

DP YAŞAM

UZMAN GÖRÜŞLERİ



Engin KÖSE

Uzm. Doktor, Ankara Üniversitesi
Çocuk Beslenme ve Metabolizma

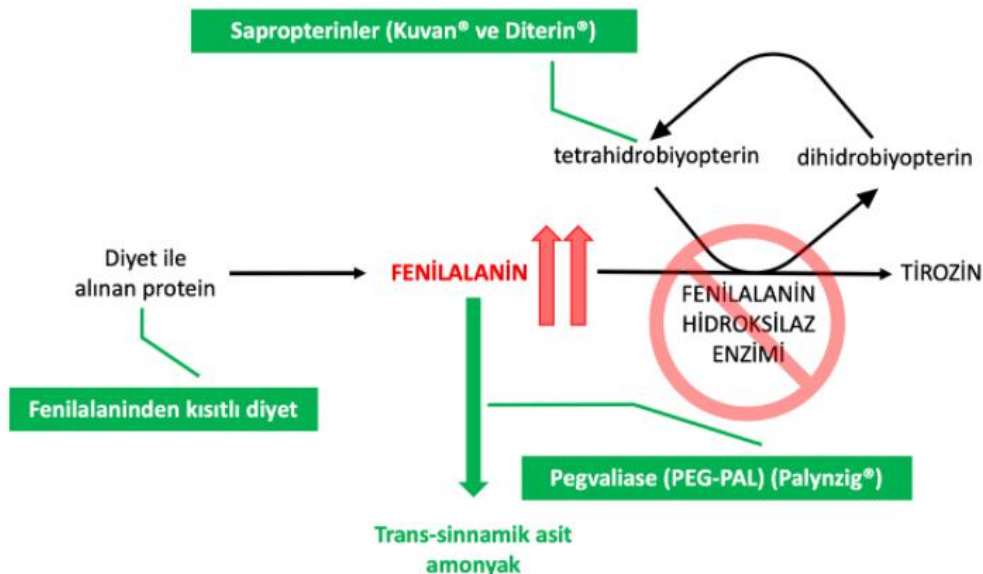
PKU'da Tedavi Yöntemleri

Tedavinin temel amacı kan fenilalanin düzeyini hastanın hayatı boyunca 2-6 mg/dL arasında tutmaktır.

Bunu hayatın ilk haftalarından itibaren yapmak çok önemli olduğu için ülkemizde fenilketonüri hastalığı ulusal **yenidoğan tarama programı** ile taranmaktadır. Bebeklerden alınan topuk kanından kandaki fenilalanin ölçümü yapılır ve bu değer 2 mg/dL üzerinde ise aile en yakın çocuk metabolizma bölümüne yönlendirilir. Metabolizma kliniğinde yapılan tetkiklerinde PKU tanısı alan bebeklerde özellikle de kan değeri 6 mg/dL üzerinde saptanan olgularda tedavi başlanması sinir sistemi gelişimi için oldukça önemlidir. Fenilalanin değeri 2-6 mg/dL arasında saptanan bebekler ise tedavisiz şekilde takibe alınmaktadır.

PKU hastalığında bilinmesi gereken bir diğer önemli durum da, tedavinin ömür boyu olduğudur.

Fenilketonüri ile ilgili güncel tedavi yöntemlerinin etki mekanizması şekilde özetlenmiştir.



Fenilalaninden kısıtlı diyet (Comida®, Nestle Vitaflo®, Nutricia®, Tranis®)

Fenilketonüri hastalarında kandaki yüksek fenilalanin için uygulanan en eski ve en temel tedavi yöntemi fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisidir.

Vücudumuz fenilalanin sentezleyemez ve fenilalanin amino asidini gıdalardan sağlar. Bu tedavide de dışardan diyetle alınan fenilalanin miktarını azaltılarak kan fenilalanin düzeyinin düşmesi hedeflenmektedir.

Diyetin temelini doğal kaynaklardan (et, süt, yumurta, peynir, yoğurt, mısır, ekmek, pirinç vb.) alınan protein miktarının ciddi şekilde azaltılması oluşturmaktadır.

Hastalar günlük alması gereken protein ihtiyaçlarını özel formula mamalar ve düşük proteinli özel ürünler ile sağlamaktadır. Bu ürünler hastaların ihtiyacı olan tüm amino asitleri içermekle beraber ürünlerin içinde fenilalanin çok az veya hiç bulunmamaktadır.

