

Fenilalanin hidroksilaz eksikliği: tanı ve yönetim kılavuzu

Dr. Jerry Vockley, PhD^{1,2}, Dr. Hans C. Andersson,³ Kevin M. Antshel, PhD⁴, Dr. Nancy E. Braverman,⁵ Dr. Barbara K. Burton,⁶ Dianne M. Frazier, PhD, MPH⁷, Dr. John Mitchell,⁵ Dr. Wendy E. Smith,⁸ Dr. Barry H. Thompson⁹ ve Dr. Susan A. Berry¹⁰; Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Akademisi Tedavi Komitesi için

Sorumluluk Reddi: Bu kılavuz temel olarak klinisyenlere kaliteli tıbbi hizmetler sağlamalarına yardımcı olmak için bir eğitim kaynağı olarak tasarlanmıştır. Bu kılavuza uyum tamamen gönüllüdür ve başarılı bir tıbbi sonucu garanti etme mecburiyeti taşımaz. Bu kılavuzda aynı sonucu elde etmeyi makul olarak amaçlayan diğer işlemler ve testlerin hariç tutulduğu veya tüm uygun işlemler ve testlerin kılavuza dahil edildiği düşünülmemelidir. Herhangi bir belirli işlem veya testin uygunluğu belirlenirken klinisyen belirli bir hasta veya numunenin sunduğu özel klinik şartlar açısından kendi mesleki kanısını kullanmalıdır. Klinisyenler, bu kılavuza uysun veya uymasın belirli bir işlem veya testin kullanımı için nedenleri kanıtlandırmaya teşvik edilir. Klinisyenlere ayrıca bu kılavuzun benimsendiği tarihe dikkat etmeleri ve o tarihten sonra ortaya çıkan diğer tıbbi ve bilimsel bilgileri dikkate almaları önerilir. Fikri mülkiyet haklarının belirli testler ve diğer işlemlerin yapılmasını sınırlandırıp sınırlandırmadığını dikkate almak ihtiyatlı olacaktır.

Geleneksel olarak fenilketonüri olarak bilinen fenilalanin hidroksilaz eksikliği, etkilenen kişilerin kanında fenilalanin birikmesine neden olur ve nüfus taraması yoluyla belirlenen ilk doğuştan metabolik kusurdur. Erken tanımlama ve tedavi, hastalığın en dramatik klinik sonuçlarını önler ama doğumdan beri tedavi edilen kişilerde yeni nörogelişimsel ve psikolojik problemler baş göstermiştir. Yüksek maternal fenilalaninin fetal gelişim üzerinde öngörülmeven toksik etkisinin ilaveten tanımlanması, bu alanda ömür boyu tedavi içi yapılan genel çağrının kuvvetlenmesine yol açmıştır. Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından 10 yıldan fazla arayla yapılan iki büyük konferans, fenilalanin hidroksilaz eksikliği alanındaki bilgi durumunu gözden geçirmiş olmasına karşın tedavi için genel olarak kabul edilen öneriler bulunmamaktadır. Bu kılavuzun amacı; fenilalanin hidroksilaz eksikliği tedavisiyle ilgili olarak tıbbi literatürün sağlamlığını gözden geçirmek ve bu hastalığın tanısı ve tedavisi için öneriler geliştirmektir. Ulusal Sağlık Enstitülerinin ilk konsensüs konferansında yapılan kanıt derlemesi ve yakın zamanda Sağlık Araştırmaları ve Kalitesi Ajansı tarafından yapılan güncelleme, Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Akademisi tarafından oluşturulan bir çalışma grubunca fenilalanin hidroksilaz eksikliğinin tanı ve tedavisindeki kilit soruları ele almak için kullanılmıştır. Söz konusu grup, bir yıl boyunca bu bildirimleri gözden geçirmek, öneriler geliştirmek ve bu bozukluk hakkında bilgilerimizdeki temel boşlukları tanımlamak için telefon üzerinden ve şahsen toplanmıştır.

En önemlisi fenilalanin hidroksilaz eksikliğinin tedavisi, ömür boyu sürmeli ve kanda fenilalanin seviyesinin 120–360 µmol/l aralığında sürdürülmesi hedeflenmelidir. Tedavi ağırlıklı olarak beslenmenin düzenlenmesi şeklindedir ve düşük protein ve fenilalaninli tıbbi gıdaların kullanılması muhtemelen yakın gelecekte tedavinin temel bir bileşeni olmaya devam edecektir. Fenilalanin hidroksilaz eksikliği için farmakoterapi, tek bir onaylanmış ilacın (sapropterin, fenilalanin hidroksilazın doğal kofaktörünün bir türevi) bulunduğu erken evrelerindedir ve diğer ilaçlar halen geliştirilmektedir. Zamanla fenilalanin hidroksilaz eksikliğinin tedavisi, tedaviyi kişiye göre ayarlamak için çok sayıda ilaç ve alternatif tıbbi gıdalarla bireyselleştirecektir. Tedavinin temel amacı; kan fenilalanin seviyesini azaltmak olmalıdır ve bir kişide başka olumsuz sonuçlar olmaksızın bu hedefi elde etmeye yardımcı olacak, ilaçlar dahil herhangi bir müdahale veya tedavi kombinasyonunun uygun tedavi olduğu düşünülmelidir. Fenilalanin hidroksilaz eksikliği için optimum tedaviler, bu tedavilerin fenilalanin dışı etkileri ve iyi tedavi edilmiş hastalığın bile çocuklar ve yetişkinlerde uzun dönemli sekelleri hakkındaki bilgilerimizde önemli kanıt boşlukları mevcuttur.

Genet Med ön çevrimiçi yayın 2 Ocak 2014

Anahtar Kelimeler: maternal PKU; fenilalanin hidroksilaz eksikliği; fenilketonüri; sapropterin; tedavi

Fenilalanin hidroksilaz (PAH) eksikliği, etkilenen kişilerin idrarında biriken karakteristik fenilketonlar nedeniyle geleneksel olarak fenilketonüri (PKU) şeklinde bilinir ve nüfus tabanlı taramayla tanımlanan ilk doğuştan metabolik kusur olması ve genetik bozuklukların tanı ve tedavisinde yeni bir çıkış

açmasıyla tarihte önemli bir yer tutar. PKU ilk kez 1934 yılında Norveçli hekim Asbjörn Fölling tarafından tanımlanmıştır ama ancak 1950'li yılların ortalarına kadar PAH eksikliği olan hastalar düşük fenilalaninli (PHE) diyetle tedavi edilmemiştir. Bu diyetin uygulandığı ilk hastada geri çevrilemez gelişimsel bozukluklar

J.V. ve S.A.B. bu çalışmaya eşit ölçüde katkıda bulunmuştur.

¹Department of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; ²Department of Human Genetics, University of Pittsburgh Graduate School of Public Health, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; ³Hayward Genetics Center, Tulane University Medical School, New Orleans, Louisiana, USA; ⁴Department of Psychology, Syracuse University, Syracuse, New York, USA; ⁵Department of Human Genetics and Pediatrics, McGill University, Montreal, Quebec, Kanada; ⁶Department of Pediatrics, Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois, USA; ⁷Department of Pediatrics, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA; ⁸Department of Pediatrics, Maine Medical Center, Portland, Maine, USA; ⁹The American College of Medical Genetics and Genomics, Bethesda, Maryland, USA; ¹⁰Department of Pediatrics, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota, USA. Yazışma Adresi: Jerry Vockley (gerard.vockley@chp.edu)

29 Ağustos 2013 tarihinde gönderilmiştir; 29 Ağustos 2013 tarihinde kabul edilmiştir; ön çevrimiçi yayın 2 Ocak 2014. doi:10.1038/gim.2013.157

zaten gelişmiş olmasına rağmen klinik iyileşme gözlenmiş ve kandaki PHE seviyeleri azalmıştır. Yaklaşık olarak aynı tarihte, altta yatan biyokimyasal kusur olarak azalmış hepatik PAH aktivitesi tanımlanmıştır. PAH eksikliği; PKU'dan başlayarak hiperfenilalaninemiye kadar giden klinik fenotip spektrumunu en doğru tanımlar ve dolayısıyla bu kılavuz boyunca bu terim kullanılacaktır. Tetrahidrobiopterin (BH₄), PAH aktivitesi için gereken bir kofaktördür, BH₄ sentezi veya geri dönüştürülmesi yolağında görülen nadir genetik kusurlar ikincil PAH eksikliği ve artmış kan PHE seviyelerine yol açabilir. PAH eksikliğinden farklı şekillerde ortaya çıkan ve tedavisi büyük ölçüde farklı olan bu kusurların tedavisi bu kılavuzda, bu noktanın ötesinde dikkate alınmamıştır.

PAH eksikliğinin şiddeti bir spektrum sergiler ve klinik yönetimine yardımcı olmak üzere çeşitli farklı sınıflandırma planları önerilmiştir. En şiddetli olanlar tam enzim eksikliği bulunan ve tedavi edilmemiş kan PHE seviyeleri tipik olarak >1.200 µmol/l olanlardır (ortalama normal seviye: 60 µmol/l); bu fenotip istikrarlı biçimde “klasik PKU” olarak adlandırılır. Yaşamının daha erken döneminde tanı konup tedavi edilen bebeklerde tepe PHE seviyesinin <1.200 µmol/l olabileceği ama yine de tam PAH eksikliği bulunabileceğine dikkat edilmelidir. 2000 yılında Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) Konsensüs Geliştirme Konferansı Beyanı, tedavi edilmeyen kanda PHE seviyeleri normal seviyeden yüksek ama 1.200 µmol/l değerinden düşük tüm hastaları hiperfenilalaninemi olarak sınıflandırmıştır.¹ Bu kılavuz isimlendirmenin birleştirilmesini önerir ve bu sebeple özellikle kandaki PHE seviyesine dayanmadan tüm PAH eksikliği spektrumunu kast etmektedir ama birçok durumda en şiddetli tipe halen büyük olasılıkla “klasik PKU” deneceğini kabul ediyoruz.

PAH eksikliği için yenidoğan taraması (NBS) Kuzey Amerika ve Birleşik Krallıkta 1960'lı yılların ortaları ve sonlarında ve gelişmiş dünyanın diğer kısımlarında 1970'li yılların başlarında yaygınlaşmıştır. NBS'nin başlamasından sonra hemen hemen tüm PAH eksikliği vakalarına pozitif yenidoğan tarama testiyle tanı konur ve böylece etkilenen kişiler için sorgulanamayacak faydalara ek olarak toplum için de önemli ekonomik tasarruf sağlanır.^{2,3} Diyetle PHE sınırlanması ve PHE'si azaltılmış veya PHE içermeyen amino asit karışımlarıyla (tıbbi gıdalar, “mamalar”) takviyeli diyet tedavisi, tedavi edilmemiş klasik PAH eksikliğiyle ilişkili şiddetli zeka geriliğini önlemekte etkilidir. Zaman içinde tedavi ile bile zihinsel ve nöropsikiyatrik hafif sorunlar ortaya çıkabilir. Ayrıca yaşamlarının ilk haftalarından beri başlangıçta iyi metabolik kontrolle tedavi edilen ama bu kontrolün çocukluğun daha ileri dönemlerinde veya yetişkinlikte kaybedildiği hastalar, hem geri çevrilebilir hem geri çevrilemez nöropsikiyatrik sonuçlar yaşayabilir. Geç tanı konmuş PAH eksikliği olan ve şiddetli zihinsel özür bulunan bireyler bile kandaki PHE seviyelerinin azaltılmasıyla başkalarını zorlayıcı davranışlar konusunda düzelme gösterir.⁴ Hamilelik, PAH eksikliği olan kadınlarda özellikle problemlidir çünkü yüksek PHE seviyeleri gelişmekte olan fetüsün beyni için toksiktir ve diğer teratojenik etkilerin yanı sıra tanımlanmış maternal PKU (MPKU) sendromuna yol açar.

PAH eksikliği otosomal çekinik bir bozukluktur. Bu gen,

kromozom 12q23.1 üzerinde yer alır. PAH geninde 500'den farklı mutasyon tanımlanmıştır;⁵ bunların çoğu noktasal mutasyonlardır ama delesyonlar, duplikasyonlar ve insersiyonlar da gözlenir. Çoğu missense mutasyon PAH proteinin anormal katlanması, protein çevrim hızının artması ve/veya azalmış aktiviteyle sonuçlanır. Genotip-fenotip korelasyonları kusursuz değildir ama PAH eksikliğinde şiddeti öngörmekte klinik olarak kullanılabilir en iyi faktörün genotip olduğu açıktır; kardeşler benzer derecede enzim eksikliği ve diyetle PHE toleransı göstermeye meyillidir. Birleşik heterozigotlarda bulunan daha az şiddetli mutasyon hastalığın klinik şiddetini belirleme eğilimindedir.⁶ PAH eksikliği beyaz ırkta siktir ve burada genel insidans 10.000 canlı doğumda 1'dir;⁷ özellikle insidansın sırasıyla 4.500'de ve 2.600'de 1 olduğu İrlanda ve Türkiye'de sık görülür.

