genel olarak florometrik ve enzimatik kolorimetrik yöntemler, BIA, tandem kütle

spektrometrisi (MS/MS), ince tabaka kromatografisi ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi- high-performance liquid chromatography (HPLC), polimeraz zincir reaksiyonu-polymerase chain reaction (PCR), yeni nesil dizileme-next-generation sequencing (NGS) olarak belirtilmiştir. Bununla birlikte, florometrik ve enzimatik kolorimetrik yöntemler, kullanılan analitik prensiplerin %90'ından fazlasını temsil etmekte olup, son 6 yılda MS/MS kullanımında artan bir eğilim görülmektedir (Borrajó, 2016).

FKU'da yenidoğan taramasında ilk olarak Birleşik Krallık'ta FKU hastalarının yenidoğan tarama programlarını oluşturmak için Robert Guthrie, bakteriyel inhibisyon testi kullanarak bir bebeğin doğumundan kısa bir süre sonra kanda yüksek Phe seviyelerinin tespiti için klasik bir yöntem geliştirmiştir (Gregory et al., 2007). Guthrie ayrıca, filtre kâğıdı üzerinde kan toplanması için kolayca gerçekleştirilebilen ve lekeyi büyük ölçekte tespit edebilen basit bir analitik sistem kurdu ve bu yöntem dünya çapında popülerlik kazanmıştır. Daha sonra Guthrie testi, örneğin akçaağaç şurubu idrar hastalığı için bir amino asit olan lösin gibi diğer metabolitler için antibakteriyel testlerin geliştirilmesiyle daha fazla metabolik bozukluğun tanınmasına da olanak sağlamıştır (Lopes, 2011). Bakterilerin bir örnekteki bir maddenin konsantrasyonunu ölçmek için kullanıldığı bir test olan bakteriyel inhibisyon testi (Guthrie testi) ve kan örnekleri için florometrik ve fotometrik tespit immünolojik testleri geliştirilmiştir. 1990'lar/2000'lerin başlarından itibaren, çoğu gelişmiş ülkede, Phe konsantrasyonunu ve Phe/tirozin oranını belirlemek için tandem kütle spektrometrisi kullanılmıştır. Diğer testlerden daha maliyetli olsa da tandem kütle spektrometrisi yöntemi birden fazla metabolik bozukluğun erken tespitine olanak tanımaktadır. Ayrıca, Guthrie'nin bakteriyel inhibisyon testinden daha hızlı ve daha doğru olduğu belirtilmektedir (Bailey & Mackay, 2024). Bu tarihsel gelişmeler ışığında, farklı ülkelerdeki güncel FKU yenidoğan tarama uygulamalarındaki farklılıklar ve eksiklikler dikkat çekmektedir. Örneğin, Bangladeş'in Rajshahi Bölgesi'nde fenilketonüri (FKU) için yenidoğan taramasının (YDT) mevcut durumu incelenmiş ve sistematik taramanın genellikle bulunmadığı, yalnızca bazı pilot hastane programlarıyla sınırlı olduğu ortaya konmuştur. Finansal yetersizlikler ve düşük toplumsal farkındalık gibi zorluklar vurgulanarak, Bangladeş ve diğer gelişmekte olan ülkeler için ulusal bir FKU-YDT politikasının geliştirilmesine rehberlik edilmesi amaçlanmıştır (Al-Bari, 2022). Yapılan bir sistematik derlemede, FKU sıklığı dünya genelinde değerlendirilmiş ve FKU'nun tedavi edilmediğinde ciddi zihinsel yetersizliklere yol açtığı ve toplumsal mali yük oluşturduğu vurgulanmıştır. Elde edilen bulgular, İran'da FKU prevalansının diğer Asya ülkelerine göre yüksek olduğunu ve Avrupa'daki yüksek prevalansın da göz ardı edilmemesi

gerektiğini göstermiştir (Mojibi et al., 2021). Bir başka çalışmada, FKU yenidoğan taramasında ülkeler ve merkezler arasında tarama yaşı, laboratuvar yöntemleri, kesme değerleri, ek parametrelerin kullanımı ve doğrulayıcı testler açısından önemli farklılıklar olduğu belirlenmiştir (Trampuş et al., 2025). Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar ulusal ve uluslararası düzeyde FKU yenidoğan tarama programlarının iyileştirilmesi ve standartlaştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu farklılıklar ve uygulama çeşitliliği göz önünde bulundurularak, FKU tanısında kullanılan başlıca enzim temelli yöntemlerin özelliklerinin derlenmesi, yenidoğan tarama programlarının standartlaştırılmasına katkı sağlayabilir. Tablo 1’de, FKU’da kullanılan başlıca enzim temelli tanı yöntemleri ve ilgili bilgiler sunulmaktadır (Karastogianni & Girosi, 2020; Li et al., 2021; Millington, 2024; Shyam et al., 2024; Zeng et al., 2021).

