



## Maternal Fenilketonüri Sendromu

Maternal Phenylketonuria Syndrome

Fatoş TANZER\*

### ÖZET

Maternal fenilketonüri sendromu (PKU) embriyo-fetal bir sendromdur. Bu sendrom fenilketonürlü hamile annedeki fetal hasar sonucu olmaktadır. Bu hasar intrauterin gelişme geriliği, mikrosefali, zekâ geriliği ve konjenital kalp defektlerini içermektedir.

Bu sendromun patogenezi erişkin dönemde diyet almayan fenilketonürlü annenin yüksek fenilalanin düzeylerinin doğrudan toksik etkileri ile ilgilidir.

Maternal fenilketonürinin tedavisi hamilelik boyunca fenilalaninden kısıtlı diyet almak ve biyokimyasal olarak kontrol etmektir. En iyi sonuçlar diyete konsepsiyondan önce başlanması ile elde edilir.

**Anahtar Kelimeler** : maternal fenilketonüri, defektler

### SUMMARY

Maternal phenylketonuria syndrome (PKU) is an embryo fetal syndrome. This syndrome refers to fetal damage from PKU in the pregnant women.

This damage includes intra uterine growth retardation, microcephaly, mental retardation and congenital heart diseases. Pathogenesis of this syndrome related to direct toxicity of high phenylalanine levels in the blood from mothers with PKU who usually are off diet adults.

The treatment of maternal PKU consists of biochemical control through a phenylalanine restricted diet during pregnancy. The best results are obtained with diet initiation before conception.

**Key words:** Maternal phenylketonuria, defects

C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 29 (4): 179-184, 2007

### MATERNAL FENİLKETONÜRİ SENDROMU (FENİLKETONÜRİLİ ANNE BEBEĞİ)

Yapılan çalışmalarda yenidoğanda fenilketonüri (PKU) taramasının 20. yüzyılda koruyucu hekimliğin en başarılı örneklerinden biri olarak yer aldığını göstermektedir (1, 2)

\* Prof. Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Anabilim Dalı, SİVAS.  
Sunulduğu Kongre: Fenilketonüri günleri, 4 Haziran 2007, Osmangazi Üniversitesi, ESKİŞEHİR.

Fenilketonüri fenilalanin hidroksilaz genindeki defekt nedeniyle tedavi edilmediğinde ağır zekâ geriliği, davranış bozuklukları, egzema ve epilepsi gibi tıbbi problemlere yol açmaktadır (Tablo 1). Diyet ile fenilalanin (PA) kısıtlaması fenilketonürlü çocukların normal gelişmesini ve sosyal bütünleşmelerini sağlamaktadır (3)

**Tablo 1.**

Tedavi Edilmeyen Fenilketonürlü Hastalarda Bulgular	
n	Ağır zekâ geriliği
n	Davranış bozuklukları
n	Egzama
n	Epilepsi

Son yıllarda tedavi edilen ve yaşayan, normal hayat süren ve erişkin yaşa ulaşan, çalışan fenilketonürlü bireylerin artması, onların ilişkileri ve üreme olasılıkları üzerinde düşünülmesine neden olmuştur. Bunun yanında kırk yıldan beri bilinen diğer bir durumda fenilketonürlü bir annenin hamileliğinde annenin yüksek fenilalanin

düzeylerinin bebek için teratojenik (anne karnındaki bebeğin oluşumundaki anormallikler) olabileceğidir.

Bu konu ilk kez 1958'de Ross Pediatrik konferansında fenilketonürlü, zekâsı geri olan bir annenin fenilketonürisi olmayan ama zekâları geri olan üç çocuğunun takdimi ile dile getirilmiştir. Charles Dent (4) isimli araştırmacı bunun sebebini, annenin yüksek kan fenilalanin düzeylerinin bebeğe zarar verdiği şeklinde açıklamıştır. Daha sonra bu konuda pek çok vakalar yayınlanmıştır. Örneğin; Charlton Mabry ve arkadaşları (5) fenilketonürlü yedi annenin otuzbir çocuğunu yayınlamışlardır. Bunlardan yaşayan yirmi ikisinden on beşinde çocuklar fenilketonürlü olmadıkları halde zekâ geriliği tespit edilmiş, yedi

tanisinin ise sınırdaki zekâyâ sahip oldukları belirtilmiştir.