YÖNTEMLER VE SÜREÇ

Bu kılavuz için kanıt derlemesi daha önce tanımlanan iki bağımsız derleme sürecine dayanmıştır. Bunların birincisi 2000 yılındaki NIH konsensüs konferansıdır.¹ İkinci derleme Sağlık Araştırmaları ve Kalitesi Ajansı (AHRQ) tarafından daha yakın zamanlı bir NIH konferansına (Mart 2012) hazırlık olarak yapılmıştır.⁸ Lütfen ek ayrıntılar için çevrimiçi **Ek Materyale** bakınız. AHRQ ile ele alınan kilit sorular, çevrimiçi **Ek Tablo 1** içinde NIH derlemesi ile karşılaştırılmaktadır. Literatür derlemesini tamamlamak amacıyla en son AHRQ derlemesi ile çalışma grubu toplantısı tarihi (Eylül 2012) arasındaki süre içinde MEDLINE'da çıkan yayınlarda PKU veya fenilketonüriye herhangi bir atıfta bulunma açısından arama yapılmıştır. Seksen ek atıf bulunmuş ve çalışma grubu tarafından şahsen gözden geçirilmiştir. Çalışma grubu, kılavuzun ana hatlarını hazırlamak, kanıt düzeylerini ve başlangıç önerileri tartışmak amacıyla telekonferans yöntemiyle (haftalık) çalışmıştır. Nihai kılavuzu oluşturmak üzere çalışma grubu üyeleri hem önceki kanıt derleme belgelerini hem de AHRQ derlemesi izleyerek özeti çıkarılan daha yakın zamanlı literatürü gözden geçirmek üzere şahsen toplanmışlardır. Önerileri kağıda dökmek için kılavuzun her bileşeni, ayrı olarak tartışılmış ve bu kılavuzla ilgili konsensüs önerileri, çalışma grubunun %75'inin üzerinde mutabakatı temelinde oluşturulmuştur.

Kanıt düzeyi ve öneriler Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>) adındaki klinik tedavi ve çalışmalarla ilgili tıbbi literatürü değerlendirmek ve o literatür temelinde tedavi önerilerini derecelendirmek için kanıta dayalı bir protokole göre saptanmıştır. Sapropterin kullanımı (kanıt düzeyinin 1 olduğu ve bir öneri SIGN derecesi olarak A'nın verilebileceği) dışında mevcut kanıtlar esasen düzey 3 veya 4'tür ve tüm öneriler derece C veya D'dir. Böyle bir asimetrik derecelendirme sisteminin bizim amaçlarımız açısından sınırlı faydası nedeniyle bu dereceler belgenin kalan kısmında daha fazla vurgulanmayacaktır.⁹

NBS VE TANISAL TESTLER

Yenidoğan taraması

Örnek elde etme ve taşıma için filtre kağıdı kartlarında toplanan kan örnekleri kullanılarak PHE için bakteriyel inhibisyon tahlilinin geliştirilmesiyle PAH eksikliği için NBS programları

oluşturmak mümkün hale gelmiştir.¹⁰ Tarama günümüzde tandem kütle spektrometrisi (MS/MS) ile yapılmaktadır.¹¹ Kan damlasındaki yüksek PHE konsantrasyonlarının miktarı, doğumdan sonra 24 saat gibi kısa bir dönemde belirlenebilir ve tirozin (TYR) konsantrasyonları bir PHE:TYR oranı hesaplamak için kullanılabilir. PAH eksikliği ve genel aminoasidemi arasındaki ayırım, tarama panelinde ek amino asitlerin saptanması ve miktarlarının belirlenmesi ile yapılır. Doğuştan çoklu metabolizma kusurlarına yönelik NBS'nin bir parçası olarak PAH eksikliği için MS/MS NBS'nin maliyet etkin olduğu gösterilmiştir.¹²

MS/MS tabanlı NBS, kan PHE konsantrasyonunu belirlemede daha eski tarama yöntemlerinden çok daha doğru olsa da yüksek PHE seviyesi görülmesi spesifik değildir ve kesin olarak PAH eksikliğini bulduğuna işaret etmez. Çoğu NBS laboratuvarı, üstündeki bir değerde testin pozitif kabul edildiği ve ek değerlendirme gereken kendi kesme noktası düzeylerini belirler. Toplam 133 katkıda bulunan laboratuvarın oluşturan uluslararası bir veri tabanı, PHE için ortalama kesme noktasını 130 µmol/l (aralık 65–234 µmol/l) ve 3'ten büyük bir PHE:TYR oranını ise anormal olarak bildirmektedir.¹³ Yüksek seviyeler ek değerlendirmeleri tetiklemelidir ve değerlendirme BH₄ sentezi veya rejenerasyonundaki kusurları saptamak için testleri içermelidir. PHE bakımından anormal bir NBS testinin takibi için ek rehberlik, doğrulayıcı test algoritmaları ile birlikte yenidoğanlar için ACMG ACT sayfalarında bulunabilir (www.acmg.net).

Tanısal testler

Pozitif NBS bulunan yenidoğanlarda, PHE'nin yüksek olduğunun doğrulanması için standart yöntem, plazma amino asit analizidir. Örnekler tipik olarak diyetle PHE sınırlaması başlatılmadan önce alınır. Analiz PHE, PHE:TYR oranı ve tam amino asit profilinin miktarlarını belirlemelidir. NBS sonuçlarının öğrenilmesi birkaç gün sürebileceğinden PAH eksikliği olan yenidoğanlarda plazma PHE konsantrasyonları tipik olarak doğrulayıcı testlerde, ilk örnekten daha yüksektir ve genel aminoasidemi endikasyonu olmaksızın yenidoğan plazması için normalin üst sınırının üzerindedir.¹⁴

Kofaktör eksikliği testi

BH₄ sentezi ve rejenerasyonu bozuklukları NBS'de artmış PHE bulunan tüm yenidoğanlarda değerlendirilmelidir.¹⁵ Pterinler kan veya idrarda ölçülmelidir.¹⁶ Bu işlem tüm tetrahidrobiopterin metabolizması bozukluklarını saptamayacağından filtre kağıdına damlatılan tam kanda eritrosit dihidropterin redüktaz ölçülmelidir. İdrarda neopterin ve biopterin için kantitatif bir tahlil, filtre kağıdı örneklerinden elde edilen sonuçları doğrulayabilir.¹⁵ Çeşitli yaş grupları için referans değerler mevcuttur.¹⁷ Anormal pterin seviyeleri ve oranları şunların olası eksiklikleri için enzim testi yapılmasını düşündürmelidir: GTP siklohidrolaz, 1,6-pirüvoil-tetrahidrobiopterin sentetaz, dihidropteridin redüktaz veya pterin karbinolamin-4α-dehidrataz. Ayrıca pterin oluşması/rejenerasyonu yolağında, artmış PHE ile ortaya çıkmayan ve şu anda yapıldığı haliyle NBS ile saptanmayan başka kusurlar vardır.

PAH aktivitesi

PAH enzimatik aktivitesi sadece hepatik ve renal dokularda saptanabilir ve tarama veya tanı testleri için uygun değildir.

Genotipleme

İnsan PAH geni, kromozom 12q23.1 üzerinde bulunur ve yaklaşık 100 kb uzunluğunda olup 13 eksondan oluşur. İnsan PAH genotiplerinin sadece %25 kadarı homoalektir ve bu durum genotip/fenotip korelasyonlarını zor hale getirir. 600'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (bakınız <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>). PAH eksikliği hem diyetle PHE'ye maruz kalmayı hem genetik PAH aktivitesi eksikliğini gerektiren çok etmenli bir bozukluktur. Benzer mutant PAH genotipleri olan kişilerde farklı fenotipler bulunabilir. Bununla birlikte bir kişinin spesifik PAH genotipi yine de metabolik fenotipin temel belirleyicisidir.^{18,19} PHE'si yüksek olan tüm bebeklerde diyetle PHE sınırlamasının ölçüsünü ve kofaktör (BH₄; sapropterin) takviyesine yanıt olasılığını etkileyebilecek bilgi sağlamak üzere mutasyon analizi yapılmalı ve sonuçlar PAH veri tabanlarına gönderilmelidir.^{20–23}

TEMEL NOKTALAR

- Amerika Birleşik Devletleri'nd PAH eksikliği için NBS artık temel olarak tandem kütle spektrometrisi ile yapılmaktadır.

ÖNERİLER

- Pozitif bir NBS'nin takibi için tanısal testlerin parçası olarak kantitatif kan amino asitlerine bakılmalıdır;
- Kanda yüksek PHE nedenini tanımlamak için ek testler gerekir ve bunlar pterin metabolizması analizini içermelidir;
- Tedaviyi daha iyi planlamak için PAH genotiplemesi gereklidir.

TEDAVİNİN BAŞLATILMASI

PKU için tedavinin başlatılması mümkün olduğunca erken ve tercihen hayatın ilk haftasında yapılmalı ve amaç, hayatın ilk 2 haftası içinde tedavi aralığı içinde kanda PHE seviyesi elde etmek olmalıdır. Tanı konduğunda kandaki PHE seviyesi mümkün olduğunca kısa süre içinde istenen tedavi aralığına düşürülmelidir. Başlangıçtaki kanda PHE seviyelerine bağlı olarak tedavi aralığına yaklaşıncaya kadar diyetle PHE tamamen kesilmeli, sonra PHE sınırlı bir diyet başlatılıp titre edilmelidir.¹ Genellikle tıbbi mamayla kombinasyon halinde emzirme mümkündür. Tedavinin erken başlatılması derhal NBS, takip ve tanısal testler, aile ile birinci basamak bakım sağlayıcı arasında açık iletişim ve uygun uzman bakımına erişim gerektirir.

Kandaki PHE seviyeleri 600 µmol/l üzerindeki bebeklerde tedavi gerekir.²⁴ Kuzey Amerika'daki birçok tedavi merkezi günümüzde 360 µmol/l veya üzerindeki PHE seviyeleriyle tedaviyi başlatmaktadır; ancak kanda PHE seviyeleri 360 ile 600 µmol/l arasında olan tedavi edilmemiş hastalarda klinik sonuçla ilgili kanıtlar karışıktır ve bazı çalışmalar normal sonuçlar gösterirken diğerleri hafif nörobilişsel kusurları göstermektedir.^{25–28} Bu kategoride PHE seviyeleri olan kişilerin tedavisiyle ilgili kararlara yardımcı olması açısından daha fazla araştırma gereklidir. Nörobilişsel sonuçların olası riski düşünüldüğünde kandaki PHE seviyeleri tutarlı olarak >360 µmol/l olan bebeklerin tedavisi söz konusu tartışmalı durumun ebeveynlerle uygun şekilde gözden

geçirilmesinden sonra önerilir. Kanda yüksek PHE seviyelerinin istenmeyen etkileri için bir eşik ispatlanmamış olsa da PHE seviyeleri 120 ile 360 µmol/l arasında olan bebeklerin tedavi edilmesi önerilmez ama bu bebekler, seviyelerin daha yüksek protein alımıyla yukarıya doğru kaymadığından emin olunması için hayatın ilk 2 yılı boyunca (en azından) izlenmelidir. Tedavi 2 yaştan önce gerekmezse daha sonraki değerlendirmeler için yılda veya iki yılda bir temelinde izleme yeterlidir.

