

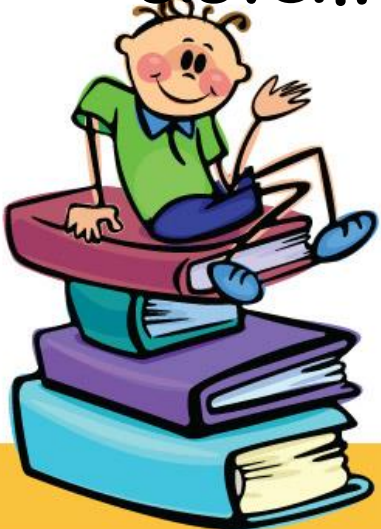
# DOĐUŐTAN METABOLİZMA HASTALIKLARI ve DİYET TEDAVİSİ

Prof. Dr. Nurcan Yabancı Ayhan  
Arş. Gör. Özlem Yılmaz



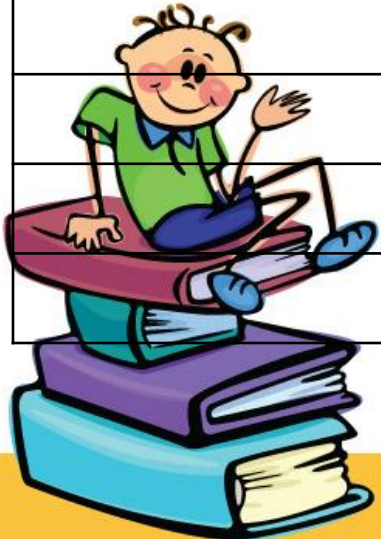
# Metabolik Hastalıklar Çoğunlukla OTOZOMAL RESESİF Geçişlidir

Metabolik hastalığı olan bebekler doğumda genellikle normaldir. Beslenmeyi izleyen günlerde hastalık belirtileri ortaya çıkar. Bu belirtiler; Merkezi sinir sistemi, Karaciğer, Gastrointestinal sistem, Kardiyopulmoner sistem



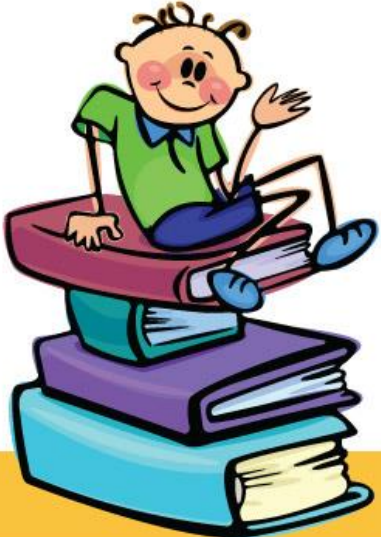
# Metabolik Hastalıklara İlişkin Belirtiler

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ	KARDİYOPULMONER SİSTEM
Letarji /uyku hali	Apne
Konvülsiyon/havale, koma	Solunum sıkıntısı
İrritabilite	Takipne (hızlı solunum)
Zeka geriliği	KARACİĞER BOZUKLUKLARI
Motor bozukluk	Sarılık
	Yaygın damar içi pıhtılaşma
	Karaciğer büyüklüğü
	GIS BOZUKLUKLARI
	Az besin alımı
	Kusma, ishal



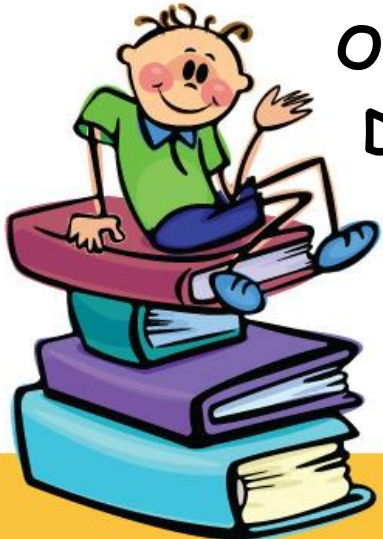
# Metabolik Hastalıklarda Diyet İlkeleri

- ☺ Biyokimyasal parametreleri düzeltmek
- ☺ Merkezi sinir sistemini korumak
- ☺ Normal fiziksel gelişimi sağlamak
- ☺ Diyetle gerekli miktarda enerji, protein, vitamin, mineral ve eser elementleri sağlamak
- ☺ Tek düzeliği önlemek, besin çeşitliliği oluşturmak ve bıkkınlık yaratmadan uygulanmasını sağlamak
- ☺ Lezzet yönünden kabul edilebilir ve doyurucu olmasını sağlamak



# DIYET İLKELERİ

- O Bazı metabolik hastalıklar SADECE DIYET TEDAVİSİ ile kontrol altına alınabilir.
- O Metabolik hastalıklarda, metabolizması bozulmuş maddenin alımı sınırlanır veya tamamen diyetten çıkarılır
- O Diyet, hastalığın seyrini düzeltmelidir, aksi takdirde gereksiz ve pahalı bir tedavi uygulanmış olur.
- O Diyet, büyüme ve gelişmeyi olumsuz yönde etkilememelidir.

