

Fenilketonüri ve B Grubu Vitaminler

Phenylketonuria and B-Group Vitamins

Fatma Çelik¹, Aylın Ayaz¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Fenilketonüri (FKÜ), karaciğerde fenilalanin hidroksilaz (FAH) adlı enzimdeki yetersizlik sonucu görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Hastalık tedavi edilmediğinde beyinde biriken yüksek fenilalanin (FA) düzeyleri mental geriliğe yol açar. Fenilketonürlü çocuklarda nörolojik hastalığın önlenmesi için hastaların FA'den sınırlı katı bir diyet uygulamaları gerekmektedir. Diyet tedavisi, mental retardasyonun önlenmesinde oldukça etkilidir ancak fenilketonürüde yasak olan hayvansal kaynaklı proteinler pek çok mikro besin ögesini içerdiğinden, düşük FA'li diyet B grubu vitaminleri, D vitamini, kalsiyum, demir, selenyum ve çinko gibi çeşitli besin ögesi yetersizliklerine neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, diyeti bırakan ve/veya FA'siz aminoasit karışımlarını tüketmeyen hastalarda özellikle vücutta nörolojik işlevlerde önemli görevleri olan B grubu vitaminlerinin yetersiz alındığı saptanmıştır. Bu derlemede FKÜ ve FA'den kısıtlı diyetlerin B grubu vitaminlerle olan ilişkisi ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Fenilketonüri, B₁₂ vitamini, B₆ vitamini, folik asit, koenzim Q10

ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU) is an inherited autosomal recessive metabolic disorder caused by a deficiency in the production of the hepatic enzyme phenylalanine hydroxylase (PAH). If the patient is untreated, high phenylalanine (Phe) levels accumulate in the brain and leads to mental retardation. Children with phenylketonuria should be treated with a strict low Phe diet in order to prevent neurological disorders. Dietary treatment is substantially effective in the prevention of mental retardation, however low Phe diet may lead to several micronutrient deficiencies such as vitamin B group, vitamin D, calcium, iron, selenium and zinc due to restriction of animal proteins which consist many of these nutrients. In many studies inadequate intakes of vitamin B group, which are known to play an important role in neurological functions have been determined for patients particularly who give up to consume low FA diet and/or FA free amino acid formulations. In this article, the relationship between PKU-low Phe diets and vitamin B group was reviewed.

Keywords: Phenylketonuria, vitamin B₁₂, vitamin B₆, folic acid, coenzyme Q10

GİRİŞ

Fenilketonüri (FKÜ), otozomal resesif geçişli olan ve yaygın olarak görülen kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Hastalık, FA aminoasidinin tirozine dönüşümünü sağlayan FAH enzimidaki yetersizlik sonucu oluşmaktadır. FKÜ hastalarında tirozine dönüştürülemeyen FA kan ve beyinde yüksek oranlarda birikmektedir. Bebeklerin beyini yüksek FA düzeylerine karşı duyarlıdır ve eğer bu durum tedavi edilmezse mental geriliğe yol açmaktadır. Nörotoksistenin nedeni tam olarak anlaşılmasa da, çocuklardaki nörolojik, nöro-

kognitif ve nöropsikolojik semptomların kanda ki FA düzeyleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir (1).

Fenilketonürlü çocuklarda nörolojik hastalığın önlenmesi için hastaların FA'den sınırlı katı bir diyet uygulamaları gerekmektedir. Fenilketonüri hastalığında diyet tedavisi ilk olarak 60 yıl öncesinde tanımlanmış (2) ve tedavinin etkileri ilk olarak 1953 yılında yayınlanmıştır (3). Diyet tedavisinde amaç kan FA düzeylerini istenilen aralıkta tutabilmek için (<12 yaş: 120-360 µmol/L ya da 2-6 mg/dL, 12 yaş £: 120-900 µmol/L ya

İletişim/Correspondence:

Araş. Gör. Fatma Çelik

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, D Blokları, 06100 Sımanpazarı, Ankara, Türkiye

E-posta: fatma.celik@hacettepe.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 02.07.2012

Kabul tarihi/Accepted: 20.07.2012

da 2-15 mg/dL) diyetle doğal protein alımının sınırlandırılmasıdır. Diyetin enerji, esansiyel aminoasitler, vitamin ve mineralleri yeterli miktarda içerebilmesi için FA içermeyen aminoasit karışımları ile desteklenmesi gereklidir. Erken yaşlarda FA düzeylerinin katı kontrolü ile normal entellektüel gelişim sağlanabilmektedir (4).