Tablo 1. FKU’da enzim temelli tanı yöntemleri

Tanı Yöntemi	Çalışma Prensipleri / Örneklem	Avantajları	Dezavantajları / Sınırlamaları
Enzim Aktivite Ölçümleri (PAH aktivitesi)	Eritrosit, plazma veya fibroblast örneklerinde PAH aktivitesi ölçülür; spektrofotometrik veya fluorometrik assay’ler	Doğrudan enzim fonksiyonunu gösterir; yüksek spesifite	Örnek alma ve laboratuvar koşullarına duyarlı
Metabolit Profil Analizleri (Phe/Tyr düzeyleri)	Biriken Phe veya azalan Tyr ölçülür; HPLC veya MS/MS kullanılır	Hızlı, yenidoğan taraması ve erken tanı için uygundur	Dolaylı yöntem; bazı metabolit değişiklikler başka metabolik hastalıklarda da görülebilir
Genetik/Moleküler Analizler (PAH mutasyon analizi)	PCR, Sanger dizileme veya NGS ile PAH gen mutasyonları tespit edilir	Kesin tanı sağlar; taşıyıcı ve prenatal tanıda kullanılabilir	Maliyetli; bazı mutasyonların patojenik etkisi belirsiz olabilir
BH4 Duyarlılık Testi	Hastaya BH4 verilerek Phe düzeylerindeki düşüş gözlenir	BH4 yanıtı hastaların tedavisini yönlendirir	Sadece BH4 yanıtı vakalarda anlamlı; her laboratuvar uygulamayabilir
Yeni Doğan Tarama Yöntemleri	Kuru kan spotlarında Phe ve Tyr ölçümü; Phe/Tyr oranı hesaplanır	Erken tanı sağlar; toplumsal sağlık programları için ideal	Sadece seçilmiş metabolitler; yanlış pozitif veya negatif sonuçlar olabilir
Biyosensörler	Kan, idrar veya kuru kan spotlarında Phe spesifik sensörler; amperometrik, floresan veya optik ölçüm	Hızlı, taşınabilir, hassas; sürekli izlem için uygun	Geliştirme ve standartlaşma süreci devam ediyor; bazı sensörler yalnızca Phe ölçer

PAH: Fenilalanin hidroksilaz, Phe: Fenilalanin, Tyr:Tirozin, HPLC: yüksek performanslı sıvı kromatografisi, MS: tandem kütle spektrometrisi, PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu, NGS: Yeni Nesil Dizileme, BH4:Tetrahidrobiopterin