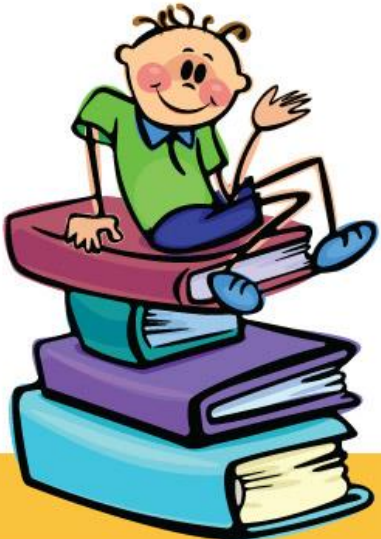


O Tedavide başarıya ulaşabilmek için DIYETİSYEN, DOKTOR ve AİLE iş birliği sağlanmalıdır.

O Hastalık ve tedavisine yönelik eğitim programları oluşturulmalıdır.

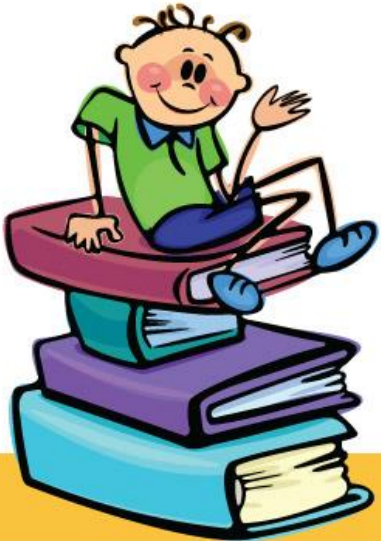
# Protein Metabolizması Bozuklukları

- Fenilketonüri (PKU)
- Maple Syrup Urine Hastalığı (MSUD)
- Tirozinemi
- Homosistinüri
- Organik Asidemiler
  - Metilmalonik Asidemi (MMA)
  - Propiyonik Asidemi
  - Glutarik Asidüri Tip I, Tip II
- Üre Siklus Enzim Defektleri
- Sitrulinemi
- Hiperamonemi
- Trozinemi



# FENİLKETONÜRİ (PKU)

Karaciğerden salgılanan fenilalanin hidroksilaz enziminin yokluğu veya yetersizliği nedeniyle fenilalanin metabolizmasının bozulması ve kanda biriken fenilalanin metabolitlerinin beyinde harabiyet yapması ile karakterize **KALITIMSAL METABOLİZMA HASTALIĞI**'dir.



# FENİLKETONÜRİ TARİHÇESİ

**Felling**



Hastalık ilk  
kez tanımlandı  
(Z. engelli 2  
kardeşinin  
idrarı  
fenilketon)

**Bickel**



Düşük PA  
içeren  
diyetin  
etkinliği

**Guthrie**



Yenidoğan  
tarama

1934

1953

1965



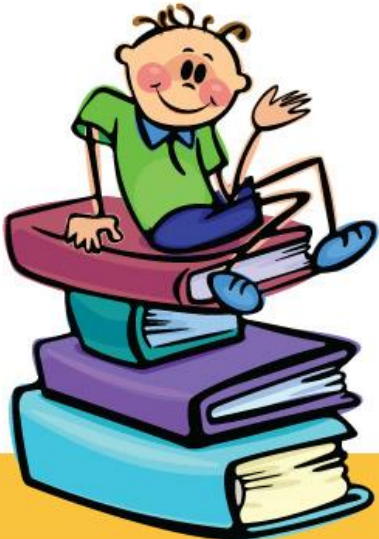
# PKU GÖRÜLME SIKLIĞI

İNGİLTERE	1/10000
İRLANDA	1/6000
ABD	1/13000-15000

Türkiye'de her 100 kişiden 4'ü PKU taşıyıcısı

Akraba evlilikleri oranının yüksek olması en önemli neden!!