Mental retardasyonun önlenmesi FA'den kısıtlı diyetle doğumdan mümkün olabildiğince hemen sonra başlanmalı ve yaşam boyu diyetle devam edilmelidir (5). Fenilalanin düzeyleri ile IQ arasında negatif bir ilişki olduğu ve özellikle doğumdan 12 yaşa kadar her 100 mikromol/L'lik FA artışının, IQ'da 1.3-3.1 puanlık bir düşüşe yol açtığı gösterilmiştir (6). Kandaki yüksek FA düzeylerinin serebral metabolizma ve bilişsel işlevler üzerindeki bozucu etkisinin mekanizmaları tam olarak anlaşılmasa da, yüksek FA nedeniyle, kandan beyine, tirozin dahil olmak üzere, büyük nötral aminoasitlerin (BNAA) girişinin bozulması ile nörotransmitter ve protein sentezinin azalması ve beyaz cevher patolojisinin neden olduğu ileri sürülmüştür (7,8). Etkilenen bireylerde miyelin oluşumu ile dopamin, norepinefrin ve serotonin üretimi azalmaktadır. İleriki yaşlarda derin tendon refleksleri, tremor, parapleji ya da hemipleji vb daha farklı sorunlar ortaya çıkabilir. Geç tedavi alan ya da tedavi edilmemiş hastalarda yaşamın üç ya da dördüncü dekadında ciddi davranışsal ya da psikiyatrik sorunlar (depresyon, anksiyete ve fobiler) gelişebilmektedir (5).

Diyetin, yalnızca düşük miktarlarda doğal protein kaynaklarını içermesi ve kullanılan ürünlerin lezzetsiz olması nedeniyle tüketimi zordur. Büyümenin, diyetle uyumun ve kan FA düzeylerinin sürekli izlenmesini gerektirmektedir (9). Bebeklik ve çocukluk çağında diyetle uyum iyi iken, büyük çocuklar ve genç yetişkinlerde, ailenin ya da akrabaların tükettiği besinlerin tüketilememesi, diyetin uygulanmasını zorlaştırmaktadır. Walter ve arkadaşları (10), 10 yaşından küçük çocukların %28'inde ve adolesanların %79'unda hedefle-

nen FA düzeylerinin sağlanamadığını bulmuştur.

İlk zamanlarda FA'den sınırlı diyetin yaşam boyu uygulanması gerektiği önerilirken, sonraki yıllarda 10 yaşından sonra IQ'nun sabit kaldığı ve beynin artık yüksek FA düzeylerine, bebeklik ya da erken çocukluk dönemindekine benzer bir duyarlılık göstermediği ileri sürülmüştür (11,12). Bazı çalışmalarda 12 yaşından sonra diyetin açılması ile IQ'nun stabil kalabileceği, ancak diğer işlevlerin gerileyebileceği belirtilmiştir. Erken tedavi gören ancak sonrasında diyetle devam etmeyen adolesan ve genç yetişkinlerde, diyet almaya devam eden FKÜ'li hastalara ve normal kontrol grubuna kıyasla, 10 yaşındaki kognitif ya da motor becerilerde azalma olmadığı ancak planlama, organizasyon, çalışma hafızası, inhibitör kontrol mekanizması gibi yönetimsel işlevlerde azalma olduğu görülmüştür (13). Diyeti bırakan yetişkin hastalarda dikkatin azaldığı, bilgi-işleme becerilerinin ve motor reaksiyon süresinin yavaşladığı saptanmıştır (14,15). Bu bulgular hem geçmiş, hem de o anki FA düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (16). Ayrıca erken tedavi edilen ancak diyeti bırakan yetişkin hastalarda beyindeki elektriksel aktivitenin dağılım sıklığında değişiklikler, reflekslerde (brisk) artış (17), kas tonusunda ve tremorda artış (18) ve kemik mineral yoğunluğunda azalma (19) saptanmıştır. Sonuç olarak, yetişkin dönemde hiperfenilalanineminin neden olduğu nörolojik anormallikler nedeniyle tedavinin yaşam boyunca sürdürülmesi gerektiği önerilmektedir (4).

Diyet tedavisi, mental retardasyonun önlenmesinde oldukça etkilidir ancak, diyet her ne kadar FA'siz aminoasit karışımları ile desteklense ve lezzet açısından geliştirilse de kalsiyum, demir, selenyum, çinko, D vitamini ve B₁₂ vitamini gibi çeşitli besin ögesi yetersizliklerine yol açabilmektedir (4). Bu derlemede FKÜ'de FA'den kısıtlı diyetlerin B grubu vitaminlerle olan ilişkisi ele alınmıştır.