4. FKU'da Beslenme Tedavisi

FKU'da beslenme tedavisinin temel amacı, kan Phe konsantrasyonu 6 mg/dL'den (360 mmol/L) yüksekse, tanı konulduktan hemen sonra mümkün olan en kısa sürede başlanması gereken Phe diyet kısıtlamasıdır. Bu kısıtlama, kan Phe konsantrasyonunu 2-6 mg/dL (120-360 mmol/L) tedavi aralığına düşürmek için uygulanmaktadır (Sara et al., 2019). Avrupa kılavuzları 12 yaşından küçük ve hamilelik dönemindeki hastalar için 120–360 mol/l'lik bir hedef aralığı ve nörogelişimsel bozuklukları ve olası nörobilişsel işlev bozukluklarını önlemek için 12 yaşından büyük hastalar için 120–600 μ mol'lük bir hedef aralığı önermektedir (Van Wegberg et al., 2017). “Arınma” dönemi, kan Phe konsantrasyonunun düşmesi için gereken süredir ve başlangıçtaki kan Phe konsantrasyonuna bağlıdır. Bu dönemde, diyet Phe'si tamamen kesilmeli ve yalnızca fenilalanin içermeyen tıbbi besinler verilmelidir. Kan Phe'si tedavi aralığına düştüğünde, bebeğin yeterli büyüme ve protein sentezi için yeterli Phe sağlamak amacıyla, bozulmamış protein kaynağı, anne sütü ve/veya normal mama eklenebilir (Singh et al., 2014). Formül mamayla beslenen bebekler için, her 24 saatte Phe'nin eşit dağılımını sağlamak için hem standart bebek mamasını hem de FKU tıbbi mamasını (Phe içermeyen) karıştıran bir tarif sunmak en iyisidir. Bunun yerine, emzirilen bebekler için iki yaklaşım vardır. İlk strateji, bebeğin 24 saat boyunca tüketeceği FKU tıbbi mamasının hacminin belirli sayıda öğüne bölünmesidir. Ardından, 24 saat boyunca diğer tüm öğünlerde doğaçlama emzirmeye izin verilir. Diğer strateji ise, fenilalanin içermeyen tıbbi mamanın 24 saat boyunca daha az hacimde ve daha fazla öğüne dağıtılmasını sağlamaktır. Böylece fenilalanin içermeyen tıbbi mama tüketildikten sonra, bebeğin doyana kadar emzirilmesine izin verilir (Greve et al., 1994). Olgun anne sütünün, eşdeğer miktardaki standart bebek mamasından daha az protein ve dolayısıyla daha az Phe içerdiği belirtilmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi'nin tavsiyelerine dayanarak, 4 ila 6 aylıkken tamamlayıcı beslenmeye başlanması önerilmektedir. Bu dönemde bebek maması veya anne sütü ile alınan Phe azalacak ve katı besinlerden alınan Phe ile yer değiştirecektir. (Chiang, 2020). Bazı klinisyenler fenilalanin/tirozin oranını da izlese de bu uygulamaya dair kanıtlar sınırlıdır (Sharman et al., 2010). Plazma fenilalanin seviyelerini hedef aralığa düşürmek için, klasik FKU formlarına sahip bireylerin genellikle et, yumurta, süt ve peynir gibi yüksek proteinli besinlerin diyetlerinden tamamen çıkarılması gerekmektedir. Daha hafif hiperfenilalaninemi formlarına sahip bireyler, fenilalanine karşı artan toleransları nedeniyle diyetlerine az miktarda yüksek proteinli besinler ekleyebilirler. Fenilalanin kısıtlaması, büyüme için gerekli olan protein alımının altına düşmesine neden olduğunda genellikle fenilalanin içermeyen amino

asitlerin sentetik karışımlarını içeren metabolik formüller gerekmektedir. Bu özel metabolik formüller, bu hastalıktaki eksik ürün olan tirozin ile desteklenmelidir. Beslenme tedavileri kişiye özel olmalıdır ve hastaların tat ve lezzet tercihlerini karşılamak için soğutucular, jeller ve hazır içecek kutuları gibi çeşitli ticari ürünler bulunmaktadır. Bireyler fenilalanin toleranslarında önemli farklılıklar gösterebilir ve bu tolerans büyüme döngüsü boyunca değişiklik göstermektedir. Fenilalanin kısıtlamasıyla birlikte besin eksiklikleri olasılığı nedeniyle, kapsamlı makro besin ve mikro besin analizi, fiziksel ve biyokimyasal değerlendirmeler mutlaka rutin olarak yapılmalıdır (Anton-Păduraru et al., 2025; Talebi & Eshraghi, 2024). Aileler ve nihayetinde hasta bu diyetin temel prensiplerine hâkim olabilse de sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından bu bireylerin sürekli takibi önem taşımaktadır. FKU için besin piramidi Şekil 1'de belirtilmiştir.