Dünyada görülme sıklığı 1/10000



# EPİDEMİYOLOJİSİ

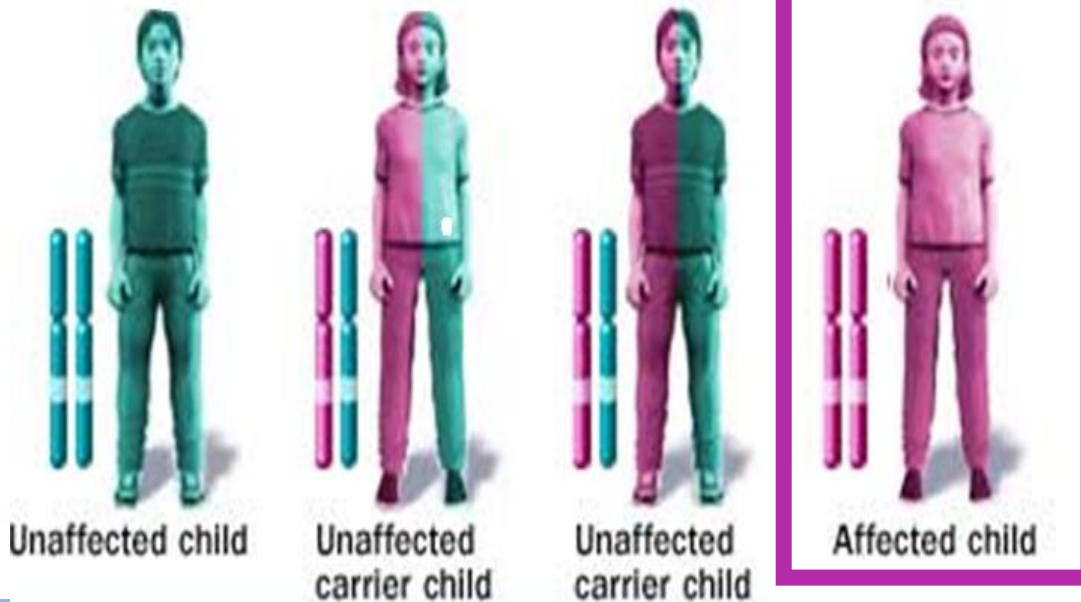
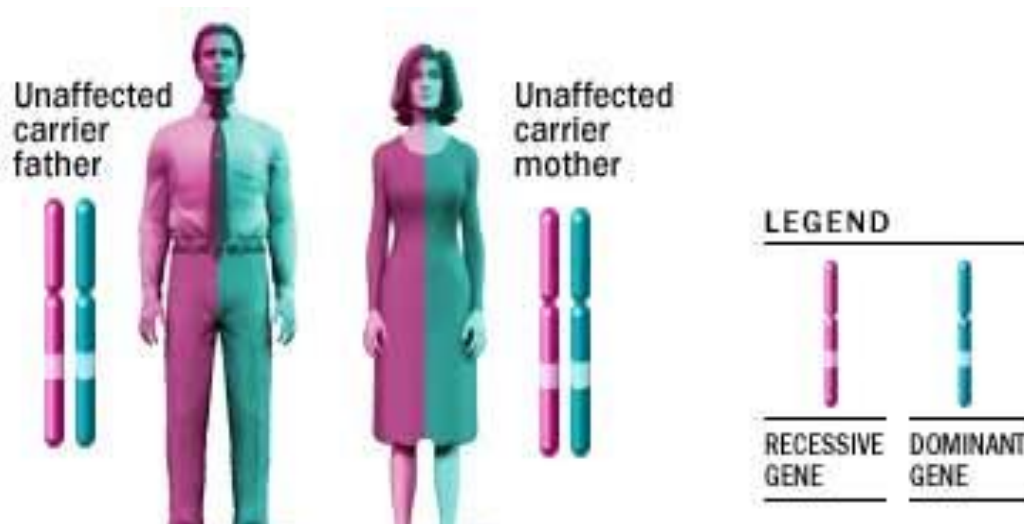
**Türkiye'de ise son  
verilere göre  
1/6964**

