



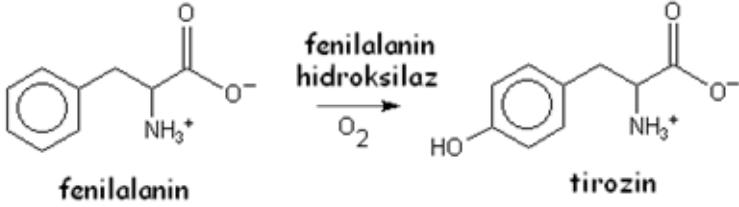
FENİLALANİN (KANTİTATİF)

Kısaltma: Phe

Kullanım amacı: Fenilketonüri tarama testinde elde edilen şüpheli veya pozitif sonuçların kontrolü, fenilketonüri hastalarının tedaviye uyumlarının değerlendirilmesi ve tedaviye alınan cevabın yeterliliğinin izlenmesi amacıyla kullanılır

Genel bilgiler:

- Fenilalanin insanlar için esansiyel bir amino asittir. Molekül ağırlığı 165,19 gram, kimyasal formülü $HO_2CCH(NH_2)CH_2C_6H_5$ 'dir. Fenilalanin hidroksilaz enzimi tarafından tirozine dönüştürülür. Tirozin, katekolaminlerin ve melanin'in prekürsürüdür. Fenilalanin hidroksilaz eksikliği kanda ve dokularda fenilalanin konsantrasyonunun artmasına neden olur. Biriken fenilalanin alternatif mekanizmalarla fenilpirüvik asit, fenilasetik asit ve fenillaktik aside dönüşür. Genel olarak "Fenilketon" adı verilen bu maddeler idrarla atıldığından, fenilalanin hidroksilaz enzimi eksikliği sonucunda ortaya çıkan hastalık tablosuna **fenilketonüri** denir. Fenilketonlar, idrardan yapılan organik asit analizi ile tespit edilebilir ve yeterli konsantrasyona ulaştıklarında ferrik klorid testi sonucunu pozitif hale getirirler. Fenilalanin büyük, nötral bir amino asittir. Bu özelliğe sahip olan amino asitler, kan-beyin bariyerini *büyük nötral amino asit transpoter*'i adı verilen özel bir sistem tarafından taşınarak geçerler. Fenilalanin'in kan konsantrasyonunun yüksek seviyeye çıkması, bu taşıyıcının fenilalanin ile satüre olmasına ve aynı özelliğe sahip olan diğer amino asitlerin beyin dokusuna yeterince taşınamamasına sebep olur. Sonuçta, protein ve nörotransmitter üretimi için gereken amino asitlerin beyin dokusuna yeterince ulaşması mümkün olmaz. Bir yandan diğer amino asitlerin beyin dokusuna ulaşamaması, diğer yandan da fenilalaninin beyin dokusunda fazla miktarda birikmesi, beyin gelişiminde aksamaya ve mental geriliğe yol açar. Aynı zamanda hiperfenilalanineminin, doğrudan doğruya tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilaz enzimlerinin aktivitesini inhibe etmesi, nörotransmitter olarak fonksiyon gören dopamin ve serotonin sentezinin daha da azalmasına yol açıp, tablonun ağırlaşmasına katkıda bulunur.



- **Fenilketonüri**, otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Fenilalanin hidroksilaz eksikliği olan bebekler, doğduklarında herhangi bir belirti vermez. Hastalığın kökten bir tedavisi bulunmamasıyla birlikte, durumun erkenden belirlenerek fenilalaninden fakir bir diyet uygulanması koşuluyla bu bebeklerin hastalığın sebep olabileceği zararlardan korunması mümkündür. Uygun şekilde tedavi edilmemeleri durumunda ise beyin gelişiminin aksamasına bağlı olarak, ağır ve ilerleyici mental gerilik meydana gelmesi kaçınılmaz olur. Bu çocuklar sıklıkla havale geçirir. Melanin yetersizliğine bağlı olarak genellikle açık tenli veya sarışındırlar. Göz renkleri mavi olabilir. Sıklıkla ekzematöz cilt döküntüleri ve idrarlarında küf kokusuna benzer bir koku bulunur. Bu belirtilerin şiddeti, plazma fenilalanin ve metabolitlerinin konsantrasyonu ile korelasyon gösterir.
- Hastalık ilk kez 1934 yılında Norveçli hekim Ivar Asbjørn Følling tarafından tanımlanmış, hastalığın tanınması amacıyla kullanılan bakteriyel inhibisyon testi ise 1962 yılında Amerikalı hekim ve bakteriyolog olan Robert Guthrie tarafından geliştirilmiştir. Bu tarihten itibaren başlatılan, yeni doğan bebeklere tarama testi uygulaması sayesinde, hastaların erkenden belirlenmesi ve fenilalaninden fakir bir diyet uygulanarak, yol açabileceği sağlık sorunlarının önüne geçilmesi mümkün hale gelmiştir.
- Klasik fenilketonüri tablosu gelişen bebeklerde fenilalanin hidroksilaz aktivitesi normal aktivitenin %1'inden daha düşüktür. Klasik fenilketonüri hastalığı dışında fenilalanin hidroksilaz aktivitesi normalin %1-3'ü seviyesinde olan **hafif fenilketonüri** ve normalin %3-10 arasında olan **persistan hiperfenilalaninemi** tabloları da mevcuttur. Bu son iki durum **inkomplet fenilalanin hidroksilaz eksikliği** olarak adlandırılır. Fenilalanin hidroksilaz enziminin kofaktörü olan tetrahidrobiopterin eksikliği, fenilalanin konsantrasyonunda yükselmeye sebep olmakla birlikte, tedavisi tamamen farklı bir hastalık olduğundan, fenilketonüri teşhisi kesin olarak konulmadan önce bu olasılığın da akla getirilmesinde yarar olacaktır.