Şekil 1. FKU için besin piramidi

FKU'lu bireylerde dengeli bir beslenme programı, öncelikle önerilen protein ikamesinin gün içerisinde eşit aralıklarla dağıtılarak en az üç doz halinde alınmasını gerektirmektedir. Protein ikamesi, genellikle tüm esansiyel vitaminler, mineraller ve uzun zincirli yağ asitleri ile desteklenmekte olup bireylerin günlük besin ögesi gereksinimlerinin karşılanmasına katkı sağlamaktadır. Ancak bu öğelerin protein ikamesi yoluyla yeterli düzeyde sağlanamadığı durumlarda ek takviyelerin verilmesi gerekmektedir. Protein ikamesine uyumun yetersiz olduğu olgularda özellikle vitamin ve mineral desteğine olan gereksinim artmakta; biyokimyasal beslenme durumu, özellikle vitamin B₁₂ düzeyi bakımından dikkatle izlenmelidir. Fenilalanin

alımının gün içerisinde bölünmesi beslenme tedavisinin etkinliği açısından önem taşımaktadır. Bu kapsamda, fenilalanin içeriği 100 g'da 75 mg'ın altında olan meyve ve sebzelerin tüketimi teşvik edilmekte, günlük en az beş porsiyonun alınması önerilmektedir. Ayrıca, her ana öğünde en az bir porsiyon meyve veya sebze tüketilmesi beslenme çeşitliliğini desteklemektedir. Enerji gereksiniminin karşılanması, tokluk hissinin sağlanması ve diyetin çeşitlendirilmesi amacıyla özel olarak üretilmiş düşük proteinli besinlerin çoğu öğünde kullanılması önerilmektedir. Bu yaklaşım hem bireyin beslenme dengesinin korunmasına hem de diyetle uyumunun artırılmasına katkı sağlamaktadır (MacDonald et al., 2020).

5. FKU'da Enzim Replasman Tedavisi

Günümüzde, FKU için mevcut farmakolojik tedaviler, BH4'ün sentetik formu olan sapropterin dihidroklorür takviyesi ve pegvaliaz ile enzim replasman tedavisidir. Ancak, sapropterin dihidroklorürün yalnızca yüksek PAH rezidüel aktivitesi olan hastalarda etkili olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle, rezidüel enzimatik aktivitesi sıfır olan ve sıkı diyet yönetimi uygulanan klasik FKU hastalarında etkili sonuç vermeyebileceği bildirilmektedir (Van Wegberg et al., 2017; Vockley et al., 2014). Öte yandan pegvaliaz, *Anabaena variabilis*'ten türetilen rekombinant enzim fenilalanin amonyak liyazının (PAL) PEG'lenmiş bir formudur. Bu yeni ve benzersiz enzim replasman tedavisi, deri altına uygulanmakta ve rezidüel enzimatik aktiviteden bağımsız olarak fenilalanini amonyoğa ve trans-sinamik aside dönüştürmektedir (Thomas et al., 2018). Mayıs 2018'de Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kan Phe'si $>600 \mu\text{mol/l}$ olan yetişkin FKU hastalarında kullanım için onaylanmıştır (FDA, 2025) ve Mayıs 2019'da Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından kan Phe'si $>600 \mu\text{mol/l}$ olan ≥ 16 yaşındaki FKU hastalarında kullanım için onaylanmıştır (EMA, 2025). Bunun yanında enjekte edilebilir pegvaliazın ABD ve Avrupa otoriteleri tarafından FKU tedavisi için onaylanmasının ardından, aynı enzimi kullanmaya çalışan başka yaklaşımlar da bulunmaktadır. Pegvaliazın aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabileceği bildirilmiştir (Gupta et al., 2018). Bu olumsuz etkinin sıklığını ve şiddetini azaltmak amacıyla enzim, evrensel kan vericisi olan bireylerin kırmızı kan hücreleri tarafından üretilmektedir (Rossi et al., 2014). PAL yüklü olgun kırmızı kan hücreleri, fenilalanin (Phe) konsantrasyonlarını azaltmak amacıyla FKU hastalarına transfüze edilmektedir. Bu kırmızı kan hücreleri, ekzojen PAL enzimini bağışıklık sisteminden korurken Phe'nin hücre içine alınmasına ve burada trans-sinamik asit ile amonyoğa metabolize edilmesine olanak sağlamaktadır. İnsanlarda henüz herhangi bir klinik veri bulunmamakla birlikte, otolog eritrositlere yüklenmiş PAL'ın haftalık

uygulamaları, *Pahenu2* farelerinde Phe düzeylerini düşürmede ve zihinsel geriliği önlemede etkili bulunmuştur. Bu yenilikçi yaklaşımı test etmeye yönelik klinik çalışmaların insanlarda başlatılması planlanmaktadır (Weglage et al., 2013).

