

# 0-1 Yaşta Farklı Şekillerde Beslenen Fenilketonüri'li Bebeklerin Büyüme Durumları

Aliye ÖZENOĞLU (\*)

## ÖZET

**Amaç:** Yaşamlarının ilk yılı içinde üç farklı şekilde beslenen fenilketonüri'li bebeklerin diyetlerinde aldıkları enerji, protein ve fenilalanin miktarlarına göre büyümelerinin farklı olup olmadığını araştırmaktır.

**Yöntem :** Çalışmaya 1994-97 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği'nde yenidoğan tarama testi ile tanısı konmuş ve diyet tedavisine başlanmış 24 kız, 33 erkek, toplam 57 fenilketonüri'li hasta alındı. Hastalar 0-1 yaşta beslenme şekillerine göre anne sütü, formül süt ve karışık beslenenler olmak üzere üç grupta incelendi. Diyetlerinde alacakları anne sütü ve/veya formül süt miktarı kan fenilalanin düzeylerine göre belirlendi. Anne sütü ve formül süt dışında, diyete fenilalanin içermeyen bir amino asit karışımı ile nişasta, maltodekstrin ve sıvı yağ ile hazırlanan, protein içermeyen bir enerji kaynağı ilave edildi. Kan fenilalanin düzeyi yükseldiğinde kullanılan sütün miktarı azaltılırken, enerji ve protein kaynaklarının miktarı gereksinmeyi karşılayacak şekilde artırıldı. Düşüğünde ise bunun tersi uygulandı. Hastaların büyüme durumları ayda bir kez poliklinik kontrollerinde yapılan ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümleri ile değerlendirildi. Kan fenilalanin düzeyleri ve büyüme durumlarına göre diyetlerinde alacakları enerji, protein ve fenilalanin miktarları hesaplanarak kaydedildi. Kan fenilalanin düzeyini istenilen sınırlar içinde tutmak ve bebeğin ayına uygun ek besinleri zamanında başlayabilmek için hastalara ait kayıtlar üçer aylık dönemlere ayrılarak incelenmiştir. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 5.0 for windows programında varyans analizi, t testi ve kruskal walls testleriyle yapılmıştır.

**Bulgular :** Her üç beslenme grubunda yer alan hastaların yaşamlarının ilk bir yılı içindeki besin tüketimleri protein için 2.0-2.5 g/kg/gün, enerji için 100-110 kcal/kg/gün, fenilalanin için 30-35 mg/kg/gün arasındadır. Beslenme şekillerine göre ağırlık ve boy ortalama değerleri yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ), fakat protein ve enerji tüketimlerinin ilk yaşta tüketilmesi önerilen referans değerlerin altında olduğu bulundu.

**Sonuç :** Tanı konmadan önce uygulanmakta olan ve tanıdan sonra da aynı sütün kullanılmasıyla sürdürülen üç farklı beslenme şeklindeki fenilketonüri'li bebeklerin 0-1 yaşta büyüme durumları birbirinden farklı değildir. Bu değerler Türk çocukları için geliştirilen büyüme standartları ile de uygunluk göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Fenilketonüri, beslenme, büyüme

## SUMMARY

### The Differences Between Growth and Nutrition of Patients having Phenylketonuria in their first year of life

**Objective :** To investigate if there is any differences between growth and nutrition of patients having phenylketonuria (PKU) in their first year of life.

**Methods :** Fifty seven infants (24 females and 33 males) with PKU who were diagnosed at the University of Istanbul, Children's Hospital between 1994-97 years were taken into the study. Patients were grouped into three according to their nutrition as breast feed (BF), formula feed (FF) or both in relation to their primary source of phenylalanine (phe). Volume of breast and/or formula milk ingested by infants was adjusted according to blood phe concentrations. A phenylalanine-free amino acid mixture and a protein-free energy mixture were added to diet. Growth of the patients were controlled once a month as body weight, height and head circumference. Energy, protein and phe contents of the diet were calculated according to patient's growth and blood phe levels. Because we aimed to maintain blood phe between desired levels, and to add new foods to babies diet at the right month, it became necessary to make dietary changes throughout the therapy while babies were growing. Therefore, the records of patients on their nutrition and growth were evaluated as 3 month's periods. All results were statistically analysed by varians analyses, student t and kruskal walls tests on SPSS 5.0 for windows program.