Bütün bu çalışmalar fenilketonürlü annelerin hamileliklerinin bebekte beyin hasarına yol açtığını ve zekâ geriliğine neden olduğunu göstermiştir. Ancak bu durum sürpriz değildir. Çünkü fenilketonürinin kendisinin sadece beyni etkilediği bilinmektedir. Fenilketonürlü annenin hamileliğinde annenin yüksek fenilalanin düzeyinin bebeğin sadece beyine etki ettiği, başka bulgu olmadığı düşüncesi 1966'ya kadar sürmüştür. 1966'da Fisch ve arkadaşları (6) iki fenilketonürlü anne bebeğinde mikrosefali, intrauterin büyüme ve gelişme geriliği olduğunu bildirmişlerdir. Böylece fenilketonürlü anne bebeğinin bulgularının beyin ötesine yayılmış olduğu gösterilmiştir. Bundan bir yıl sonra Stevenson ve Huntley (7) fenilketonürlü anne bebeklerinde çok yüksek sıklıkta konjenital kalp hastalıkları olduğunu bildirmiştir. Bütün bunların sonucunda fenilketonürlü anne hamileliğinin teratojenik bir sendrom (biyolojik oluşum sendromu) olduğunu sadece fetüsün beynini (anne karnındaki bebeğin beynini) değil aynı zamanda fetüsün büyümesini ve kalp gelişimini etkilediğini, bu durumun doğumdan sonraki büyümeye de etki ettiğini bulmuşlardır.

**Tablo 2.**

Fenilketonürlü Anne Bebeği Sendromu (Maternal Fenilketonüri)	
n	Zekâ geriliği
n	Facial dismorfizm
n	Mikrosefali
n	Gelişme geriliği
n	Öğrenme güçlükleri
n	Doğumsal kalp hastalıkları

Hamilelikte tedavi edilmeyen fenilketonürlü anne bebeğinde görülen düşük ve anormallikler normal toplumla karşılaştırıldığında arada çok büyük farklar olduğu görülmektedir (1) (Tablo3)

Tablo 3.

Hamilelikte Tedavi Edilmeyen Fenilketonürlü Anne Bebeğinde Görülen Düşük ve Anormallikler		
	Etkilenmiş hamile anne oranı %	Normal toplum oranı %
Kendiliğinden düşük	24	20
Zekâ geriliği	92	5
Mikrosefali	73	4,8
Doğuştan kalp hastalıkları	12	0,8
Gelişme geriliği	40	9,6

Stevenson ve Huntley'in yayınlarından sonraki 10 yıl içinde pek çok araştırma bu sendrom üzerine dikkati çekmiştir. Bu çalışmalar yenidoğan taraması ile tespit edilen ve başarılı bir şekilde tedavi edilen fenilketonüri'de fenilketonürlü anne hamileliğinin ciddi bir problem olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle fenilketonüri'de tedavi ile zekâ geriliğinin önlenmesi ile çok sayıda fenilketonürlü kız çocuğunun büyüyerek (normal olarak) üreme çağına girdiği ve normal bireyler gibi çocuk doğurma yeteneğine sahip oldukları kabul edilmiştir. Ancak bu tarihe kadar hamilelik sonucunda anne kan fenilalanin düzeyinin bebekte yaptığı bu etkiler biliniyorsa da hangi miktardaki fenilalanin düzeyinin hangi değişikliklere yol açtığı bilinmiyordu. Çeşitli bulgularla doğan bebekler olduğu gibi arada daha hafif bulgularla doğanlarda vardı.

1970'li yılların sonunda bu durumu anlamak için çeşitli merkezlerle ilişki kurularak yayınlanmış vakaların toplanması, böylece bildirilen teratojenik etki sıklığı annenin kan fenilalanin düzeylerine göre listelenmesi ile temel bilgiler elde edilmiş ve fenilketonürlü anne bebeği çalışma grubu (Maternal PKU Collaborative Study-MPKUCS) oluşturulmuştur (8).