6. Sonuç ve Öneriler

FKU, erken tanı ve uygun tedavi ile yönetilebilen kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Bu derlemede ele alınan bulgular, özellikle enzim temelli tanı yöntemlerinin FKU'nun patofizyolojisinin anlaşılmasında ve klinik yönetiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Enzim aktivite ölçümleri, metabolit profil analizleri, BH4 duyarlılık testleri ve biyosensör uygulamaları, FKU'nun tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlayarak klasik yöntemlere önemli bir katkı sunmaktadır. Bu yaklaşımlar hem erken tanının doğruluğunu artırmakta hem de hastaların bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasına olanak sağlamaktadır. Öte yandan, FKU'nun yönetiminde beslenme tedavisi temel taş olmaya devam etmektedir. Diyetten fenilalaninin kısıtlanması, düşük proteinli özel ürünlerin ve tıbbi formüllerin kullanılması, vitamin, mineral ve uzun zincirli yağ asitleri takviyesi ile desteklenmelidir. Ayrıca, gebelik ve emzirme dönemlerinde özel beslenme yaklaşımlarının uygulanması hem anne hem de bebeğin sağlığı açısından kritik önem taşımaktadır. Sonuç olarak, FKU'nun etkin yönetimi enzim temelli tanı yöntemleri ile kişiselleştirilmiş beslenme tedavisinin entegrasyonunu gerektirmektedir. Gelecekte, biyosensör teknolojileri ve hedefe yönelik enzim temelli testlerin daha yaygın kullanıma girmesi, tanı süreçlerini hızlandıracak ve beslenme tedavisinin etkinliğini artıracaktır. Bu nedenle, multidisipliner yaklaşımların benimsenmesi, yeni tanı teknolojilerinin geliştirilmesi ve beslenme tedavisinde erişilebilirliğin artırılması, FKU yönetiminde öncelikli hedefler olarak öne çıkmaktadır.

Kaynaklar

- Acosta, P. B., & Yanniccelli, S. (2001). The Ross metabolic formula system, nutrition support protocols. Columbus: Ross Laboratories. Library of congress.
- Al-Bari, A. A. (2022). Current scenario and future direction of newborn screening and management program for Phenylketonuria in Bangladesh. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 10, e20210024. <https://doi.org/10.1590/2326-4594-JIEMS-2021-0024>.
- Anton-Păduraru, D.-T., Trofin, E., Chis, A., Sur, L. M., Streangă, V., Mîndru, D. E., Dorneanu, O. S., Păduraru, D., Nastase, E. V., & Vulturar, R. (2025). Current Insights into Nutritional Management of Phenylketonuria: An Update for Children and Adolescents. *Children*, 12(2), 199. <https://doi.org/10.3390/children12020199>.
- Bailey, N. A., & Mackay, L. (2024). Phenylketonuria—Past, Present, and Future Directions. *OBM Genetics*, 8(3), 1-21. <https://doi.org/10.21926/obm.genet.2403256>.
- Blau, N., Van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *The lancet*, 376(9750), 1417-1427.
- Borrajó, G. J. (2016). Newborn screening for phenylketonuria: Latin American consensus guidelines. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 4, 2326409816682764. <https://doi.org/10.1177/2326409816682764>.
- Boyer, S. W., Barclay, L. J., & Burrage, L. C. (2015). Inherited metabolic disorders: Aspects of chronic nutrition management. *Nutrition in Clinical Practice*, 30(4), 502-510. <https://doi.org/10.1177/0884533615586201>.
- Braulke, T., Raas-Rothschild, A., & Kornfeld, S. (2013). The online metabolic and molecular bases of inherited disease. *I-cell Disease and Pseudo-Hurler Polydystrophy: Disorders of lysosomal Enzyme Phosphorylation and Localization*.
- Chiang, K. V. (2020). Timing of introduction of complementary foods—United States, 2016–2018. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6947a4>.
- CR, S. (2001). Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 1667-1724.
- Elhawary, N. A., AlJahdali, I. A., Abumansour, I. S., Elhawary, E. N., Gaboon, N., Dandini, M., Madkhali, A., Alosaimi, W., Alzahrani, A., & Aljohani, F. (2022). Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Human genomics*, 16(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s40246-022-00398-9>.
- EMA. (2025). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/palynziq>. Erişim tarihi: 26 Eylül 2025.
- FDA. (2025). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailIndex.cfm?cfgridkey=88195>. Erişim tarihi: 26 Eylül 2025.