**Results :** Protein, energy and phe intakes of infants were between 2.0-2.5 g/kg/day, 100-110 kcal/kg/day and 30-35 mg/kg/day respectively. There was no significant differences in growth between groups with respect to their nutrition, but protein and energy intakes were below the standards recommended for phenylketonuric infants.

**Conclusion :** Growth of infants with PKU having 3 different types of nutrition were not different. Findings on growth of PKU patients were similar with the standards of growth developed for Turkish children. It was concluded that following up the patients regularly and parent education programmes played important roles for this results.

**Key words:** Phenylketonuria, nutrition, growth

Fenilketonüri (PKU), fenilalanini (Phe) tirozine (Tyr) metabolize etme yeteneğinin bozulmasıyla karakterize, fenilalanin metabolizmasının kalıtsal bir bozukluğudur. Bu bozukluk nedeniyle fenilalanin ve metabolitleri kandaki ve bazı dokularda birikir ve tirozin eksikliği gelişir. Bu metabolik değişiklikler mental gerilik, konvülsiyon ve hiperaktivite ile sonuçlanır. Tedavisi, diyetle alınan fenilalanini, normale yakın bir plazma fenilalanin konsantrasyonu sağlayacak miktara kısıtlamayı gerektirir (1,2). Normal plazma tirozin konsantrasyonunu korumak için diyetle tirozin desteği yapılmalıdır. Bunun için tirozin desteği yapılmış, Phe içermeyen, vitamin ve mineraller yönünden desteklenmiş bir amino asit karışımı olan elementel bir medikal besinin kullanımına ihtiyaç vardır. Tedavinin, minimum gecikme ile yaşamın 20. gününe kadar başlatılması ve sonrasında düzenli aralıklarla büyümenin izlenmesi önemlidir (1-3). Tedavisine geç başlanan veya düzenli tedavi uygulanmayanlarda büyüme ve gelişme gerilikleri bildirilmiştir (4-15).

Bu çalışmada amacımız, yaşamının ilk bir yılı içinde üç farklı şekilde beslenen PKU'lu bebeklerin diyetlerinde aldıkları enerji, protein ve Phe miktarları ile büyümelerinin farklı olup olmadığını araştırmaktır.

## MATERYAL ve METOD

Çalışma, 1994-1997 yılları arasında, İÜ İTF Çocuk Kliniği Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nde yenidoğan döneminde tarama testi ile tanısı konmuş, zamanında ve normal ağırlıkta doğan 24 kız, 33 erkek, toplam 57 PKU'lu hasta üzerinde yürütülmüştür. Normal protein alırken (2-3 g/kg/gün), düşük plazma tyr varlığında, kan Phe konsantrasyonu 10 mg/dl (600 micmol/l)'yi geçen hastalar ile kan Phe konsantrasyonu birkaç günden daha fazla 6-10 mg/dl (400-600 micmol/L) arasında kalıcılık gösterenler tedaviye alınmıştır (1,3,16). Hastalarda bioprotein metabolizması bozukluğunun olup olmadığı BH4 testi ile dışlanmıştır (3,17).

PKU tedavisi, Phe içermeyen ve ilk yaşta 100-120 mg/kg/gün tyr ile 2 yaşın altındaki çocuklarda 3 g/kg/gün total amino asit alımını sağlamaya yeterli, nutrisyonel olarak tam bir diyetin uygulanmasını gerektirir (3,18). Yeterli büyüme ve gelişme için gereken Phe sağlayabilmek amacıyla hastalar anne sütü (AS), veya inek sütüne dayalı, Phe içeriği bilinen bir bebek formülası almışlardır. Anne sütü ile beslenmekte olan bebekler kesin tanı koyulduktan sonra da AS ile beslenmeye devam etmişlerdir. Gerek AS, gerekse formül süt (FS) ile beslenen PKU'lu bebeklerin diyetine Phe içermeyen bir amino asit karışımı ilave edilmiştir. Kullanılan amino asit karışımlarından ikisi (PKU 1 Mix ve Phenylidon Formülü) 3 g/kg/gün proteine karşılık 120-130 kcal/kg/gün enerji sağlayabilecek bileşimde karbonhidrat ve yağ içermekte iken; bir tanesi (PKU 1) enerji kaynağı olarak karbonhidrat ve yağ içermemektedir. Bu nedenle, PKU 1 kullanılan hastalarda enerji gereksinmesi gerek-

tiği yerde sıvı yağ, nişasta ve maltodekstrin ile hazırlanan karışımla (nişasta peltesi) karşılanmıştır. Protein içermeyen bu karışımın enerji içeriği 75 kcal/100 ml olup, enerjinin % 35-40'ı yağdan gelmektedir.