DIYET TEDAVİSİ

PAH eksikliğinde besin maddesi gereksinimleri

Diyette PHE alımının sınırlanmasıyla diyet tedavisi PAH eksikliği için tedavinin temelini oluşturmaya devam etmektedir ve doğal protein alımını azaltmayı, bunun yerine PHE içermeyen bir protein kaynağının (amino asit karışımı) konmasını gerektirir. Bu tedaviyi deneyimli bir metabolizma doktoru ve diyetisyen ekibi yönetmelidir. Yeni PAH eksikliği tanısı konmuş bebekler klinikte takip edilmeli ve PHE seviyeleri stabil oluncaya kadar kan seviyeleri sık sık izlenmelidir. Normalde protein kaynağı olarak tüketilen gıdalar diğer elzem besin maddelerini de içerdiğinden PAH eksikliği için modifiye edilmiş bir diyetin normal büyüme ve sağlığın idamesi için gerekli tüm diğer besin maddeleri açısından kaynak sağlaması önemlidir. PAH eksikliğinin ayrıntılı diyet yönetimi Uluslararası Genetik Metabolik Diyetisyenler ve Güneydoğu Bölgesel Yenidoğan Tarama ve Genetik Topluluğu tarafından kaleme alınan, bu kılavuza eşlik eden beslenme önerilerinde tanımlanmıştır.²⁹ Genel popülasyon için diyetdeki referans alım miktarları PAH eksikliği olan kişiler için PHE, TYR ve protein için spesifik öneriler eklenmesiyle değiştirilmiştir (Tablo 1; referanslar için bakınız; Uluslararası Genetik Metabolik Diyetisyenler/Güneydoğu Bölgesel Yenidoğan Tarama ve Genetik Topluluğu tarafından rehber yazı). PHE alımı için verilen geniş aralıklar rezidüel PAH eksikliği aktivitesi, hastanın yaşı, büyüme hızı, sapropterine cevap verebilirlik vs. gibi birçok faktörün PHE gereklilikleri üzerine etkisini yansıtır. Tüm vakalarda kanda PHE seviyesi, diyetle PHE alımının değiştirilmesinin nihai belirleyicisidir.

PAH eksikliği için tıbbi gıdalar

En hafif PAH eksikliği tipleri dışında kanda azalmış PHE seviyeleri elde etmek için değiştirilen doğal bir diyetdeki PHE (ve protein) sınırlamasının derecesi, protein, kalori ve diğer besin maddelerini takviye etmek üzere PHE içermeyen, amino asit bazlı bir tıbbi gıda tüketilmezse normal büyüme ve sağlığı desteklemek için yetersiz proteinle sonuçlanacaktır. Düşük proteinli modifiye gıdalar ve PHE içermeyen tıbbi gıda içecekleri PAH eksikliği olan hastalar için tıbben gereklidir ve ilaç olarak görülmelidir. PHE içermeyen bir amino asit karışımı ihtiva eden ürünler uzun zamandır PAH eksikliğinin diyet tedavisinin temeli olmuşlardır ve hem belirlenmiş diyet gereksinimlerini karşılamak hem de bireysel gereksinimler ve tercihlere hizmet sağlamak (yani tat ve kıvam) üzere tasarlanırlar. Peynir üretiminin doğal bir yan ürünü olan glikomakropeptid içinde çok düşük PHE içeriği vardır ve bu nedenle yakın zamanda birkaç tıbbi gıda ürünü, protein kaynağı olarak bunu kullanarak geliştirilmiştir.³⁰ Çeşitli tıbbi gıda ürünlerinin bulunması hastalara ve tedarikçilerine

Tablo 1 GMDI/SERC tarafından PAH eksikliği olan bireylerde PHE, TYR ve protein için önerilen alım miktarlar

Yaş	PHE (mg/gün)	TYR (mg/gün)	Protein ^a (g/kg)
4 yaş altı çocuklar ^b			
0 - <3 ay ^c	130–430	1.100–1.300	3–3,5
3 - <6 ay	135–400	1.400–2.100	3–3,5
6 - <9 ay	145–370	2.500–3.000	2,5–3
9 - <12 ay	135–330	2.500–3.000	2,5–3
1 - <4 yaş ^d	200–320	2.800–3.500	≥30
4 yaş - yetişkin ^e			
4 yaş - yetişkin	200–1.100 ^e	4.000–6.000	%120–140 yaş için RDA ^f
Hamilelik/emzirme ^g			
1. trimester	265–770	6.000–7.600	≥70
2. trimester	400–1.650	6.000–7.600	≥70
3. trimester	700–2.275	6.000–7.600	≥70
Emzirme ^h	700–2.275	6.000–7.600	≥70

DRI, diyetdeki referans alım miktarları; GMDI, Uluslararası Genetik Metabolik Diyetisyenler; PAH, fenilalanin hidroksilaz; PHE, fenilalanin; PKU, feniketonüri; RDA, gereken günlük miktar; SERC, Güneydoğu Bölgesel Yenidoğan Tarama ve Genetik Topluluğu.

^aProtein kaynaklarının bir parçası olarak PHE içermeyen aminoasit tabanlı tıbbi gıdalar tüketen bireyler için protein önerileri. ^bBebekler ve 4 yaş altı çocuklar için önerilen miktarlar tek başına PHE sınırlı diyet ile tedavi edilen, şiddetli tipte PAH eksikliği olan bireyler içindir. Enerji ve sıvı alımı için öneriler normal popülasyondan farklı değildir. ^cPAH eksikliği olan prematüre bebekler için PHE gereksinimi daha yüksek olabilir. ^dPHE toleransı genellikle 2–5 yaşa kadar stabildir çünkü PHE gereklilikleri, vücut büyüklüğü (yaşla artar) ve büyüme hızının (yaşla azalır) kombinasyonuna dayanır. Herhangi bir birey için PHE alımı, sık yapılan kanda PHE izlemine dayanarak ayarlanır. ^ePHE alımı aralığı, PAH eksikliğinin tüm spektrumu (hafiften şiddetliye kadar) içindir. ^fPAH eksikliğinde normal büyüme desteklemek amacıyla RDA'dan daha büyük bir önerilen protein alımı gereklidir. ^gÖneriler 19 yaş ve altındaki hamile kadınlar için hafifçe daha yüksektir. ^hDRI tüm kadınlarda emzirme sırasındaki besin maddesi alımının hamileliğin üçüncü trimesteriyle aynı olmasını önerir.

Ref 29'dan.

diyetle PHE sınırlamasına uyumu kolaylaştırmak için birçok seçenek sunar ancak tıbbi gıda tercihleri, beslenme durumunu da etkileyebilir ve dikkatli izlem gereksinimini kuvvetlendirir.

Modifiye düşük proteinli gıdalar, PAH eksikliği diyet yönetiminde önemli bir kalori kaynağı olarak ve proteinden fakir ve PHE sınırlı öğünlerde hastalarda tokluk hissi sağlamak üzere önemli olan bir diğer tıbbi gıda kategorisidir. Fırında pişirilmiş gıdalar ve makarnalar türündeki bu gıdaların birçoğu, normalde undan alınan protein (ve PHE) içeriğini azaltmak üzere buğday ve diğer tahıllardan nişastalarla hazırlanır. Daha yüksek proteinli gıdalara benzeyen modifiye düşük proteinli gıdalar, diyet çeşitliğini arttırmaya ve düşük PHE diyetinin görünümünü normalleştirmeye yardımcı olur. Bu düşük proteinli gıdalara erişim zorlayıcıdır çünkü daha yüksek proteinli, modifiye edilmemiş karşılıklarından daha pahalıdır ve bu masraflı üçüncü taraf ödeyiciler her zaman üstlenmez.

Tedavinin hedefleri ve izlemi

Uygun PHE seviyelerini sürdürmek için gereken diyet düzenlemesinde büyüme, yaşam dönemleri, eşlik eden hastalık ve morbiditelere cevap verebilmek amacıyla sık sık modifikasyon yapmak gerekebilir. Kandaki PHE ve TYR seviyelerini izlemek ve diğer beslenme gereksinimlerinin de karşılanıyor olduğundan emin olmak önemlidir.³¹ Bireysel durumları için uygun miktarlar içermeyebilecek tıbbi gıdalar tüketen hastalarda esansiyel yağ asidi ve vitamin/mineral durumu özellikle önemlidir.

Kandaki PHE seviyeleri tüm hastalarda 120–360 µmol/l aralığında tutulmalıdır. Şu anda kandaki PHE seviyelerinin normalizasyonunun gerektiğini düşündürecek kanıt yoktur ama 60–120 µmol/l aralığındaki seviyeler, özellikle PHE alımı şiddetle sınırlanmamış olan hastalarda “fazla düşük” olarak düşünülmemelidir. Kandaki PHE seviyelerinin bu tür hastalarda yeterli izlemi, uzun süreli düşük (<30 µmol/l) kanda PHE seviyeleriyle ilişkili herhangi bir olası riski ortadan kaldıracaktır. Kanda PHE seviyesi ölçüsü, kullanılan analitik yöntemle bağlı değişiklik gösterir; bu nedenle zaman içinde karşılaştırma için test metodolojisinin tutarlı olması önemlidir.³² Yeni tanı konmuş bebekler PHE seviyeleri stabil oluncaya kadar klinikte PHE ve TYR test yapılarak sık sık izlenmelidir. Sonrasında kandaki PHE seviyeleri 1 yaşa kadar en az haftalık olarak ve katı gıdaların başlanması gibi beslenme geçişleri ve hızlı büyüme dönemleri sırasında takip arttırılarak izlenmelidir. 1 yaşından 12 yaşına kadar iki haftada bir ila ayda bir örnek alımı sıklıkla yeterlidir. Stabil ve iyi kontrol edilen ergen ve yetişkinlerde ayda bir test yeterli olabilir. Ayrıca usulüne uygun bir beslenme değerlendirmesi, diyetle suboptimal alımı veya besin açısından tam olmayan tıbbi gıdaların fazla kullanıldığını düşündürdüğünde plazma amino asitleri (tam panel), transtiretin, albümin, tam kan sayımı, ferritin, 25-OH D vitamini, B vitamini₁₂, eritrosit esansiyel yağ asitleri, eser mineraller (çinko, bakır ve selenyum), A vitamini, kapsamlı metabolik panel ve folik asit testleri düşünülmelidir. Proteinden sınırlı bir diyetle doğal süt kaynaklarından düşük kalsiyum alımı nedeniyle kemik mineralizasyonu suboptimal olabilir. Kemik dansitesini izlemek için rutin DEXA taramalarının kullanımının değeri belirlenmemiştir.³³

FARMAKOTERAPİ

2007 yılında PAH eksikliğinin tedavisi için ilk farmakolojik ajan olan sapropterin dihidroklorür, A.B.D. Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır. Sapropterin (Kuvan, BioMarin Pharmaceutical, Novato, CA), doğal olarak üretilen bir kofaktör olan tetrahidrobiopterinin sentetik bir şeklidir.^{19,34} Endojen tetrahidrobiopterin eksiklikleri olmamasına rağmen rezidüel enzim aktivitesine sahip bazı PAH eksikliği hastaları, sapropterin uygulanmasına PHE'nin TYR'ye metabolizmasında artışla cevap vermektedir. Rezidüel PAH aktivitesinin artma mekanizması açık değildir ama BH₄ bir farmakolojik şaperon görevi görerek mutant proteinin daha iyi katlanmasına ve stabilitesinin artmasına neden olabilir. PAH eksikliği olan hastaların yaklaşık %25–50'si sapropterine cevap verir.^{19,35–37} Hafif PAH eksikliği olan hastaların cevap verme olasılığı daha yüksektir çünkü sapropterinin çalışması için bir miktar stabil protein gereklidir ancak tam PAH eksikliği olanlar arasında bile cevap veren hastalar

tespit edilmiştir. Genotip, sapropterin cevabını öngörülmesini sağlamakla birlikte genotip-fenotip korelasyonları şu ana kadar kusursuz değildir.¹⁹ Bu nedenle iki null *trans* mutasyonu olanlar hariç her PAH eksikliği hastasına, cevabı değerlendirmek üzere sapropterin tedavisi denemesi yapılmalıdır.