Fenilketonüri ve Mikrobesein Ögeleri

Fenilketonüride yasak olan hayvansal kaynaklı proteinler pek çok mikrobesein ögesini içerdiğinden, düşük FA'li diyetlerde özellikle FA içermeyen aminoasit karışımlarının ya da vitamin/mineral desteklerinin kullanılması gereklidir. Fenilketonüride mikrobesein ögesi düzeyleri diyetin türü, doğal protein kaynaklarının diyetteki miktarı (hayvansal ya da bitkisel kaynaklı), BH_4 tedavisi, metabolik kontrol, FA içermeyen aminoasit karışımlarının mikrobesein ögesi içeriği ve dozlarının sıklığı gibi pek çok etmenden etkilenebilmektedir (4,20). Fenilketonüri hastalarında mikro besin ögesi yetersizliği geliştiği durumlar fenilalanin içermeyen aminoasit karışımlarının düzenli kullanılmaması, diyetek bir vitamin/mineral takviyesinin kullanılmaması, hiperfenilalaninemili hastalarda olduğu gibi yalnızca düşük bitkisel protein içeren vegan diyetlerin kullanılması (FA içermeyen aminoasit karışımlarının kullanılmadığı diyetler), diyetin açılması ya da tedavinin bırakılmasına rağmen hayvansal kaynaklı protein içeren besinlerin tüketilememesi, BH_4 ile tedavi edilen hastalarda, FA'siz aminoasit karışımlarının kullanılmadığı protein kısıtlı bir diyetin uygulanmasıdır (20).

Fenilketonüri ve B_{12} Vitamini

B_{12} vitamini suda çözünür bir vitamindir. Yapısında kobalt minerali ve korin halkası bulunur (kobalamin). Kırmızı kan hücrelerinin üretiminde, nörolojik işlevlerde ve DNA sentezinde görevlidir. Başlıca kaynakları yumurta, et, tavuk, balık, peynir, süt gibi hayvansal kaynaklı besinlerdir (21). B_{12} vitamini (kobalamin) 2 önemli enzimin işlevi için elzemdir (1): metilkobalamin olarak metionin sentaz enziminin aktivitesi, (2) adenzilkobalamin olarak metilmalonil CoA mutaz enziminin aktivitesi. Sindirimi ve emilimi için ortamda R bağlayıcı protein, intrinsik faktör ve eritrositlerden alımı için kubulin reseptörü gereklidir. Emilim gerçekleştiğinde, plazmadaki

B_{12} vitamini, 2 taşıyıcı proteinden birine bağlanır: transkobalamin (TCI) ve haptokorin (ayrıca TCII ve TCIII olarak da bilinir). Kobalamine doymun transkobalamin (holotranskobalamin) biyolojik olarak aktif olan formdur ve plazmadaki toplam B_{12} vitamininin %6-20'sini oluşturur. B_{12} vitamininin hücre içerisindeki metabolizması lizozomlarda (kobalaminin proteinden ayrılması), sitoplazmada (metilasyon) ve mitokondride (adenosilasyon) gerçekleşir. Yetişkinlerde vücuttaki toplam B_{12} vitamini deposunun 2.5 mg olduğu ve bunun yaklaşık olarak yarısının karaciğerde olduğu tahmin edilmektedir. Önerilen günlük alım düzeyi (RDA) çocuklarda 0.7 µg/gün, adölesanlar ve yetişkinlerde 2 µg/gün ve gebe-emzikli kadınlarda 2.6 µg/gün'dür (22).

B_{12} vitamini yetersizliğinin laboratuvar bulguları, plazmada düşük B_{12} vitamini düzeyleri (diyet ve/veya emilimde sorun varsa), makrositik megaloblastik anemi, kan homosistein düzeylerinin artması, idrar ve plazmadaki metilmalonat düzeylerinin artmasıdır (22).

B_{12} vitamini yetersizliğinde nükleotid sentezinde görevli olan pürinlerin sentezi azalmakta, metil donörlerinin azalması nedeniyle DNA metilasyonu ve non-genomik metilasyon (myelin proteinlerinin ve membran fosfolipidlerinin üretimi vb) olumsuz etkilenmekte, homosistein düzeylerindeki artış endotelial işlevi bozmakta, merkezi sinir sistemindeki DNA'ya hasar vermekte ve metilmalonik asit düzeyleri artmaktadır (22).

B_{12} vitamini yetersizliğinde oluşabilecek biyokimyasal anormallikler ve bunların merkezi ve periferik sinir sistemi üzerindeki sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, yetersizliğinde nörolojik bozuklukların görülmesi şaşırtıcı değildir. Bu yetersizlikler arasında periferik nöropati, subakut kombine dejenerasyon (posterior ve lateral kolon tutulumu) ve ağır formdaki spastik parapareziler, otonomik işlev bozukluğu, optik atrofi ve psikiyatrik hastalıklar bulunmaktadır. Bebek-

lik döneminde serebral atrofi ya da ensefalopati ortaya çıkabilir. Nörolojik bulgulardan bazıları simetrik distal duyuş tablo ve ataksi, bozulmuş vibrasyon duyusu ve propriosepsiyon, artmış, bozulmuş ve azalmış bacak refleksleridir (23).