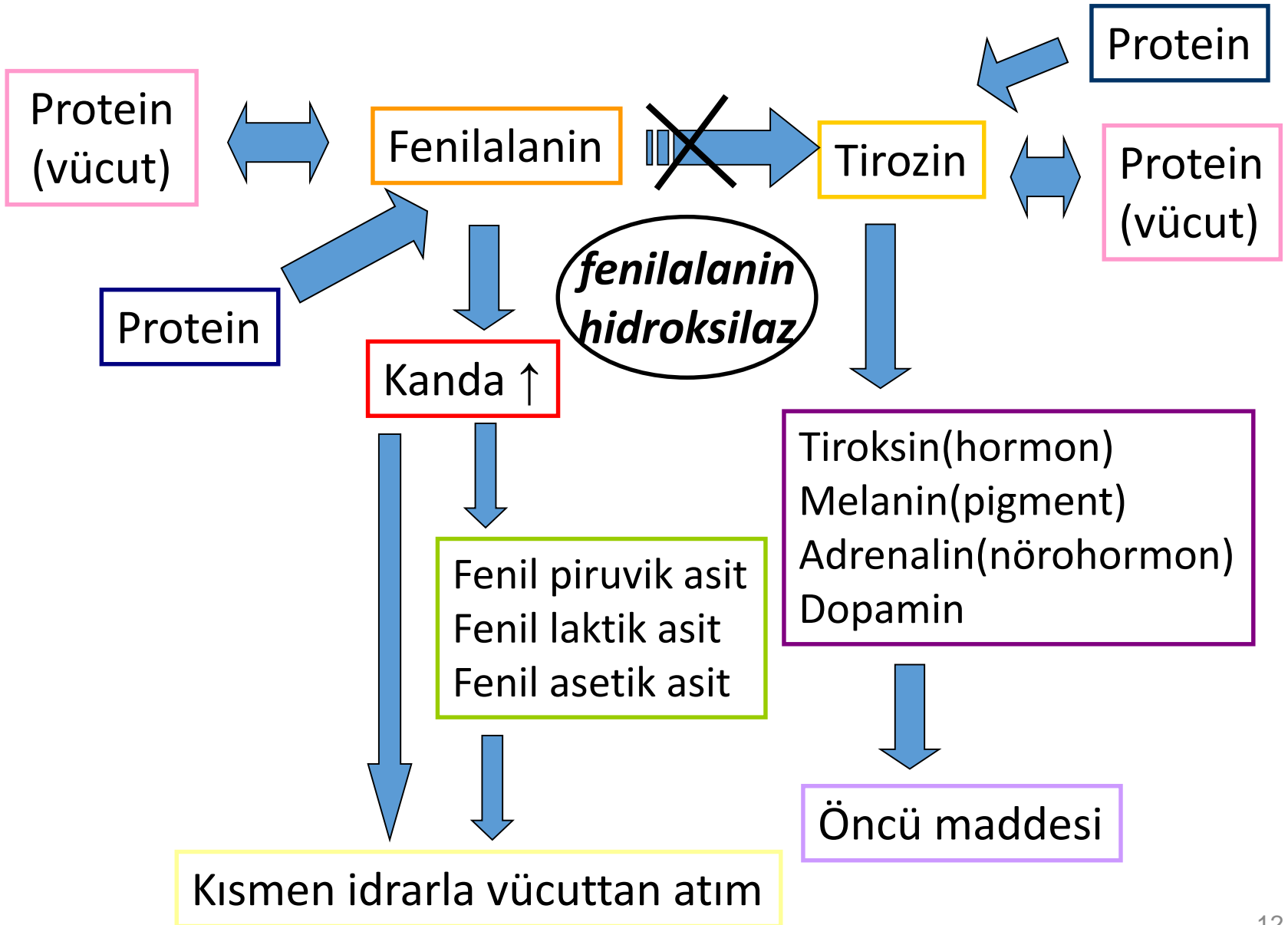
*Annals of human genetics, 2008; 72 (1), 65-71.*

*T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Kurumu, Yenidoğan Taramaları Programı, 2012*

*Verileri*

# GENETİK





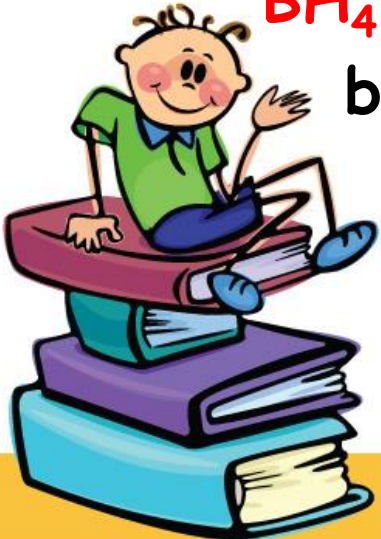
# PKU TANI

## GUTHRIE TESTİ

- Doğumdan itibaren ilk beslenmeden 48-72 saat sonra topuktan alınan kan örneği ile tanı koyulabilmektedir
- Taramanın ikinci haftada tekrarlanması idealdir

## İDRAR $FeCl_3$ (Ferriklorid Testi)

**$BH_4$  yükleme testi:** Biyopterin metabolizması bozukluğu ayırıcı tanısı için



# FENİLKETONÜRİ TIPLERİ

## Klasik PKU

- Tedavi öncesi kan PA ( $\geq 20$  mg/dL) ve tirozin (0.55-1 mg/dL)
- İdrarda PA metabolitleri yüksek
- Plazmada kofaktör BH4 düzeyleri normal
- Enzim aktivitesi  $< \%1$

## Orta Derecede (Moderate) PKU

- Serum PA düzeyi 15-20 mg/dL (900-1200  $\mu$ mol/L)
- 5 yaşında günlük PA toleransı yaklaşık 20-25 mg/kg

## Hafif Derecede (Mild) PKU

- En hafif tip
- Tedavi öncesi serum PA düzeyi 15 mg/dl'yi geçmez.
- 5 yaşında PA toleransı 25-50 mg/kg'dan fazla

# FENİLKETONÜRİ TIPLERİ

## Hafif Hiperfenilalaninemi

- Serbest diyet altında kan PA düzeyi  $<10$  mg/dL
- Beslenme tedavisi gerekmez.