Sapropterin tipik olarak günde bir kez, 5–20 mg/kg dozunda verilir. Başlama ve idame için en sık kullanılan doz 20 mg/kg şeklindedir.^{38,39} Klinik çalışmalar sırasında sapropterinin ciddi bir yan etkisi tanımlanmamıştır.^{19,34} Sapropterin ile rutin tedavi başlatılmadan önce hastanın cevap verip vermediğini belirlemek üzere bir test yapılmalıdır.³⁹ Bu test Avrupa'da genellikle ilk tanı sırasında yapılır ama Amerika Birleşik Devletleri'ndeki uygulama bu değildir. Test bebekliğin erken döneminde yapılacaksa kan PHE seviyelerinin önce 480–600 µmol/l seviyesine indirilmesi önerilir.¹⁶ Sapropterin 4 yaş altında PAH eksikliğinde ve biopterin sentezi kusurları olan hastalarda kullanılmıştır. 36,40 Sapropterine cevap verirlilik, sıklıkla ilacın başlatıldığı gün başlangıçtaki kanda PHE seviyesinin elde edilmesi (başlangıç) ve sonra hastaya günde tek doz 20 mg/kg sapropterin başlatılmasıyla belirlenir. Düzenli aralıklarla, genellikle 24 saat, 1 hafta, 2 hafta ve bazı durumlarda 3 veya 4 hafta sonra diğer kandaki PHE seviyeleri bakılır. 20 mg/kg altında dozlarla test etmek cevap oranının olduğundan az hesaplanmasına yol açar ve önerilmez. Cevap verenlerde tedavi başlatıldıktan sonra, test döneminde diyetin stabil kaldığı varsayılarak kandaki PHE seviyesinde önemli bir azalma beklenir. Belirli bir hastada anlamlı veya faydalı azalmanın ne olduğunu belirleme konusunda klinik kanı gereklidir ama literatürde etkin PHE azalması kanıtı olarak sıklıkla %30 rakamı kullanılır. Sapropterine cevap veren hastaların çoğunda kandaki PHE seviyesinde hızlı bir azalma olur ama bazen 2–4 haftalık bir gecikme görülür. Başlangıç PHE seviyesi tedavi aralığının alt ucunda olan hastalarda (180 µmol/l veya altı) sapropterine cevap verseler bile kanda PHE seviyesinde önemli bir azalma nadiren görülür. Bu hastalarda cevap verirlilik, diyetle kademeli olarak ek PHE eklenmesi ve PHE toleransında bir artış olup olmadığının incelenmesiyle yani diyetle artmış PHE varken düşük kan PHE seviyelerinin sürdürülmesiyle belirlenmelidir.⁴¹ Kandaki PHE seviyesinde azalma olmaksızın nöropsikiyatrik belirtilerde düzelleme veya PHE toleransında artış, bir hastada tedaviye devam etmek için yeterli gerekçe sağlar. Kandaki PHE seviyelerini tek başına diyet tedavisi ile istenen aralıkta tutabilen hastalar için sapropterin ile tedavinin temel faydası; cevap veren hastalarda diyetle protein ve PHE toleransını arttırması ve böylece diyetle daha fazla doğal protein kullanılmasına izin vermesidir. Bazı hastalarda diyetle PHE artışı belirgin olabilir (başlangıca göre iki veya üç kat) ve bunun yaşam kalitesi üzerine etkisi vardır. Sapropterine cevap veren çoğu hastada tedavinin faydaları, sapropterin ile uzun dönemli tedavinin sürdürülmesinin gerektirecek kadar fazladır.

Büyük nötr amino asitler (LNAA), bağırsaklarda ve kan-beyin bariyerinde PHE (ki büyük bir nötr amino asittir) alınmasını bloke etme yetenekleri esas alınarak PAH eksikliği için bir tedavi olarak önerilmiştir. Tek bir klinik çalışma, standart düşük PHE seviyeli tıbbi gıda yerine 0,5 - 1,0 g/kg vücut ağırlığı dozunda LNAA ile takviye edilen gıdaların kullanılması sonrasında kandaki PHE değerlerinde yaklaşık %40 azalma olduğunu göstermiştir.⁴² Bu

bulguyu desteklemek açısından PHE seviyesiyle ilişkisiz olarak belirtiler üzerinde etkisini göstermek için ve uzun dönemli güvenliği belirlemek için daha büyük çalışmalar gereklidir. LNAA ile tedavi şu anda daha büyük hastalarla (ergenler ve yetişkinler) sınırlıdır ve fetal büyüme ve fetusteki merkezi sinir sistemi gelişimi üzerindeki etkilerinin sınırlı olarak anlaşılması nedeniyle hamile kadınlarda bu tedaviden kaçınılmalıdır. Ayrıca LNAA hamile kadınlarda monoterapi olarak kontrendikedir çünkü LNAA tedavisi kandaki PHE seviyesini fetal gelişim için güvenli aralığa yeterince indirmez.

Zaman içinde PKU tedavisi için başka farmakolojik ajanların da bulunması olasıdır. Klinik kullanıma en yakın bileşim, 2013 yılında faz III klinik çalışmalara girmiş olan polietilenglikol-konjuge fenilalanin amonyum liyazdır (PEG-PAL). Hiç sınırlanmamış bir diyet kullanan hastalarda bile kan PHE seviyelerini azaltmakta etkili gibi görünmektedir. Günlük subkütan enjeksiyon olarak verilir ve kandaki PHE'yi PAH'tan bağımsız bir mekanizmayla metabolize eder ve böylece teoride, PAH eksikliği olan her hastada etkili olacaktır.⁴³ Faz II çalışmada immünojenik reaksiyonlar bildirilmiştir. Fenilalanin amonyum liyaz, PHE'yi *trans*-sinamik aside parçalayan bir bakteriyel enzimdir; *trans*-sinamik asit ve son ürünü olan benzoik asit, glisinle konjuge edilip idrarla atılır.

Zamanla PAH eksikliğinin tedavisi, tedaviyi kişiye göre ayarlamak için çok sayıda ilaç ve alternatif tıbbi gıdalarla bireyselleştirilecektir. Tedavinin temel amacı kandaki PHE seviyesini azaltmak olmalıdır ve bir kişide başka olumsuz sonuçlar olmaksızın bu hedefi elde etmeye yardımcı olacak, ilaçlar dahil herhangi bir müdahale veya tedavi kombinasyonunun uygun tedavi olduğu düşünülmelidir. İkincil hedefler arasında daha iyi diyetle PHE toleransı, belirtilerin düzelmesi ve daha iyi yaşam kalitesi vardır. Adjuvan tedavilerin PHE toleransı üzerine etkileri, sürekli dikkatli klinik ve laboratuvar izlemi gerektirir.

TEMEL NOKTALAR

- Sapropterin, PAH eksikliği tedavisi için şu anda FDA onaylı tek ilaçtır ve cevap veren hastalarda PHE seviyelerini azaltmada faydalı olabilir;
- 4 yaş altında sapropterinle deneyim sınırlıdır;
- Sapropterine cevap genotiple doğru şekilde öngörülmez ve bu nedenle usulüne uygun testlerle kanıtlanmalıdır.

ÖNERİLER

- Belirli bir bireyde kandaki PHE seviyelerinde düzelmeyi kolaylaştıran herhangi bir tedavi kombinasyonu uygundur, tedaviler kombine edilebilir ve bireyselleştirilmeleri gerekir;
- Kandaki PHE'nin azalması, diyetle PHE toleransının artması veya klinik belirtilerde düzelmeye tümü tedavinin devam ettirilmesi için geçerli endikasyonlardır.

ÖMÜR BOYU TEDAVİ

PAH eksikliği olan kişilerde optimum işlev görme için yaşam boyu tedavi ve metabolik kontrolün sürdürülmesinin şart olduğu görüşünü destekleyen güçlü deliller vardır. Bebeklik ve çocukluk dönemlerinde iyi kontrol edilen hastalarda zihinsel gerilik olmamasına karşın PHE kontrolü gevşetildiğinde yaşamın daha ileri dönemlerinde yürütücü işlevlerde bozukluklar ve anksiyete, depresyon ve fobiler gibi psikiyatrik belirtiler dahil olmak üzere nörobilişsel ve psikiyatrik sonuçlar ortaya çıkabilir.⁴⁴⁻⁴⁹ Bu sonraki etkiler maluliyete neden olabilir ve genel olarak daha düşük bir eğitim kazanımı ve sosyoekonomik durumla sonuçlanabilir.^{50,51} Ayrıca bu belirtiler PAH eksikliği olan bir kişinin metabolik kontrole dönmesini giderek zorlaştırır çünkü tedaviye uyum, sağlam yürütücü işlev görme becerilerine dayanan planlama ve organizasyon gibi görevler gerektirir. Bu nedenle hastalar yetişkinliğe geçerken metabolik kontrollerinin sürdürülmesi önerilir. PAH eksikliğinin klinik spektrumu geniş olduğundan ve hastaların gereksinimleri yaşam boyunca çok değiştiğinden tedavinin her hastaya göre belirlenmesi şarttır.

Tarihsel olarak PHE sınırlı diyetin daha serbest hale getirilmesine ve PHE kontrolünün gevşetilmesine izin verilmiştir. Artmış PHE seviyelerinin beyin işlevi üzerine etkileri konusunda daha fazla bilgi biriktikçe bu uygulama artık kabul edilebilir değildir.⁵² Bu kılavuz, her yaşta hastada kandaki PHE seviyelerinin 120–360 µmol/l aralığında sürdürülmesini önerir. Tedavi görenlerde 360–600 µmol/l aralığında PHE seviyeleriyle ilişkili zararlar konusundan yayımlanmış kanıtlar tutarsız olsa da bu seviyelerde klinik bir etki olmadığı konusunda inandırıcı kanıtlar yoktur. Ayrıca PHE sınırlaması olmadan PHE seviyeleri 360–600 µmol/l olan yetişkinlerde tedavi gerekip gerekmediği bilinmemektedir. PAH eksikliğinin tedavisinde gelişmeler ve kandaki PHE seviyelerinin azaltılmasını kolaylaştıran yeni çıkan daha fazla terapötik seçenekle hedef bu hastalığı yaşayan bundan sonraki hasta neslinde kandaki PHE kontrolünün devamlı olması olmalıdır.

Yaşamlarının erken döneminde tedavi edilip daha sonra tedavinin durdurulduğu PAH eksikliği hastaları büyük bir tedavi güçlüğü oluşturur. Bu hastaların çoğunun artık bir tedavi kliniğiyle teması yoktur ve bazıları yaşam boyu tedavinin tavsiye edildiği bir hastalıkları olduğundan haberdar değildir. Etkilenen bireylerin PAH eksikliğinin tabiatı konusunda bilgisi sınırlı olabilir ve diyet tedavisindeki ilerlemeler ile farmakolojik tedavinin mevcudiyeti konusunda bilgileri olmayabilir. Ayrıca önemli nörobilişsel bozuklukları olabilir ve bu sorunlarının PAH eksikliği tanılarıyla ilişkili olduğunu bilmeyebilirler. Bu kılavuz, kliniklerin bu “klinik dışı” hastalarla irtibat kurup tekrar tedaviye gelmelerini desteklemek için her türlü çabayı göstermelerini önerir.

Geç tedavi edilmiş PAH eksikliği ve şiddetli bilişsel bozukluğu olan hastalar da özel bir sıkıntı oluşturur. Diyet tedavisi ile kandaki PHE seviyesi başarıyla azaltılsa bile bilişsel yeteneklerde bir düzelme olması pek olası olmasa da hastaların davranış, psikiyatrik semptomatoloji ve nöbet kontrolünde iyileşme sergileyebileceğini düşündüren anekdot kanıtlar vardır.⁴ Bu nedenle bu hastalarda bir tedavi denemesi makul olur. İstenirse hasta sınırlamasız bir diyet uygularken sapropterin cevabı testi yapılabilir. Bir cevap görülmezse veya beslenmeyle alakalı müdahaleler tercih ediliyorsa kandaki PHE seviyesi kontrol altına alınıncaya kadar kademeli diyet değişiklikleri yapılabilir. Kanda PHE izlemi ve aile üyeleri veya bakıcılar tarafından dikkatli gözlemlenerek en az 6 ay tedavi önerilir. Bu zamandan sonra bir fayda görülmezse devam etmeme düşünülebilir.

Tedaviye başlanılmamış ancak kandaki PHE seviyeleri tutarlı olarak 360 ile 600 µmol/l arasında olan kadınlar ve kız çocuklarında hamilelik öncesinde ve sırasında tedavi gerekeceğinden sürekli izlem ve eğitim sağlanmalıdır. Yıpranmayı azaltmak ve hamilelik beklenirken diyet ve tıbbi gıdaların başlanmasını kolaylaştırmak için klinikle devam eden etkileşim önerilir.

TEMEL NOKTALAR

- Tedaviye devam etmemiş hastalar muhtemelen tedavi tekrar başladığında nöropsikolojik bir iyileşme yaşayacaktır;
- Geç veya tedavi edilmemiş PAH eksikliği olan hastalar tedavi başlanmasından fayda sağlayabilir.

ÖNERİLER

- PAH eksikliği tedavisi, tedavi edilmemiş PHE seviyeleri >360 µmol/l olan hastalarda ömür boyu sürmelidir;
- Her yaşta hastalarda tedavi edilmiş PHE seviyesi olarak 120–360 µmol/l seviyesinin sürdürülmesi önerilir.