Yetişkin FKÜ'li hastalarda tedavi sonlandırıldığında, minör nörolojik anormallikler genelde yaygın olarak görülmektedir. Bu anormalliklerden bazıları artmış (brisk) refleksler, titreme, depresyonda olası artış ve beyin MR anormallikleridir. Tam olarak kanıtlanmasa da bu bulgulardan bazılarının B₁₂ yetersizliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Fenilketonüri hastalarının diyetlerinde yumurta, kırmızı ve beyaz et, deniz ürünleri, süt ve süt ürünleri gibi protein içeriği yüksek ve aynı zamanda B₁₂ vitamini kaynağı olan besinler kullanılmamaktadır. Bu hastaların diyetlerinde protein gereksinmesinin karşılanabilmesi amacıyla özel FA'siz aminoasit karışımları yer almaktadır. Aminoasit karışımlarını kullanmayan, herhangi bir vitamin/mineral desteği almayan ve yalnızca düşük proteinli diyetle devam eden hastalar, B₁₂ vitamini yetersizliği açısından risk altındadır. Yapılan çalışmalarda, B₁₂ vitamininin metabolizması yüksek kan FA düzeylerinden etkilenirse ve B₁₂ vitamini FA katabolizmasında yer almasa da, FKÜ hastalarında B₁₂ vitamini yetersizliği yaygın olarak görüldüğü saptanmıştır (24-28).

Hanley ve arkadaşları (24), 18 yaşında diyet uyumu zayıf olan FKÜ'li bir hastada yavaş ilerleyen spastik parapareziler geliştiğini saptamıştır. Aynı hastada megaloblastik anemi gelişmiş ve serum B₁₂ vitamini düzeylerinin 65.8 pmol/L'ye düştüğü belirlenmiştir (referans 150-700 pmol/L). Hastaya oral B₁₂ vitamini desteği verildiğinde anemi durumunda hızlı bir düzelmeye görülmüş, fakat nörolojik bulguları tamamen düzeltilememiştir. Araştırmanın yazarları ayrıca 37 yetişkin ve adolesan FKÜ hastasını da incelemiştir (25). Bu hastaların 6'sında (%16) B₁₂ vitamini düzeylerinin 150 pmol/L'nin altına düştüğünü,

6'sında (%16) ise 150-200 pmol/L olduğunu saptamışlardır. Yalnızca bir hastada hemoglobin düzeyleri düşmüştür. Hastalarda metilmalonat ya da homosistein düzeylerine bakılmamıştır. Bu hastaların hiçbirinde nörolojik anormallik gelişmemiştir. Bu çalışmaya dayanarak, araştırmacılar FKÜ hastalarında plazma B₁₂ ve folat düzeyleri ile idrarda metilmalonat ve total plazma homosistein düzeylerinin rutin olarak ölçülmesi gerektiğini önermiştir.

Aung ve arkadaşları (26), 19 yaşındaki erkek bir FKÜ hastasında yorgunluk, hafıza kaybı ve konsantrasyon eksikliği olduğunu rapor etmiştir. Değerlendirme sonrasında hastada düzensiz kırmızı renkte dil tespit edilmiş ancak nörolojik bulgularının normal olduğu belirlenmiştir. Bu hastanın 14 yaşındayken diyeti bıraktığı ve takip edilmediği bildirilmiştir. Hasta değerlendirildiğinde megaloblastik makrositik anemi, düşük serum B₁₂ düzeyi (125 pg/mL, referans aralık 200-900 pg/mL) tanımlanmış, serum folat düzeyinin normal olduğu saptanmıştır. Oral B₁₂ vitamini desteğine başlandıktan 1 ay sonra aneminin düzeldiği görülmüştür. Araştırmacılar FKÜ diyetinin sonlandırılması ya da diyetin açılmasının B₁₂ vitamini yetersizliğine yol açabileceğini ileri sürmüştür.

Robinson ve arkadaşları (9) diyeti açılmış ancak vitamin/mineral desteklerini almaya devam eden ya da katı diyet tedavisi alan FKÜ'li hastalara oranla en düşük B₁₂ vitamini düzeylerine sahip hastaların, aminoasit karışımlarını kullanmayan, serbest diyet alan hastalar olduğu belirlenmiştir.

Hvas ve arkadaşları (27), 31 yetişkin hastada (18-43 yaş) yaptıkları bir çalışmada, hastaların hiçbirinde klinik B₁₂ vitamini yetersizliği göstergesi olmamasına rağmen, 13 hastada (9'unda parestezi mevcut) en az 1 nörolojik semptomun olduğu belirlenmiştir. Hastaların 24'ünde (%77) B₁₂ vitamini düzeylerinin düşük oldu-