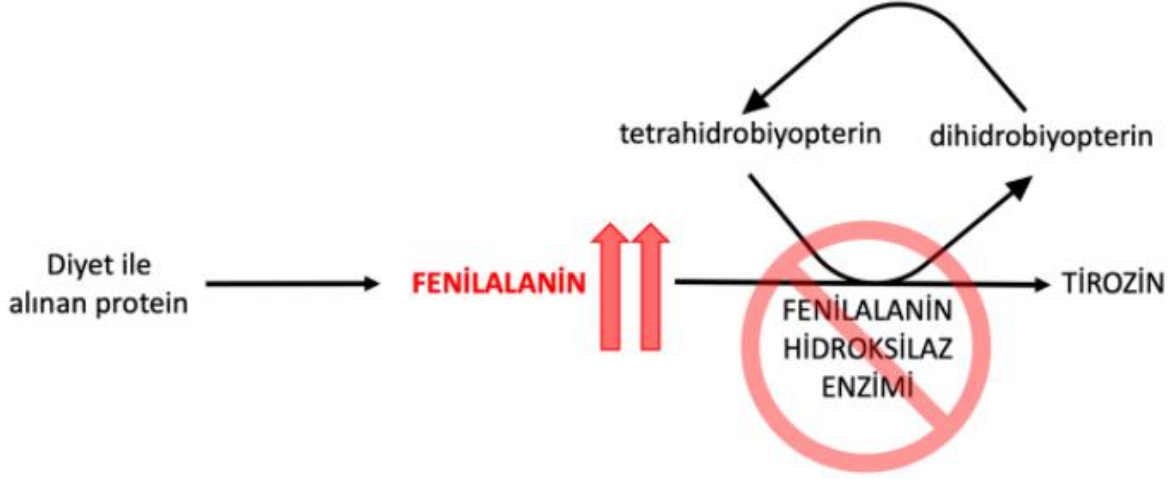
Hastaların diyetlerinde alması gereken fenilalanin, doğal gıdalardan kısıtlı olarak sağlanırken kalan protein ihtiyacı bu mamalardan karşılanmaktadır. Bu mamalar özel işlemlerden geçip ihtiva ettiği proteinlerinin amino asitlerine ayrılıp içindeki fenilalanin amino asidi çıkarıldığı için tatları güzel değildir. Birçok gıdanın diyetle yasak olması ve mama tatlarının güzel olamaması nedeni ile diyetle uyum oldukça zordur.

Diyete ne kadar erken yaşta başlanır ve diyet uyumu ne kadar iyi olursa hastaların küçük yaştan itibaren damak tadı bu yönde gelişir ve büyüdüklerinde de diyetle uyum süreci kolaylaşır.



Sapropterin tedavisi (Kuvan®, Diterin®):

Sapropterin, fenilalanin hidroksilaz enziminin çalışmasında yardımcı olan bir maddedir. Fenilalanin hidroksilaz enziminin uygun çalışması için gerekli olan tetrahidrobiopterinin görevini yapabilmektedir.



Fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin kısmi eksikliğinde mevcut enzimin daha hızlı çalışmasını sağlar. Bu tedaviye yanıtı hastalar bu tedavi ile daha fazla fenilalanin tüketebilmektedir.

Klasik PKU hastalarının %30'unun ve hafif PKU hastalarının %80'inin bu tedaviden fayda gördüğü belirtilmektedir. Hastaların sapropterin tedavisine yanıt verip vermeyeceği sapropterin yükleme testi ile yapılmaktadır. Yükleme testi hastalara belli bir süre sapropterin tedavisi verilip kan fenilalanin düzeyindeki düşüş ile takip edilerek yapılır. Sapropterin tablet formu ağızdan verildiğinde kan fenilalanin düzeyinde %30 ve daha fazla düşüş saptanması klinik olarak yanıt verdiğini göstermektedir.

Test her yaşta uygulanabilir. Testi yanıtı gelen hastalarda takiplerde test tekrar edilebilir. Bunun yanında fenilketonüri hastalığına neden olan PAH genindeki bazı mutasyonların da sapropterin yanıtı ile ilişkisi belirlenmiştir.

Sapropterin diğer tüm fenilketonüri mamaları ve besin ürünleri gibi sosyal güvenlik kurumu tarafından ücretsiz karşılanmaktadır. Ülkemizde Kuvan® ve Diterin® olarak iki adet sapropterin ürünü bulunmaktadır. Bu iki ürünün etkinleri benzerdir. Bu ilaç, gebe olan fenilketonüri hastalarında da güvenle kullanılabilir.

Büyük nötral amino asit (LNAA) içeren tablet ve toz ürünler: (NeoPhe®, Neutrafenil®)

Büyük nötral aminoasitleri (LNAA) (L-Tirozin, L-Triptofan, L-Metionin, L-Treonin, L-İzolösin, L-Valin, L-Lösin, L-Histidin, L-Lizin, L-Arginin) içeren bir üründür. Bu aminoasitler kandaki fenilalaninin beyne geçişini engelleyerek fenilalaninin beyinde yaratacağı hasarın önüne geçmektedir.

Ayrıca bu amino asitler fenilalanin ile yarışarak bağırsaklardan fenilalanin emilimini engeller ve kan fenilalanin seviyesini kısmen düşürür. İlacın etkili olabilmesi için hastalar bu tablet veya tozu yemeklerle birlikte almalıdır.

Bu tedavi adölesan-erişkin yaşta hastalarda ve özellikle diyete uyumda sorun olan hastalarda alternatif bir tedavi olarak kullanılmaktadır. Yüksek fenilalaninin yol açtığı dikkat eksikliğine, agresif davranışlara, seri yapılan işlemlerde (araba kullanmak gibi) yavaşlama gibi sinirsel ve psikiyatrik durumlara olumlu etkileri olduğu belirtilmektedir.