MATERNAL PAH EKSİKLİĞİ

NBS'nin PAH eksikliğinde başarısı ve sonuçların daha iyi hale gelmesi, bu hastalığın bulunduğu giderek artan sayıda kadının çocuk sahibi olmasına yol açmıştır. PHE'nin gelişmekte olan fetüs üzerindeki MPKU sendromu denen teratojenik etkileri, fetüsün *in utero* olarak artmış PHE seviyelerine maruz kalmasının fiziksel ve bilişsel etkilerini (mikrosefali, yetersiz fetal büyüme, konjenital kalp defektleri (KKD), ailesel olmayan sima özellikleri ve zihinsel özrürlük) ifade eder.⁵³ MPKU sendromu tanımlandığından beri yetersiz maternal tedavinin, NBS yoluyla erken tanı koymanın pozitif toplumsal ve ekonomik etkilerini ne derecede boşa çıkaracağı konusunda endişeler belirtilmiştir.⁵³ PAH eksikliği olan annelerin yaklaşık %65'inde 8 haftalık gebelikten önce iyi kontrol edilmeyen PHE vardır.⁵⁴

Klinik özellikler

Zihinsel özrürlük, MPKU sendromunun en istikrarlı özelliği olup hamilelikleri sırasında hiç PHE kontrolü olmayan kadınlardan doğan çocukların %90'dan fazlasında görülür. AHRQ tarafından toplanan MPKU çalışması verileri, 360 µmol/l maternal PHE eşığı tanımlamıştır ve bunun üzerinde maternal PHE seviyesi ile çocukta kötüleşen bilişsel sonuçlar açısından lineer bir ilişki vardır. Hamilelik sırasında suboptimal PHE kontrolü olan kadınlardan doğan çocuklarda dışsallaştırılmış davranışlar dahil olmak üzere istenmeyen davranışsal sonuçlar

hakkında yeni bulunan kanıtlar vardır.⁵⁵ Gebelik sırasında artmış maternal PHE seviyeleriyle ilişkili olarak en sık görülen fetal malformasyon mikrosefalidir. Mikrosefali insidansı kontrolün ancak 10 haftalık gebeliğe kadar elde edilmesiyle %5–18'e yükselir ve giderek artarak eğer PHE kontrolü 30 haftalık gebeliğe kadar elde edilmezse %67'ye çıkar.⁵⁶ Artmış konjenital kalp defekti (KKD) riski fetal kardiyak gelişim ve maternal PHE kontrolünün zamanlamasıyla ilişkilidir. Fetal kalp gebeliğin 8.–10. haftasından önce geliştiğinden erken gebelik sırasında istikrarlı olarak artmış maternal PHE (>600 µmol/l) %8 ile %12 arasında, artmış bir malformasyon riskiyle ilişkilendirilmiştir. Bireylerin KKD riskleri ayrıca düşük protein alımı ve B12 vitamini eksikliği nedeniyle artabilir.⁵⁶ İntrauterin büyüme geriliği insidansı eğer PHE kontrolü 10 haftalık gebeliğe kadar elde edilirse artmaz ancak PHE kontrolü daha geç başlarsa artar.⁵⁷

PAH eksikliği olan ve yaşamları boyunca PHE kontrolü kötü olan kadınlara özellikle dikkat edilmelidir. Daha düşük maternal IQ (<85) gebelikte PHE kontrolünün daha geç elde edilmesi ve daha kötü fetal sonuçlarla ilişkiliyken IQ'ya bakılmaksızın annelerde optimum PHE kontrolü elde edildiğinde fetal sonuçlar daha iyidir.⁵⁷

TEMEL NOKTALAR

- Fetal gelişim, maternal PHE seviyeleri dölleme öncesinde <360 µmol/l olduğunda optimumdur;
- Gebelik boyunca >360 µmol/l maternal PHE seviyeleri ve gelişmekte olan fetüste daha düşük IQ arasında lineer bir ilişki vardır;
- Gebeliğin ilk 8–10 haftasında artmış kanda PHE seviyeleri, KKD ve fetal büyüme geriliği riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.

ÖNERİLER

- Dölleme öncesinde <360 µmol/l maternal PHE seviyeleri elde edilmesi önerilir.

Hamilelik sırasında yönetim

PHE plasentadan taşınır ve sonuçta fetüste kandaki seviyeleri, maternal kan seviyelerinden daha yüksektir. Mevcut veriler 60–360 µmol/l maternal PHE seviyeleri hedefini destekler ama uluslararası öneriler PHE <240 µmol/l şeklinde idameyi önermektedir.⁵⁸ Çalışmalar 100 µmol/l seviyesine kadar düşük PHE seviyelerinin gebelik sırasında, özellikle ikinci ve üçüncü trimesterlerde güvenli olduğunu gösterse de uzun süreli düşük maternal PHE seviyelerinin artmış intrauterin gelişme geriliği riski ile ilişkili olabileceği konusunda endişeler vardır.⁵⁷ Artmış PHE'nin gelişmekte olan fetüs üzerindeki istenmeyen etkileri gebelik sırasında, optimum olduğu şekilde dölleme öncesi kontrolün üstünde durarak daha fazla ilgi ve müdahale gerektirir. Uygun PHE kontrolü olmadan hamile kalan kadınlarda önerilen terapötik aralıkta PHE seviyelerini zamanında elde etmek için önemli derecede destek gerekecektir. Bunun için diyet kontrolünü başlatmak üzere hastaneye yatırmak dahil yoğun müdahaleler gerekebilir. PAH eksikliği olan bireylerde kullanılabilir tüm ilaçlar ve diyet takviyeleri hamilelik sırasında kullanıma uygun değildir. Özellikle maternal kan PHE seviyelerini tutarlı olarak değiştirmediklerinden hamilelik sırasında LNAA kullanılmamalıdır. Sapropterin C sınıfı bir ilaçtır ve hamilelik sırasında kullanılmamasının etkileri, olası istenmeyen etkilerine ağır bastığında kullanılabilir. Sapropterin

ile ilişkili teratojenisite veya hamileliğe istenmeyen etkileri konusunda bir kanıt yoktur ve kullanımı sonucunda başarılı hamilelik sonuçlarıyla ilgili anekdotal raporlar artmaktadır. Artmış maternal PHE seviyelerinin hamilelik sonuçları üzerine bilinen istenmeyen etkileri dikkate alındığında bu kılavuz, sapropterin alan ve hamile kalan kadınlara ilacı kullanmaya devam etmeleri seçeneğinin sunulmasını önermektedir ve sapropterinden fayda görebilecek kadınlara hamilelik sırasında bu ilacı kullanma seçeneği sunulmalıdır. İdeal olarak sapropterin cevabı, PHE seviyelerindeki oynamalardan veya verilen cevabın yorumlanmasının zorluğundan kaçınmak için hamilelik öncesinde belirlenmelidir. Sapropterin kullanımı ile veya olmadan hamilelikte alınan sonuçlarla ilgili uzunlamasına veriler toplanmalıdır (AHRQ Raporu).⁸

PAH eksikliği olan kadınlar için tüm rutin prenatal bakım önerilir. Artmış maternal PHE seviyeleri, diğer hastalıklar için rutin maternal serum tarama testlerinin değerlerini etkilemez. Gebelik süresince fetal büyüme izlenmelidir. Daha sonra intrauterin büyümede yavaşlama ve mikrosefali olasılığı konusundaki endişeler nedeniyle ultrason kullanılarak hamileliğin tarihinin erken belirlenmesi önerilir. Fetal anomaliler açısından bir tarama ultrasonu da önerilir. Fetal ekokardiyografi 18–22 haftalık gebelikte yapılmalıdır. Maternal PHE gereklilikleri gebelik sırasında önemli ölçüde değişir ve bu nedenle sık test yapılması ve diyet ayarlamaları gerekir. Diyette aşırı sınırlamadan kaçınılmalıdır çünkü yetersiz protein ve kalori alımı maternal PHE seviyelerinin artmasına katkı yapabilir. Anormal TYR seviyeleri bebekte istenmeyen sonuçlarla ilişkili bulunmamıştır.⁵⁹ Vitamin ve mineral alımı izlenmelidir çünkü PAH eksikliği tedavisi için tıbbi gıdalarla alınan standart prenatal vitaminler, doğum defektleriyle ilişkili olan aşırı A vitamini sağlayabilir. B₁₂ vitamini alımının azalması, KKD riskinin artmasına katkıda bulunabilir.⁵⁶ Lütfen mevcut takviyeler ve önerilen izlemin ayrıntıları için bu belgeye eşlik eden Uluslararası Genetik Metabolik Diyetisyenler belgesine bakınız.²⁹

Postpartum maternal PHE gereklilikleri, üçüncü trimesterdeki artmış anabolik gerekliliklere göre azalacaktır ve dikkatli metabolik ve beslenme izlemi devam etmelidir. Tıbbi gıdaların kullanılması emzirmeyi desteklemek için gerekli kalori ve protein artışını sağlayabilir (640 kcal/gün ve 25 g protein/gün). Emzirme için bir kontrendikasyon yoktur çünkü PAH eksikliğinden etkilenmeyen bebekler, annenin meme sütündeki biraz daha yüksek PHE seviyelerini zorluk yaşamadan metabolize edebilirler.^{60,61}

ÖNERİLER

- LNAA'nın hamilelik sırasında kullanılması önerilmez;
- Sapropterin C sınıfı bir ilaçtır ve hamilelik sırasında anne ve fetüs için faydaları ve riskleri tartışıldıktan sonra kullanılabilir;
- Rutin prenatal bakım ve izlem ile birlikte yüksek riskli gebe takibi grubu tarafından fetal büyüme yakından izlenmeli ve fetal KKD değerlendirilmelidir;
- PAH eksikliği olan anneler güvenle emzirebilir;
- PAH eksikliği olan anneler optimum maternal/bebek sonuçları için doğum sonrasında, tıbbi gıdalar kullanılması dahil PHE sınırlı bir diyet sürdürmelidir.

GENETİK DANIŞMANLIK

PAH eksikliği, otozomal resesif kalıtımla geçer; etkilenen bireyler her biri bir ebeveyn olmak üzere *PAH* geninde iki mutasyonu kalıtımla alır. Taşıyıcı ebeveynlerin çocuklarında %25 görülme riski ve her etkilenmemiş öz kardeşinde 2/3 taşıyıcı olma riski mevcuttur. PAH eksikliğinin popülasyondaki sıklığında etnik farklılıklar vardır ve birkaç spesifik popülasyon için hesaplanmış taşıyıcı riski tahminleri mevcuttur.⁷ Ailelerin dinamik tabiatı ve PAH eksikliği olan kişilerdeki sık görülen duygusal, gelişimsel ve psikolojik sorunlar nedeniyle genetik danışmanlık yaşam boyunca devam eden bir süreç olmalıdır.

Taşıyıcı testi

PAH eksikliği taşıyıcısı olan bireylerin tespit edilmesi (taşıyıcı testi) etkilenen aile üyesinin genotipi bilindiğinde ve bilinen ailesel mutasyon için hedeflenmiş test yapıldığında en yüksek düzeye doğruluğa ulaşır. Bu test, yakın akrabalara kendilerinin taşıyıcı olma riskinin olup olmadığı konusunda açık bir gösterge sunar. Hedef mutasyon analizi diğer *PAH* mutasyonlarını saptamaz. Popülasyon tabanlı taşıyıcı testi yaygın değildir ama daha sık görülen birkaç PAH eksikliği aleli, yeni çıkan ve ticari olarak sağlanan Ünlversal Genetik Test panellerinin en az birine dahil edilmiştir.⁶² Çiftlere kalan riskleri konusunda yeterince bilgi vermek için genetik danışmanlık önemlidir.

Prenatal testler

PAH eksikliğinin prenatal tanısı sadece DNA temelli metodolojiler kullanılarak yapılabilir. Daha önce MPKU sendromu düşündürülen özelliklere sahip bir veya birkaç çocuğu olan kadınlarda, NBS kullanımının yaygın olmadığı ülkelerden göç etmişlerse, ülkelerinde genel NBS başlatılmasından önce doğmuşlarsa veya açıklanmamış zihinsel problemleri varsa PAH eksikliği için döllenme öncesi ve prenatal tarama (kandaki PHE seviyesi bakılması) düşünülebilir. Açlık plazma veya tam kan PHE ve TYR konsantrasyonlarının belirlenmesi yaygın olarak mümkündür; sonuçların yorumlanması adet zamanı, kontraseptif ilaç kullanımı ve gebelik yaşı gibi maternal faktörlere bağlı olabilir.⁶³

TEMEL NOKTALAR

- PAH eksikliği otozomal resesif biçimde kalıtılır;
- Risk altındaki aile üyeleri için DNA tabanlı taşıyıcı testi yapılabilir;
- PAH eksikliği için popülasyonda insidans ve taşıyıcı sıklığı açısından etnik farklılıklar vardır;
- PAH eksikliğinin prenatal tanısı sadece DNA temelli metodolojiler kullanılarak yapılabilir.