ğu, 9'unda (%29) plazma homosistein düzeylerinin 12 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olduğu, besin tüketim sıklığına göre %39'unda günlük önerilen B_{12} vitamini alımlarının, %71'inde ise B_6 vitamini alımlarının karşılanamadığı saptanmıştır. En az bir nörolojik semptom gösteren hastalarda anlamlı olmasa da B_{12} vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Vugteveen ve arkadaşlarının (28) 75 FKÜ (1-37 yaş) hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 67 hastada B_{12} vitamini düzeylerinin referans aralıkta olduğu, ancak hastaların 10'unda (%15) metilmalonat ya da homosistein düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. B_{12} vitamini düzeyleri referans aralıkta olmayan 8 hastanın birinde serum metilmalonat ve bir hastada homosistein düzeylerinin arttığı ancak 6'sında her ikisinin de normal düzeylerde olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar, serum metilmalonat ya da homosistein düzeylerinin her ikisinin de B_{12} vitamini yetersizliği açısından güvenilir parametreler olduğunu ve serumda ölçülen vitamin düzeylerine göre daha üstün olduğunu, bu nedenle FKÜ hastalarında her ikisinin de düzenli olarak ölçülmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Kaya ve arkadaşları (29) tarafından 20 aylıkken tanı alan ve gelişimi normal seyreden 16 yaşındaki bir lise öğrencisi ile 7 aylıkken tanı alan, hafif mental geriliği olan ve yürüme sorunları yaşayan 16 yaşındaki iki adölesan FKÜ hastasının vaka raporu yayınlanmıştır. İlk hastada hemiparezi, hareket engeli ve okuma güçlüğü saptanmış, ikinci hastanın incelemesinde spastik paraparezi olduğu belirlenmiştir. Ayrıca her iki hastanın MRI sonucunda beyaz cevherde dismyelinizasyon saptanmış ve her iki hastaya da B_{12} vitamini yetersizliği tanısı konulmuştur. Her iki hastaya da B_{12} suplementasyonu yapıldıktan sonra ilk vakanın MRI bulgularında düzelme gözlenirken, ikinci vakanın nörolojik bulgularında belirgin iyileşme olduğu görülmüştür.

Fenilketonürlü Türk çocuklarda B_{12} ve B_6 vitamini yetersizliklerinin incelendiği bir çalışmada, yaşa göre eşleştirilmiş 83 FKÜ'li hasta ve 102 sağlıklı kontrol grubu araştırmaya katılmıştır. Diyet tedavisi almayan, herhangi bir vitamin-mineral desteği kullanan ve mental retardasyonu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma sonunda sağlıklı kontrol grubunda hem serum B_6 (medyan=81.1 mg/L) hem de serum B_{12} (medyan=355 pg/mL) vitamini düzeylerinin hasta grubuna (sırasıyla medyan=178.6 mg/L ve medyan=423 pg/mL) göre önemli düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Fenilketonürlü çocukların %8'i ve kontrol grubundaki çocukların %9'unun serum B_{12} vitamini düzeylerinin normal aralığın altında olduğu ve her iki gruptaki çocuklarda da B_6 , özellikle de B_{12} vitamini düzeylerinin yetersiz olduğu belirtilmiştir (30).

Sonuç olarak, diyet tedavisini uygulamayan ve vitamin/mineral desteği almayan FKÜ'li bireyler B_{12} vitamini yetersizliği açısından risk altındadır. Diyetteki başlıca B_{12} kaynakları hayvansal kaynaklı besinler olduğundan, FA'siz aminoasit karışımlarından ya da vitamin/mineral desteklerinden yeterli B_{12} vitamini alamazlarsa, bu hastaların diyetlerinde B_{12} vitaminin alımı yetersiz kalmaktadır (20). FA'siz aminoasit karışımlarının B_{12} vitamini içeriği yüksektir (0.65-9.4 $\mu\text{g}/10$ g aminoasit eşdeğeri), bu nedenle FA'siz aminoasit karışımlarının alımına uyum yeterli ise B_{12} vitamini yetersizliği görülmemektedir. B_{12} vitamini yetersizliği nörolojik bozukluklara yol açabildiğinden, klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce yetersizliğinin tanımlanması önemlidir. Bu nedenle, diyetteki kısıtlamalara bakılmaksızın tüm hastalarda B_{12} vitamini düzeyleri yıllık olarak izlenmelidir. Ancak, B_{12} vitamini düzeylerinin referans aralıkta olması, B_{12} vitamini düzeylerinin yeterli olduğu anlamına gelmemektedir. İşlevsel B_{12} vitamini yetersizliğinin de tanımlanabilmesi için serum metilmalonik asit düzeyleri ve plazma homosistein düzeylerinin de ölçülmesi

önerilmektedir (28). Özellikle yetişkin FKÜ hastalarında yeterli B₁₂ vitamini alımının sağlanması ve hastaların yetersizlik açısından uzun dönemli takip edilmesi önemlidir (20,22).

Fenilketonüri ve B₆ Vitamini

B₆ vitamini aminoasit, karbonhidrat, nörotransmitter ve lipid metabolizmasında rol oynamaktadır (27). Proteinli besinlerde yaygın olarak bulunmasına rağmen, FKÜ hastalarında B₆ vitamini düzeylerini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır (27,31,32). Prince ve arkadaşları (32), kontrol grubuna kıyasla FKÜ hastalarında ortalama protein alımının anlamlı olarak düşük (P<0.001) ve B₆ vitamini alımının yüksek olduğunu (P<0.05) saptamıştır. Fenilketonüri hastalarındaki ortalama B₆ vitamini protein alımı oranının (0.043 mg/g protein), kontrol grubundaki bireylerin (0.018 mg/g protein) iki katından daha fazla olduğu belirlenmiştir (p<0.001). Fenilketonüri hastalarında plazmadaki ortalama pridoksal 5'-fosfat (PLP) ve PLP/total B₆ düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olması FKÜ hastalarındaki pridoksin 'turnover'ının azalmış olabileceğine işaret etmektedir (20,32).