## Kofaktör Defektleri

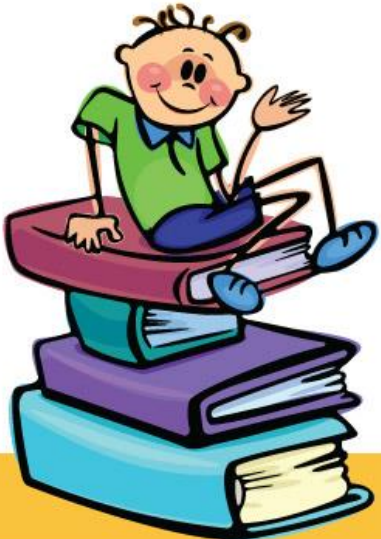
- FA'nın hidrosilasyonu için gerekli kofaktör bileşiklerinde (BH4) oluşan defekt

## Kofaktör yanıtı

- BH4 tedavisine yanıt veren tip

# GEÇ TEDAVİYE BAŞLANMIŞ PKU

- Tarama programında saptanmamış ve 2-3 aylık olduktan sonra düşük PA içeren diyetle başlanan hastaları tanımlar.



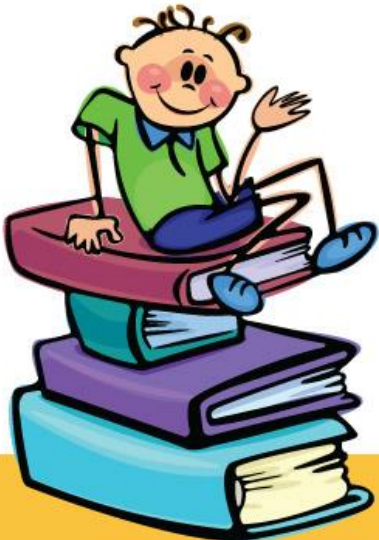


# KLASİK PKU

- **Plazma PA düzeyi yüksek:**  $\geq 20$  mg/dL veya  $1200 \mu\text{mol/L}$   
(normalde 2-6 mg/dL)
- **Tirozin düzeyi normal:** 0.55-1 mg/dL veya  $54 \mu\text{mol/L}$
- İdrarda fenilalanin metabolitleri;
  - $\alpha$ -hidroksifenilasetik asit
  - Fenilasetik asit
  - Fenil laktik asit
  - Fenil pirüvik asit ve fenil asetik glutamin artmış,
- Plazmada kofaktör tetrahidrobiopterin düzeyi normal
- **Günlük PA toleransları 5 yaşında 20 mg/kg'dan azdır.**

# PKU BULGULAR

- Düşük doğum ağırlığı
- Kusma (erken bulgu)
- Sinaptik iletim etkilenir (tirozin sentezi bozuk, nörotransmitter yapımı yetersiz)
- Zihinsel gelişme geriliği, hiperaktivite, agresif, konvulsif nöbetler, mikrosefali, otistik davranışlar
- İdrar ve terde kötü koku (fenilpiruvat, fenillaktat, fenilasetat)
- Pigment bozuklukları (melanin eksikliği nedeniyle saç, cilt ve göz renginin açık olması)

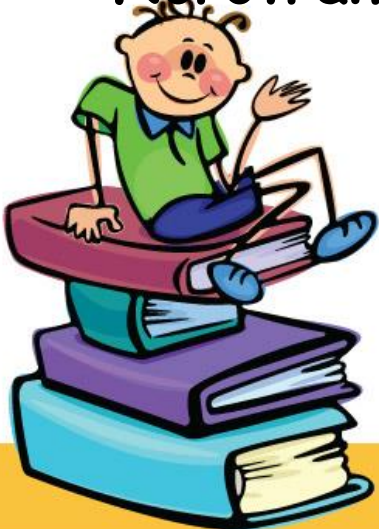


**Kan PA artışı**  
**PA metabolitlerinin artışı**  
(Enerji az alınınca, doku prt yıkımı ile enerji sağlanır, kan PA↑)

**BEYİN**

- Diğer aminoasitlerin transportunu bozar
- Myelinizasyon bozukluđuna neden olur
- Lipid, nükleik asit ve proteinlerin sentezi azalır
- Nörotransmitter (norepinefrin) yapımı bozular