Fenilketonürlü anne bebeği sendromunun tanımlanmasından hemen sonra hamilelik boyunca koruma tedavisi konusunda çalışmalar başlamış, hamilelikte kan fenilalanin miktarını düşürerek, bebeğin beynine yapacağı hasarın önlenebileceği ilk uygulamalar başlatılmıştır. Ancak bu uygulamalarda hamileliğin son beş ayında diyetle başlanmış, kan fenilalanin düzeyi 4 mg/dl civarında tutulmuştur (2). Sonuçlar tedavi edilmeyenlere göre daha iyi olduğunu göstermiştir. Daha sonra yapılan çalışmalar, yüksek kan fenilalanin düzeyinin bebeğin beynine hamile kaldığından itibaren zarar verdiği düşünülerek tedaviye "**hamile kalmadan önce**" başlanmasının hem embriyo hem de bebeğin beynini zararlı etkilerden koruyacağını göstermiştir (9).

Bugün fenilketonüri'de tedavi ile zekâ geriliğinin önlenildiği ve "çok sayıda fenilketonürlü kız çocuğunun" büyüyerek, normal olarak üreme çağına girdiği ve normal bireyler gibi çocuk doğurma yeteneği olduğu kabul edilmiştir (10).

Metabolik hastalıklar konusunda referans merkez olan Londra Charles Dent Metabolik Hastalıklar Merkezinde 1977–2006 yılları arasında 120 fenilketonürlü hamilelik takibine göre bir program çıkarılmıştır. **Bu programın amacı kan fenilalanin düzeylerini kontrol ederek bebekteki anormallikleri azaltmak, yeterli beslenmeyi sağlamak ve uygun hamilelik ağırlık artışını garanti etmektir.**

Buna göre hamile kalmak isteyen tüm fenilketonürlü annelerin **hamilelik öncesi, hamilelikte ve doğum sonrası** olmak üzere **üç aşamada** izlenmesi önerilmiştir (1).

#### HAMİLELİK ÖNCESİ İZLEM

Hamilelikten önce anne ve baba adayları ile yüksek kan fenilalanin düzeyinin bebeğe yapacağı riskleri konuşmak esastır. İdeal olanı uzman pediatrist tarafından bunun bütün buluş çağı döneminde vurgulanması, hamilelikten önce tedavi ve aile planlaması bilgilerinin verilmesi ve yazılı bilgi ile erişkin kliniğine gönderilmesidir.

Burada bebekte oluşabilecek doğumsal kusurlar ve zihinsel bozukluklar tekrar açık olarak anlatılmalıdır.

Genetik danışma verilerek beyaz ırkta fenilketonüri riskinin 100:1 olduğu söylenmelidir. Bundan sonra hamile kalmak isteyen fenilketonüri hastalara hamile kalmadan önce fenilalanin kısıtlı diyetine başlanmalıdır. Hedef kan fenilalanin düzeyi 100–250 µmo/L olmalı ve bütün hamilelik boyunca sürdürülmelidir.

Bu diyet hamile olmayan fenilketonüri erişkinlerin diyetinden daha katıdır. Çünkü plasenta boyunca var olan pozitif gradient nedeniyle bebek anneninkinden daha yüksek bir fenilalaninle karşılaşmaktadır.

İstenilen fenilalanin düzeyine ulaşmak için doğal protein kaynaklarını büyük ölçüde kısıtlamak gerekir. Bu nedenle protein gereksinimi fenilalanin içermeyen aminoasit karışımlarından hazırlanan ticari preparatlardan karşılanmalıdır. Diyet mamaları ile doğal protein kaynakları çok kısıtlandığı için anneler hamilelikte pek çok besinsel eksiklikler ile karşı karşıyadırlar. Her ne kadar pek çok ticari preparatta bunlar bulunuyorsa da bulunmayanlar için başta Ca, P, Fe, Folik asit, B<sub>12</sub>, Zn ve Selenyum her muayenede diyetine eklenmelidir. Tam plazma aminoasit profili, kan sayımı ve elektrolitler kontrol edilerek yeterli miktarların alındığından emin olunmalıdır.