Kan Phe konsantrasyonunun günde 300-600 micmol/L hızında düşme eğilimi gösterdiği bilinmektedir (3). Bu nedenle, tanıda plazma Phe konsantrasyonu 15 mg/dl (900 micmol/L)'yi aşıyorsa kısa bir süre için (48-72 saat), kan Phe konsantrasyonunda 10 mg/dl (600 micmol/L)'nin altına hızlı bir düşüşü sağlamak amacıyla doğal sütler (AS veya FS) kesilmiştir. Bu arada bireysel gereksinimleri saptayabilmek ve Phe eksikliğinden sakınmak için kan Phe konsantrasyonları günlük izlenmiştir. Bu dönemde laktasyonun devamını sağlamak için AS sağılarak gerektiğinde kullanılmak üzere saklanmıştır. Kan Phe konsantrasyonu 10 mg/dl civarına azaldığında bebeğin diyetine doğal süt ilave edilmiştir. Doğal sütün miktarı, adaptasyon döneminde günlük kan Phe düzeyi ölçümleri ile, kan Phe düzeyini tedavi sınırları olan 2-6 mg/dl (120-360 micmol/L) arasında tutabilecek şekilde hesaplanmıştır.

Hastaların büyüme durumları, ilk yaşta ayda bir kez poliklinik kontrollerinde yapılan ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümleri ile değerlendirilmiştir. Hastaların ağırlık ve boy ortalama değerleri Türk çocukları için geliştirilen büyüme standartları ile karşılaştırılmıştır (19). PKU'lu bebeklerin gelişimleri Denver Testi ile izlenmiş, ancak bebeklerin gelişimsel durumları bu çalışma kapsamına alınmamıştır. Poliklinik kontrollerinde hastanın büyüme durumu, kan Phe düzeyi ve bebeğin annesinden alınan beslenme anamnezi dikkate alınarak diyetin enerji, protein ve Phe miktarları hesaplanmıştır. Diyet tedavisinin ayrıntıları ailelere hem bireysel olarak, hem de aile eğitim toplantılarında anlatılmıştır. Aileler ve tedavi ekibi arasında sıkı işbirliği olanağı sağlanmıştır. Dört-altı ay arasında hastaların diyetinde AS veya FS'e ilaveten küçük miktarlarda ek besinlere başlanmıştır. AS verimi yeterli olmayanlarda gerektiği yerde diyetle FS ilave edilmiştir. Altı aydan itibaren bütün bebekler bir yaşına kadar AS+ek besin, FS+ek besin veya AS+FS+ek besin şeklinde beslenmelerini sürdürmüşlerdir. Kan Phe düzeyini tedavi sınırları içinde tutmak, bebek büyüme hızını ayına uygun ek besinlerin zamanında başlayabilmek ve böylece optimal büyümeyi sağlayabilmek için, bebeğin beslenmesinde zaman içinde değişiklik yapmak gereği doğmuştur. AS ile beslenmekte olan bazı hastalarda, AS ile sağlanan fenilalaninin gereksinmeyi karşılayamaması diyetle FS ilavesini gerekli kılmıştır. Bu durumda, başlangıçta sadece AS ile beslenmekte olan bir bebeğin, daha sonra sadece FS veya AS+FS ile birlikte ayına uygun olarak diyetle ilave edilen ek besinlerle beslenmesi sürdürülmüştür. Hastaların beslenmelerindeki zorunlu değişiklikler nedeniyle zaman içinde grupları değiştiğinden, ilk yaştaki beslenme ve büyümeleri üçer aylık dönemlere ayrılarak incelenmiştir. Yaşamın ilk bir yılı sonunda AS kesilmiştir. Bu bebeklerin beslenme ve büyümelerine ilişkin kayıtlar daha sonra retrospektif olarak incelenerek, üçer aylık periyodlar halinde diyetle bir günde aldıkları ortalama enerji, protein ve fenilalanin miktarları ile, boy ve ağırlık ortalamaları hesaplanmıştır. Beslenme şekillerine göre anne sütü, formül süt veya karışık beslenenler olmak üzere üç gruba ayrılarak incelenen bebeklerin büyümelerinin farklı olup olmadığı istatistiksel olarak SPSS 5.0 for windows programında varyans analizi, t testi ve kruskal wals testleriyle değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan 0-1 yaş arasındaki PKU'lu bebeklerin % 42.1'i kız, % 57.9'u erkektir.