**MENTAL RETARDASYON**



# KANDA YÜKSEK FENİLALANİN

Hegzokinaz, piruvatkinaz enzimlerini inhibe eder



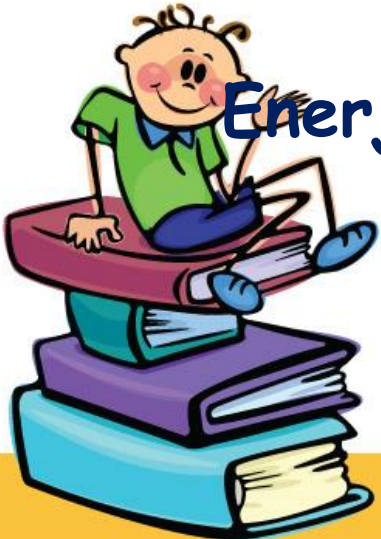
Glikolizis ve oksidatif metabolik hız yavaşlar



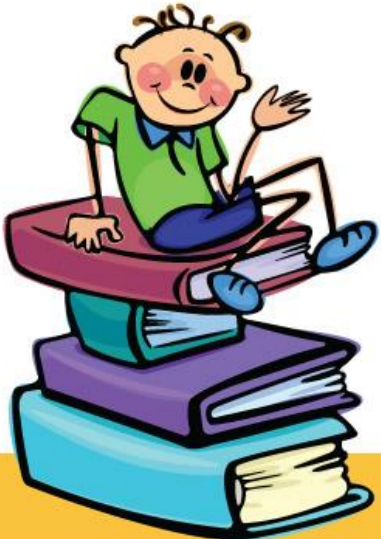
Enerji oluşumu azalır



Enerji gerektiren metabolik olaylar engellenir



Kan PA düzeyindeki değişikliklere göre, verilen diyet her seferinde değişebilir. Bunun nedeni, B+G, enfeksiyon hastalıkları, doku yıkımının olduğu durumlar, fiziksel aktiviteye başlama, artması vb.. olabilir.



# Hedef Kan PA Düzeyleri ve İzlem Sıklıkları

Yaş (yıl)	Hedef PA düzeyleri (mg/dL)	İzlem Sıklığı
<1	2-6	Ayda bir kez (emzirilenlerde haftada 2)
1-3	2-6	İki ayda bir kez
4-10	2-6	4-6 yaş: Üç ayda bir kez 7-10 yaş: Dört ayda bir kez
11-16	<12	Yılda iki kez
Yetişkin (>16)	<15	Yılda bir kez
Maternal PKU	2-5	Haftada bir kez

# **TEDAVİ**

**ERKEN TANI**

**YAŞAM BOYU  
TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ\***

**NORMAL ZEKA GELİŞİMİ**

***\*Tedavi öncesi FA>10 mg/dl olan tüm hastalarda DİYET TEDAVİSİ ŞART  
2-10 mg/dL olanlar izlenmeli!!***

# DIYET TEDAVİSİ

- Yaşam boyu sürdürülmesi zorunlu olan
- Hasta ve yakınlarının iyi eğitilmesi gereken
- En küçük ihmallerde beyin hasarına yol açan



**ZOR VE ZORUNLU BİR TEDAVİDİR**



# PKU VE DİYET TEDAVİSİ

- Kan PA düzeyini yaşa göre kabul edilebilir düzeylerde tutmaya çalışmak
- Normal büyümeyi sağlamak, beyin harabiyetini önlemek
- Büyüme ve gelişme için gerekli enerji ve besin öğelerini sağlamak
- Diyetin tat açısından kabul edilebilir olması için çeşitlilik sağlamak, değişim listeleri ile diyetin tek düzelikliğini yok etmek, hastayı doyurmak, besin kaçırmayı önlemek
- Hastanın ağırlık kaybı ve diğer katabolik olaylardan etkilenmesini önlemek
- Özel aminoasit karışımları, değişimleri düşük proteinli özel ürünler ile ilgili gerekli eğitimleri vermek

PKU'de protein sınırlı bir diyet uygulanmaz!  
***(Doğal protein sınırlandırılır.)***

**Fenilalanin sınırlı diyet uygulanır.**

PKU'da düşük PA içeren  
diyete mümkün olan en  
erken zamanda

Yaşamın ilk 20  
gününde  
başlanmalıdır.