Fenilketonüri ve Folik Asit

Fenilketonüri hastalarında folat yetersizliği tanımlanmamıştır. Fenilalaninsiz aminoasit karışımları yeterli miktarda folik asit ile desteklenmektedir (24-130 µg/10 g aminoasit eşdeğeri), bu nedenle vitaminin günlük alım miktarı, gereksinmelerin üzerine çıkabilmektedir. Aşırı folat alımının potansiyel bir kanser etmeni olduğu bildirildiğinden (33), FA'siz aminoasit karışımlarındaki aşırı folat desteğinin güvenli olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle, FA'siz aminoasit karışımlarındaki folat miktarının yeniden değerlendirilmesi ve düşük fenilalaninli diyetten gelen folat miktarının da göz önünde bulundurulması gereklidir (20).

Fenilketonüri ve Koenzim Q10

Koenzim Q10 (KoQ10), kanda ve dokularda lipid peroksil radikallerinin oluşmasını önleyerek ve doğal antioksidan bileşikleri (özellikle tokoferoksilin tokoferole dönüşümü) indirgeyerek, lipid peroksidasyonuna karşı korucu olan lipofilik bir antioksidandır (34). İlk olarak Artuch ve arkadaşları (35) tarafından FKÜ hastalarında düşük KoQ10 düzeyleri saptanmıştır. Bu çalışmada diyet tedavisi alan FKÜ hastalarında, serum KoQ10 düzeyleri aynı yaş grubundaki popülasyonla karşılaştırıldığında önemli oranda düşük bulunmuştur. Bu yetersizliğin oluşumundan sorumlu etmenler saptanamamıştır, ancak FKÜ hastalarındaki protein kısıtlı diyetlerle düşük serum KoQ10 düzeyleri arasında ilişkiye dikkat çekilmiştir.

Fenilketonüri hastalarında düşük KoQ10 düzeyiyle ilişkili esas etmenin, yüksek FA düzeyi olduğu ileri sürülmüştür (36). Deneysel olarak, uyarılan hiperfenilalanineminin (HFA) beyin ve karaciğerde kolesterol ve KoQ10 sentezindeki ortak enzimler olan 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA redüktaz (HMGCoA) ve mevalonat-5-pirofosfat dekarboksilaz aktivitesini sırasıyla, yaklaşık %31 ve %43 oranında inhibe ettiği belirtilmiştir (37). Bu inhibisyona neden olacak FA düzeyi (> 250 mM) FKÜ hastalarının fizyolojik plazma düzeyinde (108-1800 mM) mevcuttur. Coşkun ve art (38)'nın HFA'li bireylerde düşük KoQ10 düzeylerinin nedenlerini araştırmak için yaptıkları bir araştırmada, 140 HFA'li hasta ve 47 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın sonunda kontrol grubundaki bireylerde normal serum KoQ10 düzeyleri gözlenirken, FKÜ'li hastalarda serum KoQ10 düzeylerinin anlamlı olarak normalin altında olduğu saptanmıştır. Diyetle KoQ10 alımının kontrol grubuna kıyasla FKÜ'li hasta grubunda daha düşük olduğu ancak farkın anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Hasta grubunda ortalama serum B₆ vitamini dü-

zeylerinin, kontrol grubundaki düzeylerin yaklaşık iki katı kadar olduğu ve bu durumun hastaların fenilalaninsiz amino asit karışımı ya da vitamin destekleri ile yüksek oranda B₆ vitamini alımlarından kaynaklanabileceği sonucuna varılmıştır. Hastalar son bir yıldaki kan FA düzeyleri baz alınarak “iyi metabolik kontrol” ve “kötü metabolik kontrol” grupları altında incelendiğinde, serum FA düzeyleri ile serum KoQ10 düzeyleri arasında anlamlı negatif bir korelasyonun olduğu saptanmıştır. Hastalardaki yüksek kan FA düzeylerinin, KoQ10 sentezini bozarak serum düzeylerini düşürebileceği sonucuna varılmıştır.