PKU'lu bebeklerin üçer aylık periyodlar halinde beslenme şekillerine göre dağılımları Tablo 1'dedir. İlk 3 ayda sadece anne sütü (AS) ile beslenenler 39 kişidir (% 68.4). 4-6 ay arasında diyet ek besinlerin girilmesiyle bu dönemde ek besinlerle birlikte AS alanların oranı % 50.9 olmuştur. Ek besinler ile birlikte AS almaya devam edenler 7-9 ayda % 49.0, 10-12 ayda % 45.5'e azalmıştır. İlk 3 ayda AS ile beslenen 39 bebekten 10'unda, 4-6 aylık dönemde ya AS yetersizliğinden beraberinde FS'e de başlanmış, ya da AS'nün tamamen kesilmesi nedeniyle süt kaynağı olarak sadece FS alan gruba geçmiştir. Diğer üçer aylık dönemlerde de AS'nün yetersizliği veya kesilmesi durumuna göre hastaların bir gruptan diğerine geçmesi gerekmiştir. İlk bir yaşta belirli bir aydan sonra düzenli kontrole gelmeyen hastalarda, sadece takiplerinin yeterli olduğu döneme ait veriler dikkate alınmıştır. Bu durum, her üç aylık dönemde bazen vaka sayılarında değişikliğe neden olmuştur.

Beslenme şekillerine göre üçer aylık dönemlerde alınan günlük ortalama enerji, protein ve fenilalanin miktarları Tablo 2'dedir. AS+FS ile beslenen bebeklerde diyetin enerjisi ve protein miktarı AS ile beslenen bebeklere göre anlamlı derecede daha yüksek görünmektedir (sırasıyla  $p < 0.001$  ve  $p < 0.05$ ). Ancak, bebeklerin anne sütünü emerek almaları sağlandığı ve bu nedenle hesaplanamadığı için tabloda verilen miktarların AS dışındaki kaynaklardan alınan enerji ve protein miktarlarını gösterdiği unutulmamalıdır.

**Tablo 1. PKU'lu bebeklerin beslenme şekillerine göre dağılımları.**

A) 0-3 ay Beslenme			B) 4-6 ay Beslenme		
Sayı (n)	%		Sayı (n)	%	
AS	39	68.4	AS+EB	29	50.9
FS	5	8.8	FS+EB	9	15.8
AS+FS	13	22.8	AS+FS+EB	19	33.3
C) 7-9 ay Beslenme			D) 10-12 ay Beslenme		
Sayı (n)	%		Sayı (n)	%	
AS+EB	24	49.0	AS+EB	20	45.5
FS+EB	16	32.7	FS+EB	19	43.2
AS+FS+EB	9	18.4	AS+FS+EB	5	11.4

AS: Anne sütü, FS: Formül süt, EB: Ek besin

**Tablo 2. Diyetin sağladığı günlük ortalama enerji, protein ve fenilalanin miktarları.**

0-3 ay Beslenme Şekli	Enerji (kcal/kg/gün)	Protein (g/kg/gün)	Fenilalanin (mg/gün)
AS♣	52.69±15.00	1.85±0.36	-
FS	110.20±20.98	2.46±0.15	220.0±81.78
AS+FS♣	86.54±28.61	2.12±0.34	130.0±86.77
p	0.001***	0.026*	
4-6 ay Beslenme Şekli	Enerji (kcal/kg/gün)	Protein (g/kg/gün)	Fenilalanin (mg/gün)
AS+EB♣	65.97±11.72	1.97±0.31	94.76±36.11
FS+EB	112.22±12.77	2.30±0.24	280.44±80.61
AS+FS+EB♣	73.37±18.03	2.06±0.41	156.32±78.58
p	0.0001***	0.0448*	0.0001***
7-9 ay Beslenme Şekli	Enerji (kcal/kg/gün)	Protein (g/kg/gün)	Fenilalanin (mg/gün)
AS+EB♣	75.83±14.12	2.05±0.27	134.38±59.86
FS	99.38±14.59	2.28±0.30	258.69±71.68
AS+FS+EB♣	75.56±28.33	2.29±0.19	244.22±71.06
p	0.0003***	0.0168*	0.0001***
10-12 ay Beslenme Şekli	Enerji (kcal/kg/gün)	Protein (g/kg/gün)	Fenilalanin (mg/gün)
AS+EB♣	89.00±16.83	2.09±0.22	164.65±64.75
FS	103.24±12.49	2.28±0.24	290.63±80.39
AS+FS+EB♣	93.33±5.77	2.07±0.12	271.33±36.95
p	0.007**	0.016*	0.001***

♣AS dışındaki kaynaklardan alınan enerji, protein ve fenilalanin miktarlarını gösterir.