# ***TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ***

***TEDAVİNİN TEMELİ: PA'DAN KISITLI DİYET***

**HASTANIN FENİLANANİN TOLERANSI  
+  
YAŞA GÖRE UYGUN PROTEİN VE ENERJİ**

**ET, SÜT, YUMURTA  
KURUBAKLAGİLLER  
YAĞLI TOHUMLAR**



**1. AMİNOASİT  
KARIŞIMLARI**

**2. FENİLANANİN  
DEĞİŞİMLERİ**

**3. DÜŞÜK PROTEİNLİ SERBEST  
BESİNLER**



# BOŞALTMA DİYETLERİ

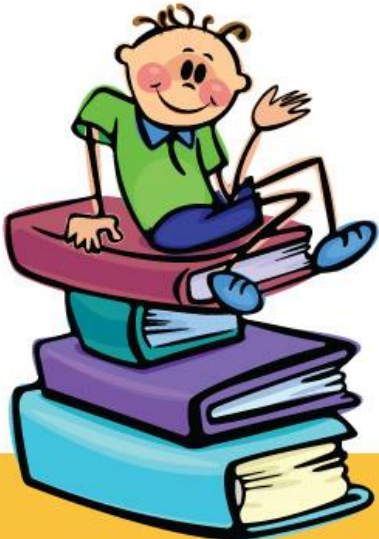
Kanda, doku ve idrarda biriken PA'nin normal düzeylere çekilmesi, böylelikle beyin harabiyetinin önlenmesi amaçlanmaktadır.

İlk 3-7 gün  $\longrightarrow$  0 mg/kg/gün PA

0-10 yaş  $\longrightarrow$  >6 mg/dL (360  $\mu$ mol/L)

10-15 yaş  $\longrightarrow$  >12 mg/dL (720  $\mu$ mol/L)

>15 yaş  $\longrightarrow$  >15 mg/dL (900  $\mu$ mol/L)



# BEBEKLERDE PA GEREKSİNİMİ

Tamamlayıcı besinlere başlanıncaya kadar PA gereksinimlerini karşılamak amacıyla *anne sütü, adapte mamalar* veya *inek sütü* kullanılabilir.



# ANNE SÜTÜ

Anne Sütü	mg
Kolostrum (ilk 5 gün)	70
Geçiş sütü (6-10 gün)	60-70
Olgun (matür) süt	40-48
İnek Sütü	180

- Tüm PKU'lu bebeklere anne sütü önerilir.
- Haftada 2 kez kan PA düzeylerine bakılmalıdır.
- Standart bebek mamaları ile kıyaslandığında anne sütünün PA düzeyi daha düşüktür.

# ANNE SÜTÜ

- Anne sütünün miktarı kan PA düzeyine göre ayarlanmalıdır (ancak farklı yöntemler mevcut)
- Anne sütü alan PKU'lu hastaların formüle alan hastalara göre IQ skorları daha yüksektir.
- Optimal PA/tirozin oranına sahip
- Standart bebek mamaları ile kıyaslandığında anne sütünün PA düzeyi daha düşük



# Anne sütü

## *En çok tercih edilen yöntem*

- PA düzeyi  $> 17$  mg/dL ise sadece AA karışımı verilir.
- PA düzeyi  $<17$  mg/dL olana kadar AA karışımı verilmeye devam edilir.
- **KURAL: nce AA karışımı+Sonra Anne Sütü**
- Kan PA düzeyi düşük ise AA karışımı azaltılır, AS arttırılır.
- Düzenli aralıklarla beslenir
- Dikkatli izlem ve takip
  - Haftada 2 kez kan kontrolü

# Biberonla Beslenme

- Piyasadaki tüm mamalar kullanılabilir ancak 1 ölçeklerindeki fenilalanin miktarını firmadan öğrenmek şart!
- 60 mg/kg/gün PA adapte mamadan (1 ölçek 18 mg PA)
- Geri kalan protein gereksinmesi
  - PKU 1 mix veya PKU 1



# İnek Sütüyle Beslenme

- 60 mg/kg/gün PA inek sütünden (100 mL 155 mg PA)
- Geri kalan protein gereksinmesi
  - PKU 1 mix veya PKU 1



# Tamamlayıcı Besinlere Başlama

- 4-6. ayda başlanır.
- İlk tamamlayıcı besinler
  - Meyve püresi-suyu
  - Sebze püresi-suyu
  - Düşük proteinli pirinç veya normal pirinç
- Tamamlayıcı besinler AA karışımından sonra verilir.