FKÜ hastalarında ayrıca KoQ10 açısından zengin olan et, tavuk, soya ürünleri ve yağlı tohumlar gibi besinleri içermeyen kısıtlı diyet, plazma/serum KoQ10 düzeylerindeki azalmaya katkıda bulunabilmektedir (34-36,39). Diyetleri kısıtlanan FKÜ hastalarının kanlarında B₆ düzeyinin de düşük olduğu rapor edilmiştir (31). B₆'nın aktif formu olan pridoksal-5-fosfat, KoQ10'ın biyosentezinde, tirozinin 4-hidroksifenilpirüvik aside dönüşümü için gereklidir. Willis ve arkadaşlarının (40) bir çalışmada, kandaki KoQ10 ve B₆ vitamini düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu nedenle B₆ vitamini alımındaki yetersizliğin de FKÜ'de görülen düşük KoQ10 düzeylerinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Tirozin, FA ya da diğer BNAA'lerin membranda taşınması ortak bir taşıyıcı yoluyla gerçekleşmektedir. Genellikle tedavi edilmeyen FKÜ hastalarında gözlenen yüksek plazma FA düzeylerinin, tirozin de dahil olmak üzere diğer büyük nötral aminoasitlerin kan beyin bariyerinden ve diğer nörolojik hücre membranlarından geçişini bozduğu gösterilmiştir. Bu yüzden, henüz araştırılmamış olsa da, FKÜ hastalarında beyin hücrelerindeki düşük tirozin miktarının, KoQ10 biyosentezini sınırlandırabileceği olasılığını artırmaktadır (41).

Her ne kadar FKÜ'de düşük plazma/serum KoQ10 düzeyine ilişkin kanıt olsa da, az sayıda çalışma intraselüler KoQ10 düzeyini değerlendirmiştir. KoQ10'in lipoproteinlerle taşınması nedeniyle, plazma/serum KoQ10 düzeyi diyetten etkilenmektedir ve bu yüzden plazma/serumdaki KoQ10 düzeyi intraselüler KoQ10 düzeyini doğru bir şekilde yansıtmayabilir. KoQ10 yetersizliğinin FKÜ patogenezindeki rolü tam olarak doğrulanana kadar, hastaların intraselüler KoQ10 düzeylerini değerlendirebilmek ve suplementasyonun hastalar üzerindeki etkinliğini değerlendirebilmek için daha fazla çalışma yapılmalıdır (41).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Fenilketonürde B grubu vitaminlerin yetersizliğini önleyebilmek için, kan fenilalanin düzeyleri referans aralıkta tutulmalıdır (2-6 mg/dL). Çalışmalar sonucunda başta B₁₂ vitamini olmak üzere görülen vitamin yetersizliklerinin, özellikle diyeti bırakan ve/veya FA'siz aminoasit karışımlarını kullanmayan bireylerde görüldüğü saptanmıştır. Bu nedenle hastaların diyetlerini yaşam boyu uygulamaları ve FA'siz aminoasit karışımlarını düzenli olarak ve önerilen miktarlarda tüketilmeleri gereklidir.

Klinik açıdan yetersizlik bulguları görülme de, B grubu vitaminlerin serum düzeyleri ile yetersizlikleri ile ilişkili diğer kan ve idrar parametreleri düzenli olarak takip edilmelidir. Hastalardan düzenli olarak besin tüketim kayıtları alınarak, diyetle bu vitaminlerin alım düzeyleri ve diyetle uyumları saptanmalıdır. Vitamin yetersizliklerinin ve olası sağlık etkilerinin önlenmesi amacıyla, diyet açılmaya başlanmışsa ve/veya aminoasit karışımları diyetten çıkarılmışsa kan bulgularına göre vitamin-mineral takviyesi ile hasta desteklenmelidir.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Dawson C, Murphy E, Maritz C, Chan H, Ellerton C, Carpenter RH, et al. Dietary treatment of phenylketonuria: the effect of phenylalanine on reaction time. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(2):449-454.
2. Woolf LI. Excretion of conjugated phenylacetic acid in phenylketonuria. *Biochem J* 1951;49:9-10.
3. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953;265:812-813.
4. Bélanger-Quintana A, Burlina A, Harding CO, Muntau AC. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2011;104(Suppl):19-25.
5. Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med* 2011;13(8):697-707.
6. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 2007;92:63-70.
7. Anderson PJ, Leuzzi V. White matter pathology in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010;99:3-9.
8. de Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ, van Spronsen FJ. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Mol Genet Metab* 2010;99:86-89.
9. Robinson M, White FJ, Cleary MA, Wraith E, Lam WK, Walter JH. Increased risk of vitamin B12 deficiency in patients with phenylketonuria on an unrestricted or relaxed diet. *J Pediatr* 2000;136(4):545-547.
10. Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Rylance G, Boneh A, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* 2002;360:55-57.
11. Brenton DP, Pietz J. Adult care in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia: the relevance of neurological abnormalities. *Eur J Pediatr* 2000;159(Suppl 2):114-120.
12. Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(Suppl2):74-79.
13. Griffiths P, Paterson L, Harvie A. Neuropsychological effects of subsequent exposure to phenylalanine in adolescents and young adults with early-treated phenylketonuria. *J Intellect Disabil Res* 1995;39:365-372.
14. Channon S, Goodman G, Zlotowitz S, Mockler C, Lee PJ. Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. *Arch Dis Child* 2007;92:213-218.
15. Moyle JJ, Fox AM, Bynevelt M, Arthur M, Burnett JR. A neuropsychological profile of off-diet adults with phenylketonuria. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007;29:436-441.
16. Huijbregts SC, de Sonnevile LM, Licht R, van Spronsen FJ, Sergeant JA. Short-term dietary interventions in children and adolescents with treated phenylketonuria: effects on neuropsychological outcome of a well-controlled populations. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:419-430.
17. Pietz J, Dunkelmann R, Rupp A, Rating D, Meinck HM, Schmidt H, et al. Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1998;157:824-830.
18. Thompson AJ, Tillotson S, Smith I, Kendall B, Moore SG, Brenton DP, et al. Brain MRI changes in phenylketonuria. Associations with dietary status. *Brain* 1993;116:811-821.
19. McMurry MP, Chan GM, Leonard CO, Ernst SL. Bone mineral status in children with phenylketonuria—relationship to nutritional intake and phenylalanine control. *Am J Clin Nutr* 1992;55:997-1004.
20. MacDonald A, Rocha JC, van Rijn M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2011;104(Suppl):10-18.
21. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press, 1998.
22. Walter JH. Vitamin B12 deficiency and phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2011;104(Suppl):52-54.
23. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006;5:949-960.
24. Hanley WB, Feigenbaum AS, Clarke JT, Schoonheydt WE, Austin VJ. Vitamin B12 deficiency in adolescents and young adults with phenylketonuria. *Lancet* 1993;342:997.
25. Hanley WB, Feigenbaum AS, Clarke JT, Schoonheydt WE, Austin VJ. Vitamin B12 deficiency in adolescents and young adults with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155 (Suppl 1):145-147.
26. Aung TT, Klined A, McGinn J, McGinn T. Vitamin B12