FS+EB ile beslenen bebeklerde diyetin enerjisi ve fenilalanini, AS+EB ve AS+FS+EB ile beslenen bebeklere göre; protein miktarı yalnız AS+EB ile beslenen bebeklere göre anlamlı derecede yüksektir. AS+FS+EB ile beslenen bebeklerin fenilalanin ortalama değerleri AS+EB ile beslenen bebeklere göre anlamlı derecede yüksektir.

FS+EB ile beslenen bebeklerde diyetin enerjisi, proteini ve fenilalanini, AS+EB ile beslenen bebeklere göre anlamlı derecede yüksektir. AS+FS+EB ile beslenen bebeklerin fenilalanin ortalama değerleri ise AS+EB ile beslenen bebeklere göre anlamlı derecede yüksektir. FS+EB ile beslenen bebeklerde diyetin enerji, protein ve fenilalanin miktarı AS+EB ile beslenen bebeklere göre anlamlı olarak yüksektir.

PKU'lu hastaların yaşlarına göre tüketmeleri önerilen

**Tablo 3. PKU hastaları için günlük alınması önerilen besin öğeleri miktarları.**

Yaş (ay)	Fenilalanin (mg/kg)	Protein (g/kg)	Enerji (kcal/kg)
0-<3	25-70	3.0-3.5	120 (95-145)
3-<6	20-45	3.0-3.5	129 (95-145)
6-<9	15-35	2.5-3.0	110 (80-135)
9-<12	10-35	2.5-3.0	105 (80-130)

**Tablo 4. Hastaların beslenme şekillerine göre tartı ve boy ortalama değerleri.**

A) 0-3 ay			B) 4-6 ay		
Beslenme	Tartı (kg)	Boy (cm)	Beslenme	Tartı (kg)	Boy (cm)
AS	4.44±0.48	55.54±1.72	AS+EB	6.80±0.69	64.24±2.57
FS	3.97±0.24	55.33±2.31	FS+EB	6.28±0.89	63.54±2.96
AS+FS	4.26±0.50	55.36±1.38	AS+FS+EB	6.39±0.72	62.90±2.83
p	0.214	0.738		0.146	0.361

  

C) 7-9 ay			D) 10-12 ay		
Beslenme	Tartı (kg)	Boy (cm)	Beslenme	Tartı (kg)	Boy (cm)
AS	8.34±1.09	69.69±3.25	AS+EB	9.64±1.33	73.94±3.28
FS	7.86±1.33	67.66±3.03	FS+EB	9.17±0.74	73.54±2.57
AS+FS	7.76±0.77	69.20±3.14	AS+FS+EB	9.75±1.06	72.50±0.71
p	0.228	0.127		0.249	0.733

enerji, protein ve fenilalanin miktarları Tablo 3'te, üçer aylık dönemler halinde beslenme şekillerine göre büyümeleri Tablo 4'de verilmiştir. AS ile beslenen bebeklerin tartı ve boy ortalamaları her dönemde FS ve karışık beslenenlerden daha fazla olmakla birlikte gruplar arasında tartı ve boy ortalama değerleri açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Hastalar tanıdaki başlangıç kan fenilalanin düzeylerine göre de <20 mg/dl ve ≥20 mg/dl olanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenmiş ve her iki grupta yer alan hastaların tükettikleri günlük ortalama fenilalanin miktarları, beslenme şekillerine göre Tablo 5'te görülmektedir. Başlangıç Phe düzeyi <20 mg/dl olanların tükettikleri günlük ortalama fenilalanin miktarı, ≥20 mg/dl olanlardan daha fazladır. Ancak, grupların olgu sayısı yeterli olmadığından, sadece 4-6 ayda karışık beslenenlerle, 7-9 ayda AS ile beslenenlerin tükettikleri Phe miktarı, başlangıç Phe <20 mg/dl olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

PKU'lu bebeklerin ailelerinin sosyo-ekonomik durumlarına göre dağılımları Tablo 6'da görüldüğü gibidir. Sosyo ekonomik düzeyin belirlenmesinde Neyzi ve Alp tarafından geliştirilen bir sınıflama sisteminden yararlanılmıştır (20). Hastaların çoğunluğu orta ve düşük