ÖNERİLER

- PAH eksikliği olan bireyler ve aileleri için genetik danışmanlık devam eden bir süreç olarak sağlanmalıdır.

NÖROBİLİŞSEL VE PSİKOLOJİK SONUÇLAR**Zeka**

Tedavi edilmeyen PAH eksikliği, zihinsel özürlülük ile ilişkilendirilmiştir⁶⁴ ancak NBS ve tedavideki ilerlemeler sayesinde tedavi edilmeyen PAH eksikliği nadirdir. Yine de PHE seviyeleri ve IQ arasında ters bir ilişki gösteren birçok veri yayımlanmıştır.⁶⁴ PAH eksikliği olan bireylerde IQ puanları genel olarak kişinin diyetle başlama ve diyeti sonlandırma yaşıyla ilişkilidir.⁶⁵ Elli yılı aşkın bir süre boyunca IQ, PAH eksikliği olan bireylerde sonuç bakımından hem bilişsel gelişmenin izlemi hem de tedaviye cevabın değerlendirilmesi konusunda temel değişkenlerinden biri olarak görev görmüştür.⁶⁵ 2000 yılında yapılan NIH PKU için Konsensüs Geliştirme Konferansında IQ ve PHE seviyeleri arasında ters bir ilişki tanımlanmıştır ancak IQ'nun gelişme izlemi veya tedaviye cevabı değerlendirme konusunda nasıl kullanılabilirliği açısından belirli bir öneride bulunulmamıştır.¹ Yine de 2000 Konsensüs Paneli tarafından yaşam boyu metabolik kontrol önerilmesi, diyet yönetiminin gevşetilmesiyle IQ puanlarında azalmayı gösteren verileri temel almıştır.⁶⁶⁻⁶⁸

Erken ve sürekli tedavi edilen PAH eksikliği üzerine birçok yayın, ortalama aralıkta IQ puanları bildirmektedir ancak pediatrik veriler bu şartlar altında bile PAH eksikliği olan çocukların kardeşleri ve ebeveynlerine göre altı ila dokuz puan daha düşük IQ puanları elde edebildiğini düşündürmektedir.^{69,70} PAH eksikliği olmayan bir popülasyonda bile IQ puanları okul notları ve akademik başarı ile ancak kısmen korelasyon gösterir⁷¹ ve bu nedenle hastalığın yönetimi ve tedasının işlevsel sonuçlarını tam olarak tanımlamak için IQ testinin ötesinde ek değerlendirmeler gereklidir.⁶⁹ Dikkat çekecek şekilde, çalışmalar homojen olmasa da PAH eksikliği olan kişilerde yürütücü işlev kusurları özellikle dikkat edilmesini gerektirecek kadar tutarlıdır.^{72,77-83}

Psikolojik sorunlar

PAH eksikliği olan birçok kişi psikiyatrik bir hastalık tanısı almaz ama özellikle anksiyete ve depresyon üzere artmış psikiyatrik belirti oranlarına sık rastlanır.^{65,66,70,84-86} Belirti şiddeti PHE artışıyla korelasyon gösterir ve PHE'nin azaltılması genel olarak belirtilerin iyiyetmesiyle sonuçlanır. Birçok çalışma PAH eksikliğinde dikkat problemi ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu prevalansının arttığını düşündürmektedir; erken tedavi edilmiş PAH eksikliği olan çocukların %25'ine kadar dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu için uyarıcı ilaçlar alınırken bu durum, diyabetli çocukların %7'sinde görülür. PAH

eksikliğinde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve diğer psikiyatrik bozuklukların prevalansını daha iyi belirlemek ve PAH hastalarının standart farmakolojik veya davranışsal müdahalelere cevabını değerlendirmek gereklidir.⁸⁷⁻⁸⁹ PAH eksikliğinden etkilenmiş bireyler ve aileleri uzun süre takip edildiğinde ek olumsuz etkiler ortaya çıkmıştır. Bunlar arasında daha katı tutumda anne babalığın sonuçları, etkilenen yetişkinlerde gecikmiş otonomi ve yetişkin ilişkileri kurmakta zorluklar vardır.^{64,90} Bu endişelere rağmen erken ve sürekli tedavi edilmiş PAH eksikliği hastalarında sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi normal olabilir.²⁴

Psikolojik testler için öneriler

PAH eksikliği olan hastalarda nörobilişsel ve psikolojik sorun riskinin artması nedeniyle ruhsal sağlığın düzenli olarak izlenmesi gereklidir. Ek değerlendirme gerekenleri tanımlamak için bir psikologlar konsensüs paneline dayanarak tarama aracı olarak çeşitli psikolojik testler önerilmektedir.⁹¹ Takip testleri, tarama testlerinin sonuçlarına göre yönlendirilmelidir. Öneriler için bakınız **Tablo 2**.

TEMEL NOKTALAR

- Optimum tedavi edilen PAH eksikliği hastalarında zeka normal aralıktadır ama kontrol olarak kullanılan kardeşlerdekinden düşüktür;
- Zihinsel olmayan psikolojik belirtilerin ve özellikle yürütücü işlevlerde bozulmanın insidansı PAH eksikliğinde artmıştır.

ÖNERİLER

- PAH eksikliğinde nörobilişsel veya psikolojik belirti riski, tedaviye başlama yaşı, yaşam boyu PHE seviyeleri ve tedaviye uyumla ilişkilidir. Klinik gereksinimleri yeterince değerlendirmek için yaşa özgü nöropsikiyatrik ve bilişsel testler gereklidir;
- Zihin ve ruh sağlığı için uygun değerlendirmeler, PKU'dan etkilenen kişilerde bakımın önemli bir bileşendir.

YETİŞKİNLİĞE GEÇİŞ

Yetişkinliğe geçiş PAH eksikliği olan bireylerde yüksek riskli bir dönemdir. Tüm ergenlerde olduğu gibi PAH eksikliği olan gençler bağımsızlık isteğinde artma, akran baskısı ve isyankar davranışlar dahil olmak üzere olgunlaşmayla ilgili zorluklarla karşılaşır. Bu zorluklar kronik hastalıkları için diyet tedavisinin gerekmesiyle çoğalır. Kişiyi güvendiği pediatrik tıbbi ortamdan çıkıp bir yetişkin ortamına girmesi söylendiğinde metabolik kontrol kaybı riski vardır. Bu hastalar ayrıca geçişteki boşluklar ve yetişkin tedavi merkezlerinin azlığı nedeniyle takipten çıkma açısından yüksek risk altındadır. Bunun sonucunda birçok pediatrik merkez yetişkin hastalarını takip etmeye devam eder (sıklıkla pediatrik hastanelerde) ve bu da bağımsızlığı desteklemez. Başka bir endişe artan tedavi masrafıdır. Genç yetişkinler Amerika Birleşik Devletleri'nde en az sigortalı yaş gruplarındadır.⁹² Bunun yanı sıra tıbbi gıdaların maliyeti tüm sigorta planları veya diğer ödeme kurumları tarafından karşılanmayabilir ve bu durum zaten bilişsel veya yürütücü işlevleri konusunda zorluklar çeken ve bu nedenle sağlık sistemini kullanma açısından zorluk yaşayan hastalara önemli bir mali yük getirebilir. Yaşam boyu tedavi önerildiğinden tıbbi gıdaların üçüncü taraflarca karşılanması çok önemlidir.

Tablo 2 Psikolojik testler için öneriler

Test tipi	Yaş aralığı	Önerilen test	Sıklık
Gelişimsel ve zihinsel	2,5 yaş altı	Bayley Bebek ve Küçük Çocuk Gelişimi Ölçekleri—Üçüncü Baskı	Klinik olarak endike olduğu şekilde
	2,5–6 yaş	Wechsler Okul Öncesi ve Birinci Sınıf Zeka Ölçeği—Üçüncü Baskı (WPPSI-III) ^{97,98}	3 yılda bir veya klinik olarak endike olduğu şekilde
	6 yaş üstü	Wechsler Kısaltılmış Zeka Ölçeği—İkinci Baskı (WASI-II) ⁹⁹	Klinik olarak endike olduğu şekilde
Yürütücü işlevler	3 yaş üstü	Yürütücü İşlev Davranış Derecelendirme Envanteri (BRIEF) ¹⁰⁰ ; kendi kendine (11 yaş ve üstü), ebeveyn ve öğretmen raporu	En az 2–3 yılda bir veya klinik olarak endike olduğu şekilde
Davranışsal/duygusal	3–18 yaş	Çocuklar için Davranış Değerlendirme Ölçeği—İkinci Baskı (BASC-2) ¹⁰¹ ; kendi kendine (8 yaş ve üstü), ebeveyn ve öğretmen raporu	En az 2–3 yılda bir veya klinik olarak endike olduğu şekilde
	Yetişkinler	Beck Depresyon Envanteri—İkinci Baskı (BDI-II) ve/veya Beck Anksiyete Envanteri (BAI) ^{102,103}	En az 2–3 yılda bir veya klinik olarak endike olduğu şekilde
Uyum becerileri	3 yaş üstü	Uyum Davranışı Değerlendirme Sistemi—İkinci Baskı (ABAS-II) ¹⁰⁴	En az 2–3 yılda bir veya klinik olarak endike olduğu şekilde
	Yetişkinler	Uyum Davranışı Değerlendirme Sistemi—İkinci Baskı (ABAS-II)	Klinik olarak endike olduğu şekilde

Başka hastalıklarda yetişkin merkezlerine aktarılma için yerleşmiş protokoller, morbiditeyi etkin bir şekilde azaltır ve PAH eksikliği olan bireyler için geçiş açısından bir araç mevcuttur (<http://newenglandconsortium.org/toolkit/>). Geçiş, çocuklukta başlayan ve yetişkinliğin erken dönemlerinde biten kademeli bir süreç olmalı ve giderek sorumluluğun hastalara aktarılmasını mümkün kılarken otonomi gelişmesini desteklemelidir.⁹³ Genç yetişkin veya geçiş kliniklerinin oluşturulup buralarda yetişkin ve pediatrik doktorların paylaşılması bu sürece yardımcı olabilir.^{94,95} Geçiş sırasında kadınlarda hamilelikle ilgili sorunlar vurgulanmalıdır. Bu durum ergenlik öncesinde konuşulup yıllık olarak tekrar değerlendirilmelidir. Etkin geçiş bakımı olmadan PAH eksikliğinin erken tedavisi yoluyla elde edilen avantajların birçoğu kaybedilebilir.

TEMEL NOKTALAR

- Yetişkin odaklı tedavi merkezleri yaşı daha büyük olan hastalar için en iyisidir ama birçok bölgede bulunmaz;
- PAH eksikliği olan ergenler için geçiş programlarının bağımsızlığı desteklemesi gerekir.

ÖNERİLER

- Yaşam boyu tedavi, ilaçlar ve tıbbi gıdaların yaşa bakılmaksızın kapsanmasını sağlamak üzere tıbbi sigortayı zorunlu hale getirir.

GELECEKTEKİ İSTİKAMETLER

En uzun süredir çalışılan doğuştan metabolizma kusurlarından biri olarak PAH eksikliği, benzer hastalıkların yönetilmesi için bir örnek teşkil etmektedir ve son birkaç on yıl içinde bu bozukluğun ve tedavisinin anlaşılması konusunda büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Asemptomatik yenidoğanlar artık başarıyla tanı alıp tedavi edilmekte ve tedavi modaliteleri, farmakolojik müdahaleleri içermek üzere genişlemektedir. Ayrıca birçok çocuk yetişkin hale gelip çalışmaya başlamış ve kendileri aile sahibi olmuştur. Ancak ilk tedavi edilen yetişkin kohortu bugün ancak 50'li yaşlarına ulaştığından daha yaşlı bireylerde PAH eksikliği konusunda öğrenilecek birçok şey vardır.