Glysin/dallı-zincirli aminoasit ve alanin/dallı-zincirli aminoasit oranı protein-kalori alımının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.

Pek çok kadın yıllarca normal diyet alıyor olabilir ve geç çocuklukta önerilen fenilketonüri diyetini kullanmıyor olabilir. 3–5 gün hastaneye yatırılarak yoğun bilgilendirme ve diyet önerileri verilmelidir. Hastaneden çıktıktan sonra hamile kalmadan önceki dönem boyunca üç ayda bir klinikte görülmelidir. Kan fenilalanin düzeyleri haftada iki kez, vücut ağırlığı, evde haftada bir kez ölçülmelidir.

Hastalara istenilen fenilalanin düzeyine ulaşmaya kadar dört hafta boyunca hamilelikten korunmaya devam etmesi önerilmelidir.

#### HAMİLELİKTE İZLEM

Eğer fenilketonüri bir kadın hamile ise ve kısıtlı bir diyet almıyorsa hemen yatırılarak hızla fenilalanin düzeyi düşürülmelidir. Hamilelik süresi hastadan alınan bilgi ve ultrasona göre tayin edilmelidir. Aynı zamanda baba ve anneye karnındaki bebekte olabilecek riskler anlatılmalıdır. Eğer hamilelik on iki haftadan büyük ve kan fenilalanin düzeyi 600 µmol/L den fazla ise hamileliğin sonlandırılması önerilmelidir. Eğer fenilketonüri kadın kısıtlı diyet altında ve kan fenilalanin değerleri iyi kontrollü iken hamile kalmış ise rutin obstetrik bakım yapılmalı ve kan fenilalanin düzeyi ölçümü haftada üçe çıkarılmalıdır. 6–8 hafta aralıklarla metabolizma kliniğinde ağırlık artışı, beslenme durumu ve fenilalanin kontrolü yönünden takip edilmelidir.

Ağırlık ölçümü çok önemlidir. Çünkü kilo kaybı fenilalanin kontrolünün iyi olmadığını gösterir. Kırk haftalık bir hamilelik dönemi için toplam kilo alımı normal olarak 11–16 kg olmalıdır. Tablo 4 ve 5 BMI (vücut kitle indeksi) ve trimestre uygun olarak arzu edilen kilo artışını göstermektedir (11).

**Tablo. 4**

<b>Hamilelik Başlangıcında BMI (kg/m<sup>2</sup>) ye Göre Kilo Artışı</b>	
<b>Hamile kalmadan önce BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Önerilen ağırlık artışı (kg)</b>
12,5–18	12,5–18
19,8–26	11,5–16
>26	7–11,5

Tablo. 5

Hamilelik Ayına Göre Önerilen Kilo Artışı			
Hamilelik öncesi BMI (kg/m <sup>2</sup> )	İlk 3 ay (1-3 ay) (kg)	İkinci 3 ay (3-6 ay) (kg)	Üçüncü 3 ay (6-9ay) (kg)
12,5-18	2-2,5	0,5-1	0,5-1
19,8-26	1,5-2	0,5-1	0,5-1
>26	0,5-1	0,5	0,5

Eğer kilo artışı bu önerilen miktarlardan düşük ise enerji alımı %10 artırılmalıdır. Bu serbest gıdalar kullanılarak yapılabilir. Ancak serbest gıdaların fazla miktarlarının içerdiği küçük miktarlardaki fenilalanin nedeniyle fenilalanin kontrolünü kötüleştirebileceği hatırdta tutulmalıdır.