Ülkemizde, büyük nötral amino asit (LNAA) içeren tablet ve toz ürünlerin bir kısmı Türk Eczacılar Birliği'nden, bir kısmı da Sosyal Güvenlik Kurumu üzerinden tedarik edilmektedir.

Bu tedavi ile ilgili ülkemize özgü en önemli sorun şu an için bu tedavinin sadece diyet tedavisi almayan hastalara ücretsiz olarak ödenmesi durumudur. Bu ilaç tedavisinin başlanması halinde formula mama ödemesinde sorun yaşanmaktadır. Halbuki bu tedavinin fenilalanininden kısıtlı diyet ile birlikte verilmesi ile etkinliğini çok daha iyi olacağını bildiren yayınlar mevcuttur.



Pegvaliase (PEG-PAL) (Palynziq®)

Fenilalanin ammonia liyaz (PAL) enzimi memeli canlılarda olmayan bitkilerde bulunan bir enzimdir. Bu enzim polietilen glkol (PEG) ile işlenerek PEG-PAL enzimi üretilmiştir. Enzim fenilalaninin trans-sinnamik asite ve amonyağa dönüşmesini sağlar.

2018 yılında ürünün Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanımı için onay alınmıştır. Yapılan çalışmalarda enzim tedavisinin 12 ay kullanımının kan fenilalanin düzeyini %50 düşmesini sağladığı gösterilmiştir.

İlaç cilt altına iğne enjeksiyonu ile uygulanmaktadır. Çalışmalar ilacın en sık görülen yan etkisinin enjeksiyon yerinde kızarıklık, baş ağrısı (hastaların %67,5'inde) ve eklem ağrıları olduğunu (hastaların %65'inde) göstermiştir.

Ayrıca hastaların yaklaşık %4-5'inde anafilaksi olarak adlandırılan ağır alerjik reaksiyonlar olduğu görülmüştür. Gebe fenilketonüri hastalarında kullanımı ile ilgili bilgi henüz kılavuzlara girmemiştir.



Geliştirilen Tedaviler

Gen tedavisi: Bu tedavinin temel amacı fenilketonüri hastalığına neden olan PAH genindeki mutasyonun düzeltilmesi temeline dayanır.

Belli başlı hayvanlar üzerinde yapılan gen tedavisi çalışmalarında gerek fenilketonüri hastalığında gerek diğer genetik hastalıklarda belli bir başarı sağlanmıştır. Fakat henüz fenilketonüri için gen tedavisi insanlar üzerinde uygulanmamaktadır.

Fenilalanin sindirebilen probiyotikler: İnsan bağırsağında yaşayan probiyotik dediğimiz mikroorganizmaların da fenilketonüri tedavisinde kullanımı gündemdedir. Bu organizmaların genetik yapısı değiştirilip fenilalanini parçalayan enzim sentezlemesi sağlanmaktadır. Ağız yoluyla besinlerden aldığımız fenilalaninin bağırsaklardan emilemeden bu organizmalar tarafından parçalanması hedeflenmektedir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde çalışmalar olmakla birlikte fenilketonüri hastalarında rutin kullanımı söz konusu değildir.

Son zamanlarda gündemde olan başka bir tedavi yöntemi ise **karaciğer naklidir**. Fenilalanin karaciğerde bulunan fenilalanin hidroksilaz ile metabolize edildiği için karaciğer nakli özellikle hastalar ve aileleri tarafından fenilalanin hastalığı tedavisi için araştırılmakta ve merak edilmektedir.

Ancak karaciğer nakli cerrahi bir işlem olup hem karaciğer vericisi hem de hasta için hayati tehlike oluşturmaktadır. Ayrıca nakil sonrası hastaların bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar kullanması gerekmektedir.

Bu durum birçok enfeksiyona yatkınlık yaratmaktadır ve bu enfeksiyonlar bazen hayatı tehdit edebilmektedir. Bağışıklık sisteminin bu hastalarda baskılanması kanser hastalıklarına da yatkınlığı arttırabilmektedir. Bunun ötesinde nakledilen karaciğer vücutta diğer organlara zarar verebilmekte veya nakil başarısız olup hastalar karaciğer yetmezliğine girebilmektedirler.

Diyet ve diğer ilaç tedavileri gibi güncel uygulanan tedavilerin yan etkileri karaciğer naklinde karşılaşılabilecek sorunlara göre çok daha azdır ve hayati tehlike oluşturmamaktadır. Tüm bu sebeplerden dolayı bu hastalarda karaciğer nakli şu an için uygulanmamakta ve önerilmemektedir.

Sonuç olarak fenilketonüri kişi ve ailelerinin yaşam kalitesini ciddi anlamda etkileyen bir hastalık olup hastaların hekimlerinin uygun gördüğü aralıklarda takip ve tedavi olmaları hayati öneme sahiptir.