- Ferreira, C. R., van Karnebeek, C. D., Vockley, J., & Blau, N. (2019). A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genetics in medicine*, 21(1), 102-106. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0022-8>.
- Gregory, C. O., Yu, C., & Singh, R. H. (2007). Blood phenylalanine monitoring for dietary compliance among patients with phenylketonuria: comparison of methods. *Genetics in medicine*, 9(11), 761-765. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e318159a355>.
- Greve, L. C., Wheeler, M. D., Green-Burgeson, D. K., & Zorn, E. M. (1994). Breast-feeding in the management of the newborn with phenylketonuria: a practical approach to dietary therapy. *Journal of the American Dietetic Association*, 94(3), 305-309. [https://doi.org/10.1016/0002-8223\(94\)90373-5](https://doi.org/10.1016/0002-8223(94)90373-5).
- Gupta, S., Lau, K., Harding, C. O., Shepherd, G., Boyer, R., Atkinson, J. P., Knight, V., Olbertz, J., Larimore, K., & Gu, Z. (2018). Association of immune response with efficacy and safety outcomes in adults with phenylketonuria administered pegvaliase in phase 3 clinical trials. *EBioMedicine*, 37, 366-373.
- Hillert, A., Anikster, Y., Belanger-Quintana, A., Burlina, A., Burton, B. K., Carducci, C., Chiesa, A. E., Christodoulou, J., Đorđević, M., & Desviat, L. R. (2020). The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria. *The American Journal of Human Genetics*, 107(2), 234-250.
- Ho, G., & Christodoulou, J. (2014). Phenylketonuria: translating research into novel therapies. *Translational pediatrics*, 3(2), 49. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2014.01.01>.
- Karastogianni, S., & Grousi, S. (2020). Electrochemical (bio) sensing of maple syrup urine disease biomarkers pointing to early diagnosis: A review. *Applied Sciences*, 10(20), 7023. <https://doi.org/10.3390/app10207023>.
- Köksal, G., & Gökmen, H. (2016). Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi, Fenilketonüri. *Ankara: Hatiboğlu Yayınları*. Retrieved Ekim Cuma.
- Kreile, M., Lubina, O., Ozola-Zalite, I., Lugovska, R., Pronina, N., Sterna, O., Vevere, P., Konika, M., Malniece, I., & Gailite, L. (2020). Phenylketonuria in the Latvian population: molecular basis, phenylalanine levels, and patient compliance. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 25, 100671. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100671>.
- Li, H., Kim, D., Yao, Q., Ge, H., Chung, J., Fan, J., Wang, J., Peng, X., & Yoon, J. (2021). Activity-based NIR enzyme fluorescent probes for the diagnosis of tumors and image-guided surgery. *Angewandte Chemie*, 133(32), 17408-17429. <https://doi.org/10.1002/ange.202009796>.
- Lopes, M. E. M. (2011). The successful" Guthrie test" celebrates its 10th birthday in Brazil! In (Vol. 16, pp. 716-716): SciELO Brasil. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000700001>.