PAH eksikliği günümüzde, nihai sonuca neden olan çok sayıda katkıda bulunan etmeni bulunan çeşitli şiddetlerde spektruma

sahip bir hastalık olarak tanınmaktadır. Genetik hastalıklar ve tedavileri konusundaki görüşlerimizde yaşanan bu “büyük değişiklik” PAH eksikliğiyle başlamıştır ama bu yolculuk kesinlikle sonlanmış değildir.⁹⁶ Geleceğe bakıldığında kişiler için bakımı optimum hale getirmek ve uzun dönemli sonuçları iyileştirmek için daha iyi araçlar ve stratejiler gereklidir. Tedavi izlemi ve sonucu öngörmek için daha iyi biyo-belirteçler de gereklidir. Mevcut ve gelecekteki tedaviler hem PHE'yi azaltma konusundaki başarıları hem de etkilenen bireyler ve ailelerinde yaşam kalitesini artırma konusundaki etkileri bakımından değerlendirilmelidir. Kandaki PHE seviyeleri 360–600 µmol/l aralığında olanlardaki riskleri tanımlamak için PAH eksikliği spektrumunun en hafif ucunda olan bireylerde tedavi konusunda ek çalışmalar yapılması gerekir. Klinisyenler, bilim insanları, sigorta şirketleri ve düzenleyici kurumların PAH eksikliği gibi nadir bozukluklar için yeni tedavileri değerlendirmekte benzersiz zorlukların farkında olmaları ve bu müdahaleleri değerlendirmek üzere yeni yöntemler geliştirmeleri çok önemlidir. PAH eksikliğinin hem genotip-fenotip ilişkilerini hem de modifiye edicilerini anlamaya daha fazla odaklanılması, tedavinin bireyselleştirilmesini mümkün kılacaktır. Gen tedavisi ve hepatosit nakli dahil yeni tedaviler, hayvan veya sınırlı insan çalışmalarında bir derece etkililik göstermiştir ancak rutin klinik kullanım için ek geliştirme ve doğrulama gereklidir. Diyet ve farmakolojik ajanları içeren kombinasyon tedavisi muhtemelen PAH eksikliğinde standart hale gelecektir. Şu anda tedavi izlemi için “altın standart” kandaki PHE seviyesidir fakat temel ilgilenilen organdan (beyin) uzaktır. Gerçek zamanlı, hasta başında yapılan PHE izlemi, hastaların kendi bakımlarına katılması için daha çok fırsat tanıyacaktır. Artmış PHE seviyelerinin nörotoksisite mekanizmasını daha iyi anlamak için çaba gösterilmelidir. Yetişkinlerde istenmeyen sekelleri önlemek için optimum kontrol hakkında veri gereklidir. Ergenler ve yetişkinlerde <360 µmol/l şeklindeki hedef PHE aralığının, uzun dönemli klinik ve hastaya yönelik sonuç verilerinin toplanmasına devam edilmesiyle ayrıca doğrulanması gerekir.

EK MATERYAL

Ek materyal bağlantısı, <http://www.nature.com/gim> adresindeki yazının çevrimiçi versiyonunda bulunmaktadır.

TEŞEKKÜRLER

Kılavuz Çalışma Grubu, Ulusal Sağlık Enstitülerinde Diyet Takviyeleri Ofisinden Dr. Paul Coates ve Kathryn Camp'e ve Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Akademisine lojistik destekleri için teşekkür eder.

BEYANLAR

J.V., H.C.A., J.M. ve B.K.B., PAH eksikliğiyle ilgili klinik çalışmalara katılmış ve araştırma fonları almıştır. H.C.A., PKUDOS sapropterin pazarlama sonrası hasta sicil danışma kurulunda hizmet etmektedir. B.K.B., BioMarin Pharmaceuticals'ın danışmanıdır ve danışma kurullarında görev yapmaktadır. K.M.A., N.E.B., D.M.F., W.E.S., B.H.T. ve S.A.B.'nin bu kılavuzla ilgili beyan edecek çıkar çatışmaları yoktur.

REFERANSLAR

- Howell RR. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics* 2001;108(4):972–982.
- Lord J, Thomason MJ, Littlejohns P, et al. Secondary analysis of economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for phenylketonuria. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:179–186.
- Dhondt JL, Farriaux JP, Saily JC, Lebrun T. Economic evaluation of cost-benefit ratio of neonatal screening procedure for phenylketonuria and hypothyroidism. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:633–639.
- Lee PJ, Amos A, Robertson L, et al. Adults with late diagnosed phenylketonuria and severe challenging behavior: a randomized placebo-controlled trial of phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(6):631–635.
- Mitchell JJ. Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al. (eds). *GeneReviews™* [Internet]. University of Washington, Seattle: Seattle, WA, 2000:1993–2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>.
- Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a metanalysis of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 1997;61:1309–1317.
- Scriver CL, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver C, Beaudet AL, Sly WS (eds). *The Metabolic And Molecular Bases Of Inherited Disease. 8th ed.* McGraw Hill: New York, NY, 2001:1667–1724.
- Lindgren M, Krishnaswami S, Fonnesbeck C, et al. *Adjuvant Treatment for Phenylketonuria (PKU)*. Comparative Effectiveness Review No. 56. AHRQ Publication: Rockville, MD, 2012:1–343.
- Vockley J, Chapman KA, Arnold GL. Development of clinical guidelines for inborn errors of metabolism: commentary. *Mol Genet Metab* 2013;108:203–205.
- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338–343.
- Chace DH, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1993;39:66–71.
- Shapira EBM, Miller J, Africk D. Plasma Amino Acid Analysis. *Biochemical Genetics: A Laboratory Manual*. Oxford Press: New York, NY, 1989.
- McHugh D. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011;13:230–254.
- Marquardt G, Rinaldo P. Enhanced interpretation of newborn screening results without analyte cutoff values. *Genet Med* 2012;14:648–655.
- Norman R, Haas M, Wilcken B. International perspectives on the cost-effectiveness of tandem mass spectrometry for rare metabolic conditions. *Health Policy* 2009;89:252–260.
- Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab* 2011;104:S2–S9.
- Blau N, Burgard P. *Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin. Physicians' Guide to the Treatment and Follow-up of Metabolic Diseases*. Springer: Heidelberg; 2005:89–105.
- Scriver CR, Waters PJ. Monogenic traits are not simple: lessons from phenylketonuria. *Trends Genet* 1999;15:267–272.
- Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, et al.; Sapropterin Research Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007;370: 504–510.
- Güttler F, Guldberg P. Mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S150–S153.
- Zschocke J, Hoffmann GF. PAH gene mutation analysis in clinical practice—comments on mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2): S154–S155.
- Greeves LG, Patterson CC, Carson DJ, et al. Effect of genotype on changes in intelligence quotient after dietary relaxation in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia. *Arch Dis Child* 2000;82:216–221.
- Trefz FK, Scheible D, Götz H, Frauendienst-Egger G. Significance of genotype in tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:22–26.
- Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Fünders B, Zass R, Koch HG. No fine motor deficits in patients with untreated non-phenylketonuria hyperphenylalaninaemia. *Acta Paediatr* 1996;85:320–323.
- Costello PM, Beasley MG, Tillotson SL, Smith I. Intelligence in mild atypical phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1994;153:260–263.
- Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:443–448.
- Diamond A, Prevor M, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monographs Soc Res Child Dev* 1977;62(4):1–206.
- Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, et al. Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 2001;49:532–536.
- Singh RH, Rohr F, Frazier D, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*, e-pub ahead of print 2 January 2014.
- Ney DM, Gleason ST, vanCalcar SC, et al. Nutrition management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:1:32–39.
- Singh R, Acosta P, Burton B, et al. *Tracking Long-term Outcomes: Development of Care Data Elements (CDE) for Phenylketonuria*. 4th GMDI Education Conference: New Orleans, LA, 2012.
- Gregory CO, Yu C, Singh RH. Blood phenylalanine monitoring for dietary compliance among patients with phenylketonuria: comparison of methods. *Genet Med* 2007;9:761–765.
- Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, et al. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:202–208.
- Burton BK, Grange DK, Milanowski A, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inherit Metab Dis* 2007;30: 700–707.
- Ziesch B, Weigel J, Thiele A, et al. Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(6):983–992.
- Leuret O, Barth M, Kuster A, et al. Efficacy and safety of BH4 before the age of 4 years in patients with mild phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:975–981.
- Utz JR, Lorentz CP, Markowitz D, et al. START, a double blind, placebo-controlled pharmacogenetic test of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2012;105:193–197.

38. Gordon P, Thomas JA, Suter R, Jurecki E. Evolving patient selection and clinical benefit criteria for sapropterin dihydrochloride (Kuvan®) treatment of PKU patients. *Mol Genet Metab* 2012;105:672–676.
39. Cunningham A, Bausell H, Brown M, et al. Recommendations for the use of sapropterin in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2012;106:269–276.
40. Shintaku H, Ohwada M. Long-term follow-up of tetrahydrobiopterin therapy in patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Japan. *Brain Dev* 2012;35(5):406–410.
41. Trefz FK, Burton BK, Longo N, et al.; Sapropterin Study Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2009;154:700–707.
42. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006;29:732–738.
43. Longo N, Burton B, Harding C, et al. *A Phase 2, Open-Label, Dose-Finding and the Long Term Extension Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Tolerability of Multiple Subcutaneous Doses of rAvPAL-PEG in Patients With Phenylketonuria*. American College of Medical Genetics and Genomics 2012 Annual Meeting: Charlotte, NC, 2012.
44. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S59–S63.
45. Smith I, Beasley MG, Wolff OH, Ades AE. Behavior disturbance in 8-year-old children with early treated phenylketonuria. Report from the MRC/DHSS Phenylketonuria Register. *J Pediatr* 1988;112:403–408.
46. Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S89–S93.
47. Sullivan JE, Chang P. Review: emotional and behavioral functioning in phenylketonuria. *J Pediatr Psychol* 1999;24:281–299.
48. Waisbren SE, Levy HL. Agoraphobia in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:755–764.
49. Burton BK, Leviton L, Vespa H, et al. A diversified approach for PKU treatment: routine screening yields high incidence of psychiatric distress in phenylketonuria clinics. *Mol Genet Metab* 2013;108:8–12.
50. Simon E, Schwarz M, Roos J, et al. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:25.
51. Bosch AM, Tybout W, van Spronsen FJ, de Valk HW, Wijburg FA, Grootenhuys MA. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:29–34.
52. Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2011;104:S31–S39.
53. Rohr FJ, Doherty LB, Waisbren SE, et al. New England Maternal PKU Project: prospective study of untreated and treated pregnancies and their outcomes. *J Pediatr* 1987;110:391–398.
54. Brown AS, Fernhoff PM, Waisbren SE, et al. Barriers to successful dietary control among pregnant women with phenylketonuria. *Genet Med* 2002;4:84–89.
55. Ng TW, Rae A, Wright H, Gurry D, Wray J. Maternal phenylketonuria in Western Australia: pregnancy outcomes and developmental outcomes in offspring. *J Paediatr Child Health* 2003;39:358–363.
56. Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 2):1534–1536.
57. Tessier R, Nowak E, Assoun M, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalanine might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35:993–999.
58. Lee PJ, Ridout D, Walter JH, Cockburn F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978–97. *Arch Dis Child* 2005;90:143–146.
59. Koch R, Hanley W, Levy H, et al. Maternal phenylketonuria: an international study. *Mol Genet Metab* 2000;71:233–239.
60. Bradburn NC, Wappner RS, Lemons JA, Meyer BA, Roberts RS. Lactation and phenylketonuria. *Am J Perinatol* 1985;2:138–141.
61. Fox-Bacon C, McCamman S, Therou L, Moore W, Kipp DE. Maternal PKU and breastfeeding: case report of identical twin mothers. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:539–542.
62. Srinivasan BS, Evans EA, Flannick J, et al. A universal carrier test for the long tail of Mendelian disease. *Reprod Biomed Online* 2010;21:537–551.
63. Mallolas J, Milà M, Lambruschini N, Cambra FJ, Campistol J, Vilaseca MA. Biochemical phenotype and its relationship with genotype in hyperphenylalaninemia heterozygotes. *Mol Genet Metab* 1999;67:156–161.
64. Pietz J, Dunckelmann R, Rupp A, et al. Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1998;157:824–830.
65. Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S74–S79.
66. Koch R, Burton B, Hoganson G, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:333–346.
67. Waisbren SE, Schnell RR, Levy HL. Diet termination in children with phenylketonuria: a review of psychological assessments used to determine outcome. *J Inherit Metab Dis* 1980;3:149–153.
68. Azen C, Koch R, Friedman E, Wenz E, Fishler K. Summary of findings from the United States Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl 1:S29–S32.
69. Fishler K, Azen CG, Henderson R, Friedman EG, Koch R. Psychoeducational findings among children treated for phenylketonuria. *Am J Ment Defic* 1987;92:65–73.
70. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 2007;17:91–101.
71. Sternberg RJ, Grigorenko EL. Intelligence and culture: how culture shapes what intelligence means, and the implications for a science of well-being. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 2004;359:1427–1434.
72. Pennington BF, van Doorninck WJ, McCabe LL, McCabe ER. Neuropsychological deficits in early treated phenylketonuric children. *Am J Ment Defic* 1985;89:467–474.
73. Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, Rouse B, McCabe ER. Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Dev* 1990;61:1697–1713.
74. Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Fünders B, Zass R, Koch HG. Untreated non-phenylketonuric-hyperphenylalaninaemia: intellectual and neurological outcome. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl 1:S26–S28.
75. Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van Spronsen FJ, Licht R, Sergeant JA. The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:697–712.
76. Stermerdink BA, van der Meere JJ, van der Molen MW, et al. Information processing in patients with early and continuously-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1995;154:739–746.
77. Ris MD, Williams SE, Hunt MM, Berry HK, Leslie N. Early-treated phenylketonuria: adult neuropsychologic outcome. *J Pediatr* 1994;124:388–392.
78. Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S22–S32.
79. Sharman R, Sullivan K, Young R, McGill J. Biochemical markers associated with executive function in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria. *Clin Genet* 2009;75:169–174.
80. Brumm VL, Grant ML. The role of intelligence in phenylketonuria: a review of research and management. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S18–S21.
81. Gassió R, Fusté E, López-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol* 2005;33:267–271.
82. Antshel KM, Waisbren SE. Timing is everything: executive functions in children exposed to elevated levels of phenylalanine. *Neuropsychology* 2003;17:458–468.
83. Channon S, German E, Cassina C, Lee P. Executive functioning, memory, and learning in phenylketonuria. *Neuropsychology* 2004;18:613–620.
84. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1990;65:472–478.
85. DeRoche K, Welsh M. Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: intelligence and executive function. *Dev Neuropsychol* 2008;33:474–504.
86. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 2007;92:63–70.
87. Antshel KM, Waisbren SE. Developmental timing of exposure to elevated levels of phenylalanine is associated with ADHD symptom expression. *J Abnorm Child Psychol* 2003;31:565–574.
88. Arnold GL, Vladutiu CJ, Orlowski CC, Blakely EM, DeLuca J. Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:137–143.
89. Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities—a review. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S64–S67.