İkinci trimesterde fetal-maternal anabolizmanın artması nedeniyle fenilalanin gereksinimi hızla artar. Fenilalanin esansiyel bir aminoasit olduğundan artırılması ile kan fenilalanin düzeyinin 100 µmol/L'den daha düşük düzeylere düşmesi önlenmelidir. Bazı merkezlerde kan düzeyi düşük ise ikinci trimestirden itibaren ek olarak tirozin verilmektedir. Ancak tirozin ölçümü

zordur. Bunun için normal diyetteki fenilalanin ve tirozin dozunun toplamına bakılarak yaklaşık 8 g/kg/gün önerilmektedir.

Eğer mamalar 6 g/kg/gün tirozin sağlıyorsa ek olarak 2 g/kg/gün ilave edilir.

#### POSTNATAL İZLEM (DOĞUM SONRASI İZLEM)

Hamilelik sırasında fenilalanin kontrolü iyi ise çocuğun ve annenin izlemi önemlidir. Annenin düzenli izlemi onun fenilalanin kısıtlı diyet alması ve almaması bakımından önemlidir. Çocukların hepsi nörolojik inceleme açısından 4-8 hafta aralarla izlenmelidir. Diyet almamış anne bebekleri ECHO için Pediatrik Kardiyoloji merkezine gönderilmelidir. Sonuç olarak bebeğin 1, 4, 8 ve 14 yaşlarında genel "kognitif indeks" ve "wechsler

intelligence scala" için nöropsikometrik değerlendirilmesi yapılmalıdır.

#### SONUÇ

Maternal fenilketonüri sendromunun komplikasyonlarını aileye anlatmak çok önemlidir. Hamile kalmadan önce plan yapılması ve düzenli izleminin bütün hamilelik boyunca ve doğumdan sonra olarak yapılması planlanmalıdır. Maternal fenilketonürinin tedavisi acildir ve maternal fenilketonüri sendromu dikkatli diyet tedavisi ile önenebilir.

#### KAYNAKLAR

- 1) Maillot F, Cook P, Lilburn M et al. A practical approach to maternal phenylketonuria management. J Inherited Metab Dis 2007; 2: 195-201.
- 2) Levy HL. Historical background for the Maternal PKU syndrome. Pediatrics 2003; 112: 1516-18.
- 3) Lee PJ, Ridout D, Walter JH et al. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom. Arch Dis Child 2005; 90: 143-6.
- 4) Dent C: Discussion of Armstrong MD: Relation of biochemical abnormality to development of mental defect in phenylketonuria. In: Etiologic factors in mental retardation: Report of twenty-third Ross Pediatric Research Conference November 8-9, 1956. Columbus OH. Ross Laboratories 1957: 32-33.
- 5) Mabry CC, Denniston Jc, Nelson TL et al. Maternal phenylketonuria: a cause of mental retardation in children without the metabolic defect. N Eng J Med 1963; 269:1404-8.
- 6) Fish RO, Doeden D, Lansky LL et al. Maternal phenylketonuria, detrimental effects on embryogenesis and fetal development. Am J Dis Child 1969; 118: 847-58.

- 7) Stevenson RE, Huntley CC. Congenital malformations in offspring of phenylketonuric mothers. Pediatrics 1967; 40: 33-5.
- 8) Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. N Eng J Med 1980; 303: 1202-8.
- 9) Nielsen KB, Wamberg E. Maternal phenylketonuria, Folling's disease in pregnancy as the cause of congenital microcephaly and mental retardation. Lancet 1979; 1: 1245.
- 10) Lee PJ, Ridout D, Walter JH et al. Pregnancy issues in inherited metabolic disorders. J Inherited Metab Dis 2006; 29:311-6.
- 11) Bishop J, Ford F, Thomas B. Pregnancy. In: Thomas B, editor: Manual of Dietetic Practice. Oxford: Blackwell Science; 2001. p: 216-25.

**Yazışma adresi:**

Prof. Dr. Fatoş Tanzer  
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik  
Metabolizma ve  
Beslenme Bilim Dalı, 58140 Sivas  
**E- Posta:** [ftanzer@cumhuriyet.edu.tr](mailto:ftanzer@cumhuriyet.edu.tr)  
**Telefon:** 0 346 2581131 **GSM:** 0 533 7750737