- deficiency in an adult phenylketonuric patient. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:603–604.
27. Hvas AM, Nexø E, Nielsen JB. Vitamin B12 and vitamin B6 supplementation is needed among adults with phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006;29:47–53.
 28. Vugteveen I, Hoeksma M, Monsen AL, Fokkema MR, Reijngoud DJ, van Rijn M, et al. Serum vitamin B12 concentrations within reference values do not exclude functional vitamin B12 deficiency in PKU patients of various ages. *Mol Genet Metab* 2011;102:13–17.
 29. Kaya U, Yalınzoğlu G, Turanlı G, Unal S, Karlı Oğuz K, Sivri S, et al. New onset neurological symptoms in patients with phenylketonuria owing to B12 deficiency. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:113.
 30. Buyuktuncer Z, Gökmen Özel H, Kucukkasap T, Koksall G, Kilic M, Dursun A, et al. Vitamin B6 and B12 status in Turkish children with Phenylketonuria. *J Inherit Metab* 2010;33(Suppl 1):117.
 31. Schulpis KH, Karikas GA, Papakonstantinou E. Homocysteine and other vascular risk factors in patients with phenylketonuria on a diet. *Acta Paediatr* 2002;91:905–909.
 32. Prince AP, Leklem JE. Vitamin B-6 status of school-aged patients with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1994;60:262–268.
 33. Kennedy DA, Stern SJ, Moretti M, Matok I, Sarkar M, Nickel C, et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2011;35:2–10.
 34. Colomé C, Artuch R, Vilaseca MA, Sierra C, Brandi N, Lambruschini N, et al. Lipophilic antioxidants in patients with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 2003;77:185–188.
 35. Artuch R, Vilaseca MA, Moreno J, Lambruschini N, Cambra FJ, Campistol J. Decreased serum ubiquinone-10 concentrations in phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1999;70:892–895.
 36. Artuch R, Colomé C, Vilaseca MA, Sierra C, Cambra FJ, Lambruschini N, et al. Plasma phenylalanine is associated with decreased ubiquinone-10 concentrations in phenylketonuria. *J Inherit Metab* 2001;24:359–366.
 37. Castillo M, Zafra MF, Garcia-Peregrin E. Inhibition of brain and liver 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase and mevalonate 5-pyrophosphate decarboxylase in experimental hyperphenylalaninemia. *Neurochem Res* 1988;6:551–555.
 38. Coşkun T, Çakmaklı HF, Dikmen D, Akyıldız M. Factors effecting serum coenzyme Q10 levels in patients with hyperphenylalaninemia. E.S. PKU Annual Conference Abstract Book, Antalya, Kasım 2009.
 39. Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, Colomé R, Campistol J. Cognitive functions and the antioxidant system in phenylketonuric patients. *Neuropsych* 2008;22:426–431.
 40. Willis R, Anthony M, Sun L, Honse Y, Qiao G. Clinical implications of the correlation between coenzyme Q10 and vitamin B6 status. *Biofactors* 1999;9:359–363.
 41. Hargreaves IP. Coenzyme Q10 in phenylketonuria and mevalonic aciduria. *Mitochondrion* 2007;Suppl:175–180.