90. Kazak AE, Reber M, Snitzer L. Childhood chronic disease and family functioning: a study of phenylketonuria. *Pediatrics* 1988;81:224–230.
91. Waisbren S, White DA. Screening for cognitive and social-emotional problems in individuals with PKU: tools for use in the metabolic clinic. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S96–S99.
92. DeNavas-Walt C, Proctor BD, Smith JC. U.S. Census Bureau, Current Population Reports, P60-239. *Income, Poverty, and Health Insurance Coverage in the United States: 2010*. U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2011.
93. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, Transitions Clinical Report Authoring Group, Cooley WC, Sagerman PJ. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics* 2011;128:182–200.
94. Crowley R, Wolfe I, Lock K, McKee M. Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review. *Arch Dis Child* 2011;96:548–553.
95. Harden PN, Walsh G, Bandler N, et al. Bridging the gap: an integrated paediatric to adult clinical service for young adults with kidney failure. *BMJ* 2012;344:e3718.
96. Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat* 2007;28:831–845.
97. Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (Bayley-III)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2005.
98. Wechsler D. *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Third Edition (WPPSI-III)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2002.
99. Wechsler D. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence – 2nd edition (WASI-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2011.
100. Gioia GA, Peter K, Guy S, Kenworthy L. *Behavior Rating Inventory of Executive Functioning (BRIEF)*. PAR: Lutz, FL; 2000.
101. Kamphaus RW. *The Behavioral Assessment System for Children - Second edition*. American Guidance Service: Circle Pines, MN; 2005.
102. Beck AT, Steer RA, Brown G. *Beck Depression Inventory - 2nd edition (BDI-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 1996.
103. Beck A. *Beck Anxiety Inventory (BAI)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 1993.
104. Harrison P, Oakland T. *Adaptive Behavior Assessment System-Second Edition (ABAS-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2003.

Çevrimiçi Takviye Materyal

YÖNTEMLER VE SÜREÇ

Bu kılavuz için kanıt derlemesi, daha önceki, ayrıntılı iki derleme sürecine dayanmaktadır. Bunların birincisi 2000 yılında yapılan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) konsensüs konferansıdır.¹ Bu konferans için Ocak 1980 ile Temmuz 2000 arasındaki literatürü kapsayan stratejik bir MEDLINE literatür araması yapılmıştır. Toplam 3394 referans gözden geçirilmiş ve beş kilit soru incelenmiştir (Tablo 1). İkinci derleme, Sağlık Araştırmaları ve Kalitesi Ajansı (AHRQ) için daha yakın zamanlı (3/2012) bir NIH konferansına ön hazırlık olarak yapılmıştır.⁸ AHRQ derlemesi için MEDLINE, PsycINFO, Embase Drugs and Pharmacology ve Kümülatif Hemşirelik ve İlgili Sağlık Literatürü İndeks (CINAHL), Ulusal Zirai Kütüphane (AGRICOLA) ve dahil edilen çalışmaların referans listeleri dahil olmak üzere veri kaynaklarıyla tam bir literatür araması yapılmıştır. “Gri literatür” de dikkate alınmıştır. Ağustos 2011 öncesinde İngilizce yayımlanmış çalışmalar dikkate alınmış ama 10'dan az kişiyle yapılanlar, bireysel olgu bildirimleri ve PAH eksikliği tedavisi veya PHE seviyeleri ve bilişsel ölçütlerle (zeka katsayısı [IQ] veya yürütücü işlevin temel alanları) ilgili olmayanlar hariç bırakılmıştır. AHRQ tarafından ele alınan kilit sorular, Ek Tablo 1'de verilen NIH derlemesi ile karşılaştırılmıştır.

Literatür derlemesini tamamlamak amacıyla en son AHRQ derlemesi ile çalışma grubu toplantısı tarihi (9/2012) arasındaki süre içinde MEDLINE'da çıkan yayınlarda PKU veya fenilketonüriye herhangi bir atıfta bulunma açısından arama yapılmıştır. Seksen ek atıf bulunmuş ve çalışma grubu tarafından şahsen gözden geçirilmiştir.

Kılavuz çalışma grubunun üyeleri kendi kendilerini aday göstermişler ve

Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Derneği (ACMG) idari ofisinde bütün çıkar atışması bilgilerini doldurmuşlardır. Çalışma grubu, kılavuzun ana hatlarını hazırlamak, kanıt düzeylerini ve başlangıç önerileri tartışmak maksadıyla telekonferans yöntemiyle (haftalık) alışmıştır. Nihai kılavuzu oluşturmak üzere çalışma grubu üyeleri hem önceki kanıt derleme belgelerini hem de AHRQ derlemesi izlemerek özeti çıkarılan daha yakın zamanlı literatürü gözden geçirmek üzere şahsen toplanmışlardır. Önerileri kağıda dökmek için kılavuzun her bileşeni, ayrı olarak tartışılmış ve bu kılavuzla ilgili konsensüs önerileri, çalışma grubunun %75'inin üzerinde mutabakatı temelinde oluşturulmuştur.

Kanıt düzeyi ve öneriler Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>) adındaki klinik tedavi ve çalışmalarla ilgili tıbbi literatürü değerlendirmek ve o literatür temelinde tedavi önerilerini derecelendirmek için kanıt tabanlı bir protokole göre tahsis edilmiştir. Bu süreç randomize, plasebo kontrollü alışmalar (RKÇ) yapmak için yeterli bir hasta popülasyonunun bulunduğu, nispeten sık görülen hastalıklar hakkındaki büyük çalışmaları incelemekte faydalıdır. Doğuştan metabolizma bozuklukları (PAH eksikliği dahil) gibi nadir ve çok nadir bozuklukları ele alırken hastaların azlığı ve RKÇ ile ilgili etik zorluklar nedeniyle SIGN metodolojisi faydalı değildir.⁹ Sapropterin kullanımı (kanıt düzeyinin 1 olduğu ve bir öneri SIGN derecesi olarak A'nın verilebildiği) dışında mevcut kanıtlar esasen düzey 3 veya 4'tür ve tüm öneriler derece C veya D'dir. Böyle bir asimetric derecelendirme sisteminin bizim amaçlarımız açısından sınırlı faydası nedeniyle bu dereceler belgenin kalan kısmında artık vurgulanmayacaktır.

Ek Tablo 1. Literatür Derlemeleri için Kilit Soruların Karşılaştırılması

NIH Konsensüs 2000 Konferansı¹	AHRQ Derlemesi 2012⁸
<p>1a. PAH eksikliği ve diğer hiperfenilalaninemi tiplerinin insidans ve prevalansı nedir?</p> <p>1b. Genetik ve klinik çeşitlilik hakkında neler bilinmektedir?</p>	<p>Giriş</p>
<p>2a. Tanı için hangi yenidoğan tarama stratejileri mevcuttur?</p> <p>2b. Bu stratejilerin etkinliği nedir?</p> <p>2c. Tarama ve tedavi ile hangi maliyet tasarrufları sağlanır?</p>	<p>1a. Herhangi bir spesifik PHE seviyesinin PAH eksikliği olan bireylerde bilişsel bozukluğu en aza indirmek veya önlemek açısından optimum olduğu konusunda ne gibi kanıtlar vardır?</p> <p>1b. Farklı yaş gruplarında bilişsel bozukluğu en aza indirmek veya önlemek açısından farklı hedef PHE düzeylerinin uygun olduğu konusunda ne gibi kanıtlar vardır?</p>
<p>3a. PAH eksikliğinin istenmeyen sonuçlarını önlemek için hangi tedavi rejimleri kullanılır?</p> <p>3b. Bu tedavilerin etkinliği ve genel yönetim stratejileri hakkında neler bilinmektedir?</p> <p>3c. Aşağıdakiler gibi değişkenlerin etkinlik üzerindeki etkisi konusunda neler bilinmektedir?</p> <ul style="list-style-type: none">• tıbbi beslenme tedavisi başlatma zamanı;• çeşitli yaşlarda PHE düzeyleri;• diyetle uyumu artırma yöntemleri;• diyet takibi süresi ve• hamile kalabilecek kadınlar ve diğer yetişkinler için diyet rejimleri.	<p>2. Aşağıdaki sonuçlar için diyet girişiyle beraber sapropterin takviyesine karşılık tek başına diyet girişiminin karşılaştırmalı etkinliği nedir?</p> <ul style="list-style-type: none">• Bilişsel ölçütler (yürütücü işlev dahil)?• Yaşam kalitesi?• Beslenme durumu? <p>3. PKU'lu hamile kadınlarda diyet girişiyle beraber BH₄ karşısında tek başına diyet girişiminin bebeklerde nörolojik bozukluk, mikrosefali ve kardiyak defektlerin önlenmesi dahil sonuçları etkilemek açısından karşılaştırmalı etkinliği nedir?</p>
<p>Bu bilgiler temelinde:</p> <p>4a. Optimum yenidoğan tarama ve tanısı için önerilen stratejiler nelerdir?</p> <p>4b. PAH eksikliğinin yaşam boyu yönetimi ve tedavisi için önerilen stratejiler nelerdir?</p>	<p>4a. Aşağıdaki sonuçlar için diyet girişiyle beraber LNAA karşısında tek başına diyet girişiminin karşılaştırmalı etkinliği nedir?</p> <ul style="list-style-type: none">• Bilişsel ölçütler (yürütücü işlev dahil)?• Yaşam kalitesi?• Beslenme durumu? <p>4b. Aşağıdaki PAH eksikliği alt gruplarında karşılaştırmalı etkinlik nasıl farklılık gösterir?</p>

	<ul style="list-style-type: none">• Bebekler• 2 - 12 yaş çocuklar• 13 - 21 yaş ergenler• 21 yaşından büyük yetişkinler
	<p>5. Bebeklerde aşağıdaki sonuçlar bakımından PAH eksikliği olan hamile kadınlarda tek başına diyet girişimine karşılık LNAA ile birlikte diyet girişiminin karşılaştırmalı etkinliği nedir?</p> <ul style="list-style-type: none">• nörolojik bozukluğun• mikrosefalinin• kardiyak defektlerin önlenmesi
	<p>6. PAH eksikliği olan bireylerde BH₄ veya LNAA'lar kullanılmasıyla ilişkili istenmeyen olaylar dahil zararlar nelerdir?</p>
	<p>7. Hasta alt gruplarında sonuçları etkilemek için diyet girişimine sapropterin veya LNAA eklemenin etkinliği konusunda kanıtlar nelerdir?</p>