- MacDonald, A., Van Wegberg, A., Ahring, K., Beblo, S., Bélanger-Quintana, A., Burlina, A., Campistol, J., Coşkun, T., Feillet, F., & Giżewska, M. (2020). PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet journal of rare diseases*, 15(1), 171. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01391-y>.
- Millington, D. S. (2024). How mass spectrometry revolutionized newborn screening. *Journal of Mass Spectrometry and Advances in the Clinical lab*, 32, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jmsacl.2024.01.006>
- Mojibi, N., Ghazanfari-Sarabi, S., & Hashemi-Soteh, S. M. B. (2021). The Prevalence and incidence of congenital phenylketonuria in 59 countries: A systematic review. *Journal of pediatrics review*, 9(2), 83-96. <http://dx.doi.org/10.32598/jpr.9.2.826.2>.
- Organization, W. H., & University, U. N. (2007). *Protein and amino acid requirements in human nutrition* (Vol. 935). World Health Organization.
- Rossi, L., Pierigè, F., Carducci, C., Gabucci, C., Pascucci, T., Canonico, B., Bell, S. M., Fitzpatrick, P. A., Leuzzi, V., & Magnani, M. (2014). Erythrocyte-mediated delivery of phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria in BTBR-Pahenu2 mice. *Journal of Controlled Release*, 194, 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.08.012>.
- Sara, G.-L., Alejandra, L.-M. L., Isabel, I.-G., & Marcela, V.-A. (2019). Conventional phenylketonuria treatment. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 4, e160035. <https://doi.org/10.1177/2326409816685733>.
- Sharman, R., Sullivan, K. A., Young, R. M., & McGill, J. J. (2010). Tyrosine monitoring in children with early and continuously treated phenylketonuria: results of an international practice survey. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33(Suppl 3), 417-420. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9211-6>.
- Shyam, R., Panda, H. S., Mishra, J., Panda, J. J., & Kour, A. (2024). Emerging biosensors in Phenylketonuria. *Clinica Chimica Acta*, 559, 119725. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119725>.
- Singh, R. H., Rohr, F., Frazier, D., Cunningham, A., Mofidi, S., Ogata, B., Splett, P. L., Moseley, K., Huntington, K., & Acosta, P. B. (2014). Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in medicine*, 16(2), 121-131. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.179>.
- Sreedhar, A., & Zhao, Y. (2018). Dysregulated metabolic enzymes and metabolic reprogramming in cancer cells. *Biomedical reports*, 8(1), 3-10. <https://doi.org/10.3892/br.2017.1022>.
- Stone, W. L., Basit, H., & Los, E. (2023). Phenylketonuria. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

- Talebi, S., & Eshraghi, P. (2024). Nutrition in phenylketonuria. *Clinical Nutrition ESPEN*, 64, 307-313. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.09.032>.
- Thomas, J., Levy, H., Amato, S., Vockley, J., Zori, R., Dimmock, D., Harding, C. O., Bilder, D. A., Weng, H. H., & Olbertz, J. (2018). Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Molecular genetics and metabolism*, 124(1), 27-38. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.03.006>.
- Trampuž, D., Schielen, P. C., Zetterström, R. H., Scarpa, M., Feillet, F., Kožich, V., Tangeraas, T., Drole Torkar, A., Mlinarič, M., & Perko, D. (2025). International Survey on Phenylketonuria Newborn Screening. *International journal of neonatal screening*, 11(1), 18. <https://doi.org/10.3390/ijns11010018>.
- Van Spronsen, F. J., Blau, N., Harding, C., Burlina, A., Longo, N., & Bosch, A. M. (2021). Phenylketonuria. *Nature reviews Disease primers*, 7(1), 36. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00267-0>.
- Van Wegberg, A., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F., & Giżewska, M. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 162. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>.
- Vinueza, A. M. Z. (2023). Recent advances in phenylketonuria: a review. *Cureus*, 15(6). <https://doi.org/10.7759/cureus.40459>.
- Vockley, J., Andersson, H. C., Antshel, K. M., Braverman, N. E., Burton, B. K., Frazier, D. M., Mitchell, J., Smith, W. E., Thompson, B. H., & Berry, S. A. (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in medicine*, 16(2), 188-200. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.157>.
- Weglage, J., Fromm, J., van Teeffelen-Heithoff, A., Möller, H. E., Koletzko, B., Marquardt, T., Rutsch, F., & Feldmann, R. (2013). Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: results of a long term study. *Molecular genetics and metabolism*, 110, S44-S48. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.08.013>.
- Woerner, A. C., Gallagher, R. C., Vockley, J., & Adhikari, A. N. (2021). The use of whole genome and exome sequencing for newborn screening: challenges and opportunities for population health. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 663752. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.663752>.
- Woolf, L. I., & Adams, J. (2020). The early history of PKU. *International journal of neonatal screening*, 6(3), 59. <https://doi.org/10.3390/ijns6030059>.
- Zeng, Z., Liew, S. S., Wei, X., & Pu, K. (2021). Hemicyanine-based near-infrared activatable probes for imaging and diagnosis of diseases. *An-*

gewandte Chemie International Edition, 60(51), 26454-26475. <https://doi.org/10.1002/anie.202107877>.

Zschocke, J. (2014). SSIEM classification of inborn errors of metabolism. In *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases* (pp. 817-830). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-40337-8_55.