- **Tetrahidrobiopterin** metabolizmasında bozukluğa neden olan ve otozomal resesif geçiş gösteren 4 hastalık vardır. Bu hastalıkların, hiperfenilalaninemi tablolarının %2 kadarından sorumlu olabildiği bildirilmektedir. Tetrahidrobiopterin eksikliği ağır derecede nörotransmitter eksikliği ile karakterizedir. Bu bebeklerde “infantil parkinsonizm” denilen bir tablo ve mental gerilik meydana gelir. Tedavisi klasik fenilketonüri tedavisinden tamamen farklıdır.
- **Fenilalanin**'in aksine esansiyel bir amino asit olmayan tirozin, besinlerden elde edildiği gibi, fenilalanin hidroksilaz enziminin katalizlediği reaksiyonla fenilalaninden de üretilir. Gerek fenilalanin hidroksilaz enzim yetersizliğinden kaynaklanan primer fenilketonüri ve gerekse bu enzimin kofaktörü olan tetrahidrobiopterin yetersizliğinden kaynaklanan sekonder fenilketonüri durumlarında kan tirozin konsantrasyonunda düşme meydana gelir. Buna karşılık yenidoğan döneminde görülebilen geçici veya persistan tirozinemiler, fenilalanin konsantrasyonunda yükselmeye yol açarak fenilketonüri taraması testinin yalancı pozitif sonuç vermesine sebep olabilir. Bu nedenle kantitatif fenilalanin yüksekliği durumunda, neticenin doğru olarak yorumlanabilmesi için, eşzamanlı olarak ölçülen tirozin konsantrasyonunun da dikkate alınması gerekir.
- **Tirozinemilerin** persistan ve geçici formları vardır. Fumarilasetoasetaz enzim defekti sonucunda meydana gelen Tip I tirozinemide, tirozin ve metionin konsantrasyonlarında çok belirgin artış olurken, serum fenilalanin konsantrasyonu da fenilketonüri olasılığını düşündürecek kadar yüksek bulunur. Tirozin aminotransferaz enzim defekti sebebiyle oluşan Tip II tirozinemi daha seyrek görülen bir defektir. Özellikle prematüre bebeklerde ve düşük doğum tartılı bebeklerde tirozin oksitleyici sistemin tam olgunlaşmamış olmasından kaynaklanan geçici tirozinemiler, serum fenilalanin konsantrasyonunda geçici yüksekliğine sebep olur. Bu nedenle fenilalanin yüksekliğinin tirozinemi ile ilişkili olup olmadığının belirlenmesi için fenilalanin/tirozin oranının kontrol edilmesinde yarar vardır. Oranın 3'ten büyük bulunması, fenilalanin konsantrasyonu yüksekliğinin tirozin metabolizmasındaki bir defekt veya aksaklıkla ilgili olmadığını düşündürür.
- Ağır yanıklarda, sepsislerde ağır karaciğer hastalıklarında da plazma fenilalanin konsantrasyonu yüksek bulunur.
- Teşhis konur konmaz başlanılan, fenilketonüri tedavisinin hedefi vücuttaki fenilalanin miktarının azaltılmasıdır. Bu amaçla fenilalaninden fakir bir diyet uygulanır. Plazma fenilalanin konsantrasyonu 6 mg/dL üzerinde



olan hastalarda tedaviye başlanması önerilir. Tedavinin hedefi fenilalanin konsantrasyonunun en azından yaşamın ilk 12 yılı içinde 2-6 mg/dL arasında olmasını sağlamaktır. Fenilalanin konsantrasyonu 6 mg/dL altındaki fenilketonüri hastalarına diyet kısıtlaması gerekmez. Fenilketonüri hastası olan hamilelerin de hamilelik boyunca kan fenilalanin konsantrasyonlarını 2-6 mg/dL arasında tutmaları tavsiye edilir.

- **Numune:** Serum (kırmızı veya sarı kapaklı tüp) veya heparinli plazma (yeşil kapaklı tüp). Minimum 500 µL numune gönderilmelidir. Numune açlıkta alınmalıdır. Bebeklerin 4 saat veya daha uzun süre aç tutulmaları gereklidir.

Çalışma Yöntemi: HPLC

Referans Aralığı:

Yaş	Konsantrasyon (mg/dL)
0-1 ay	0.51 – 1.24
1-12 ay	0.51 – 1.24
1-20 yaş	0.43 – 1.50
>20 yaş	0.58 – 1.40