**Tablo 5. Başlangıç kan Phe düzeyi ve beslenme şekillerine göre günlük ortalama Phe tüketim miktarları**

0-3 ay			Başlangıç Phe ≥20 mg/dl:		
Beslenme	Sayı n	Fenilalanin mg/gün	Sayı n	Fenilalanin mg/gün	p
AS♣	9	-	24	-	-
FS	1	225.00	4	218.75±94.37	-
AS+FS♣	6	155.83±109.56	7	107.86±61.77	0.425

  

4-6 ay			Başlangıç Phe ≥20 mg/dl:		
Beslenme	Sayı n	Fenilalanin mg/gün	Sayı n	Fenilalanin mg/gün	p
AS+EB♣	6	113.33±30.28	21	93.71±35.80	0.175
FS+EB	3	307.00±55.43	6	267.17±92.37	0.430
AS+FS+EB♣	7	209.00±97.26	11	130.09±45.76	0.050*

  

7-9 ay			Başlangıç Phe ≥20 mg/dl:		
Beslenme	Sayı n	Fenilalanin mg/gün	Sayı n	Fenilalanin mg/gün	p
AS+EB♣	5	186.00±30.80	16	121.56±62.66	0.018*
FS+EB	5	278.00±87.08	11	249.91±66.35	0.846
AS+FS+EB♣	4	262.50±78.05	5	229.60±70.20	0.806

  

10-12 ay			Başlangıç Phe ≥20 mg/dl:		
Beslenme	Sayı n	Fenilalanin mg/gün	Sayı n	Fenilalanin mg/gün	p
AS+EB♣	6	214.17±52.38	11	151.18±62.44	0.076
FS+EB	5	306.00±101.82	11	283.64±73.32	0.608
AS+FS+EB♣	2	250.00±0.00	1	314.00	0.157

**Tablo 6. PKU'lu hasta ailelerinin sosyo-ekonomik durumlarına göre dağılımları.**

Sosyo-ekonomik düzey	Sayı (n)	%
Düşük	18	31.6
Orta	24	42.1
Yüksek	15	26.3
Toplam	57	100.0

sosyo ekonomik düzeyden olan ailelerden gelmektedir.

## TARTIŞMA

Klasik PKU, minimum gecikme ile yaşamın kesinlikle 20. gününe kadar başlatılması gereken düşük fenilalanin içeren bir diyetle tedavi edilen, doğumsal bir metabolizma hastalığıdır (1-3). Diyetle Phe alımı, Phe konsantrasyonunu plazma referans sınırları olan 120-360 micromol/l (2-6 mg/dl) arasında tutacak şekilde

azaltılır. Tirozin oluşumu da ciddi olarak kısıtlandığı için diyetle yeterli alımı sağlanmalıdır. Bunun için, Phe içermeyen veya en azından çok düşük düzeyde Phe içeren bir protein kaynağına gereksinim vardır. Diyetle phe içeriği yüksek olan hayvansal yiyecekler, kurubaklagiller ve kuruyemişlerden sakınılırken, daha düşük düzeyde protein ve Phe içeren sebzeler, meyvalar ve tahıllar ölçülü olarak verilir. Enerji gereksiniminin karşılanmasında ihmal edilebilir düzeyde Phe içeren besinlerin (*şeker, nişasta, sıvı yağ ile hazırlanan ürünler*) dengeli olarak ve gerektiği kadar kullanılması önemlidir. Phe içermeyen bu saf enerji kaynaklarının gereğinden fazla kullanılması hem fenilalanin, hem de bazı vitamin ve mineral eksikliklerine yol açarak büyüme ve gelişme geriliğine neden olabilir. Bu nedenle, yeterli büyüme ve gelişmeyi sağlamada diyetin fenilalanin içeriği kadar, protein ve enerji miktarlarının da çok dikkatli hesaplanarak kan Phe düzeyinin tedavi sınırları içinde tutulması özel önem taşır.