# DİYETE UYUM



# DİYETE TAM UYUM ÖNEMLİ

## ***Aşırıya kaçıp gereksiz kısıtlamalar***

- Enerji, protein, vitamin, mineral eksikliği
- Büyüme-Gelişme Geriliği

## ***Diyete uymamak***

- Mental ve motor retardasyon
- Hiperaktivite, agresif, konvulsif nöbetler, mikrosefali, otistik davranışlar

# YÜKSEK KAN PA DÜZEYLERİNİN NEDENLERİ

- Katabolizmanın artması (enfeksiyon, yaralanma, cerrahi tedavi)
- Enerji ve diğer aminoasitlerin yetersiz verilmesi
- Diyetin iyi anlaşılabilmesi, bozulması veya besin kaçırma
- Büyümenin yavaşladığı dönemlerde gereksinimin azalması

**DIYET YENİDEN DÜZENLENİR**

# DÜŞÜK KAN PA DÜZEYLERİNİN NEDENLERİ

- Büyümenin hızlandığı dönemlerde gereksinim artmaktadır (puberte)
- Anabolik PAzda gereksinim artmaktadır (enfeksiyon sonrası)
- Diyetin yanlış anlaşılması veya besin reddinden kaynaklanan düşük alım



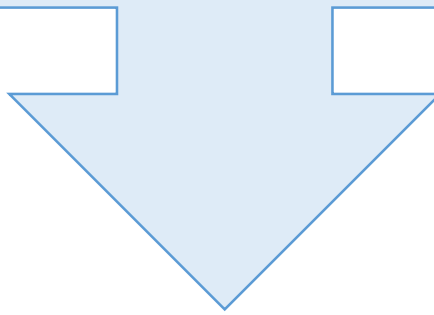
# İŞTAHSIZLIK NEDENLERİ

- Düzensiz öğün, yanlış beslenme alışkanlığı
- Aralarda fazla şeker ve şekerli besin
- Gereğinden fazla aa kullanımı (tokluk)
- Serum PA düzeyinin düşmesi
- Ağır bir enfeksiyon

# Fenilketonürlü Çocuklarda Beslenme Tedavisi Eğitim Yöntemleri

- PKU Eğitim Kitapları/Tarifeler
- Metabolik mutfak ve düşük proteinli besin hazırlama uygulamaları
- Düşük proteinli piknik
- Ev ziyaretleri
- Toplantılar
- Sosyal aktiviteler

- Hasta psikolojisi
- Çevre tarafından dışlanma
- Hastalığı kabullenememe
- Diyeti bırakma
- Kendini toplumdan soyutlama



**HASTA değil ÖZEL ÇOCUK**

## GEBELİK ÖNCESİ

**MATERNAL  
PKU**

Kontrol altına alınmalı

Enerji: 35-65 kcal/kg

Protein: 70-75 g/gün

PA: 5-25 mg/kg

(kan düzeylerine göre diyet düzenlenir)

### Amaç:

Kan PA düzeyini 2-6 mg/dL'de tutabilmek



[www.pku.gen.tr](http://www.pku.gen.tr)  
[www.pkuaile.com](http://www.pkuaile.com)  
[www.pkunews.org](http://www.pkunews.org)  
[www.pkuvesiz.com](http://www.pkuvesiz.com)  
[www.diyetcity.com](http://www.diyetcity.com)

REVIEW

Open Access



# The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment

A. M. J. van Wegberg<sup>1</sup>, A. MacDonald<sup>2</sup>, K. Ahring<sup>3</sup>, A. Bélanger-Quintana<sup>4</sup>, N. Blau<sup>5,6</sup>, A. M. Bosch<sup>7</sup>, A. Burlina<sup>8</sup>, J. Campistol<sup>9</sup>, F. Feillet<sup>10</sup>, M. Giżewska<sup>11</sup>, S. C. Huijbregts<sup>12</sup>, S. Kearney<sup>13</sup>, V. Leuzzi<sup>14</sup>, F. Maillot<sup>15</sup>, A. C. Muntau<sup>16</sup>, M. van Rijn<sup>1</sup>, F. Trefz<sup>17</sup>, J. H. Walter<sup>18</sup> and F. J. van Spronsen<sup>1\*</sup>

**Abstract:** Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive inborn error of phenylalanine metabolism caused by deficiency in the enzyme phenylalanine hydroxylase that converts phenylalanine into tyrosine. If left untreated, PKU results in increased phenylalanine concentrations in blood and brain, which cause severe intellectual disability, epilepsy and behavioural problems. PKU management differs widely across Europe and therefore these guidelines have been developed aiming to optimize and standardize PKU care. Professionals from 10 different European countries developed the guidelines according to the AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) method. Literature search, critical appraisal and evidence grading were conducted according to the SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) method. The Delphi-method was used when there was no or little evidence available. External consultants reviewed the guidelines. Using these methods 70 statements were formulated based on the highest quality evidence