PKU tedavisinde geçmiş yıllardaki uygulamanın aksine, günümüzde AS başarı ile uygulanmaktadır. Böylece, hem AS'nün üstünlüklerinden yararlanılmakta, hem anne ile bebek arasındaki bağ en iyi şekilde kurulmakta ve hem de tedavi maliyetinin düşürülmesinde aileye katkı sağlamaktadır. Kan Phe düzeyi AS öğünü öncesinde Phe içermeyen bir formülanın verilmesiyle kontrol edilir (2). Ardından bebek istediği kadar AS alır. Kan Phe düzeyine göre AS öğünü öncesinde verilen Phe içermeyen amino asit karışımı ve enerji kaynağının miktarı artırılıp azaltılarak, bebeğin anne sütünden alacağı Phe miktarı kontrol edilmiş olur. Öğünün ilk besini olarak da AS verilebilir. Ancak bu durumda, belirlenen süre sonunda bebeği annesinin göğsünden çekmek gerekeceğinden, bebeğin ve annenin ruhsal durumu bundan olumsuz yönde etkilenecektir. Emzirmenin süre dolduğu halde kesilmemesi halinde ise bebek daha fazla AS ve dolayısıyla Phe alacağından kan düzeyinin kontrol edilmesi güçleşecektir. AS ile beslenen PKU'lu bebeklerde bunun devamını sağlamak için göğüste kalan sütün çok iyi boşaltılması, annenin yeterli beslenmesi, dinlenmesi ve stresten uzak kalmaya çalışması önerilmektedir. Grubumuzda AS verme oranının 1 yaşına doğru giderek düşüş göstermesinin, ailelerin sosyal koşullarının iyi olmaması ve bebeğin hastalığının anede yarattığı stresten kaynaklandığı düşünülmüştür.

FS ve karışık beslenen bebeklerin diyetlerinde aldıkları enerji, protein ve Phe miktarları, süt kaynağı olarak AS

alan bebeklere kıyasla her dönemde daha yüksek görülmektedir (Tablo 2). Bu durum, AS'nün emzirilerek verilmesi dolayısıyla miktarının ve içeriğinin hesaplanamamasından kaynaklanmaktadır. Olgun (matür) anne sütünün protein ve Phe içeriğinin daha düşük olması ( $38 \pm 1.7$  mg/dl), inek sütü veya standart bebek formülasına kıyasla PKU'lu bebeğin daha fazla miktarda AS'nü güvenle almasına olanak sağlar (21). Yaşamın ilk 6 ayı süresince ortalama günlük AS alımı  $362 \pm 141$  ml- $464 \pm 203$  ml arasında hesaplanmış olup (22), bu miktar günde  $140 \pm 56$ - $180 \pm 80$  mg fenilalanine karşılık gelir. Bir bebeğin alacağı AS miktarı zamanla artarak günde  $600$  ml'ye ulaşır, bunun sağlayacağı Phe miktarı ise toplam  $240$  mg olur. Zamanında doğmuş (full-term), normal ağırlıklı bebeklere başlangıçta  $200$  mg civarında Phe önerilir ve yaşamın ilk yılı süresince  $180$ - $300$  mg arasında phe hesaplanır (1-3). Pratik olarak bu miktarda Phe, bir bebeğin alacağı AS'nde mevcuttur.

Geçmiş yıllara ait raporlar, PKU tedavisi alan çocuklarda yetersiz büyüme tanımlanmaktadır (8,9,11-14). Bu yetersiz büyümenin bozukluğun doğal bir sonucu olmadığı ve tedaviden kaynaklanmadığı USA PKU ortak çalışma verilerine dayanarak gösterilmiştir (24). Çocukluk çağında yetersiz büyümeyi önlemedeki başarısızlık, erişkin dönemde boy kısalığı ve beraberinde obeziteye yol açar. Protein ve enerji gereksiniminin hesaplanmasında aktüel vücut ağırlığının esas alınması, sadece çocuğun normal büyüdüğü zamanlar için geçerlidir. Medical Research Council (MRC) PKU çalışma grubu, tanıdan itibaren 2 yaşına kadar  $3$  g/kg/gün proteinin Phe içermeyen amino asit kaynağından sağlanmasını önermektedir (2,24,25). Phe kaynağından gelecek protein, bu miktarın üzerine eklenecektir. Bebek ağırlık yönünden büyüme eğrisinde  $50$ . persentil çevresinde olmadıkça, besin gereksiniminin hesaplanmasında aktüel vücut ağırlığının esas alınmasının uygun olmadığı belirtilmektedir.

PKU tedavisi alan  $88$  bebeğin büyümesinin değerlendirildiği bir çalışmada (26), bireylerin %  $10$ 'unun enerji tüketiminin RDA'nın altında olduğu bulunmuştur. Bir başka çalışmada, L-amino asit karışımı olarak Phenex-1 ile beslenen bebeklerin %  $17$ 'sinin RDA'nın altında protein ve %  $80$ 'inin RDA'nın altında enerji tükettikleri saptanmıştır (27). Benzer şekilde, Kindt ve ark. (28), daha yüksek proteinle beslenen PKU'lu çocuklarda büyümenin, daha düşük proteinle beslenenlerden daha iyi olduğunu bulmuşlardır.

Bir çalışmada, 13 PKU'lu bebeğin, yaşamlarının ilk 6 ayında fenilalanin içermeyen bir ürünle birlikte anne sütü veya ticari formüle ile beslenmesinin sonuçlarına ilişkin veriler karşılaştırılmıştır (29). Gruplar arasında diyet tedavisinin başlangıcındaki kan Phe düzeyi, diyet tedavisine başlama yaşı, ve metabolik kontrolü sağlamak için gereken zaman süreci yönünden farklılık bulunmamıştır. Bundan başka, 6 aya kadar her ay için kan Phe düzeyleri ve büyüme parametreleri her iki grupta da benzer bulunmuştur. Primer Phe kaynağı olarak AS (n=8) veya bebek formülü (n=10) ile beslenen PKU'lu bebeklerin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada (22); serum Phe ve tirozini, boy, ağırlık, baş çevresi, hemoglobin, hematokrit, serum demiri, ferritin, plazma çinko düzeyleri ve total kalori alımı yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada, AS ile beslenen bebeklerin 2, 4, 5, ve 6. aylarda daha düşük Phe; 1, 2, 3, 4, 5 ve 6. aylarda daha düşük protein alımına sahip oldukları belirlenmiştir. Protein alımındaki bu farklılık, AS'nün protein içeriğinin daha düşük olmasından kaynaklanır. Ancak, AS proteininin biyolojik değerinin daha yüksek olması nedeniyle, AS ile beslenen PKU'lu bebekler standart bir bebek formülü ile beslenen PKU'lu bebeklerinkine benzer bir büyüme göstermişlerdir. PKU'lu bebeğin AS ile beslenmesinin nutrisyonel ve sağlık yararlarına ilaveten, annenin emosyonel stresinde de azalmaya yol açacağı vurgulanmıştır.

PKU tedavisi alan çocukların büyümesinin sağlam çocukların büyümesi ile aynı olup olmadığını belirlemek için, NCHS verileri ile karşılaştırılmıştır (30). Yaşa göre ortalama boy, PKU'lu kız ve erkeklerde NCHS büyüme eğrilerinin 50. persantil değerine yakın bulunmuştur. PKU ve NCHS büyüme verilerine uyarlanan polinomial büyüme eğrileri, PKU'lu kız ve erkeklerin hasta olmayan eşlerinden daha ağır olduğunu göstermiştir. Serum Phe düzeyleri dikkate alındığında, PKU ve NCHS grupları arasındaki farklılığın diyetle uyum derecesi ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Phe düzeyi ile boy ve baş çevresi arasında bir ilişki bulunamaz iken, daha yüksek Phe düzeyleri özellikle kızlarda, daha yüksek ağırlık düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmadan, hangi çocuğun fazla tartılı olma eğilimi taşıdığını belirlemede diyetle uyumun önemli bir faktör olabileceği sonucuna varılmıştır. Benzer bir çalışmada, 4 aydan önce diyet tedavisine başlanmış PKU'lu çocukların büyümesi bir grup normal çocuğun büyümesi ile karşılaştırılmıştır (31). Hiç bir yaşta gruplar arasında anlamlı

farklılık saptanamamıştır. PKU grubunda her iki cins için de, yaş ilerledikçe kontrol grubuna kıyasla kiloda daha büyük bir artış eğilimi görülmüştür. Bu artış kızlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ailelerinin verileri ile kıyaslandığında, PKU'lu çocukların genetik potansiyellerine uygun büyüdükleri belirlenmiştir.

Almanya'da yapılan ve PKU'lu hastaların boy uzunluğu ile ağırlıklarının normal popülasyonla kıyaslandığı bir çalışmada (32), yaşamın ilk dekadı süresince hastaların boy ve ağırlıklarının anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur. Boy uzunluğu 12 yaşında, vücut ağırlığı ise 9 yaşında normal değerlere erişmiştir. Boy uzamasındaki geriliğin çok sıkı diyet uygulayan hastalarda, sıklıkla diyet hataları yapan hastalara kıyasla daha belirgin olduğu saptanmıştır. Almanya'daki PKU'lu hastaların somatik retardasyonundan esansiyel besin öğelerinin sınırlı kullanımının sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

Bu izlemeli çalışmada, tedavinin başlangıcındaki kan Phe düzeyi <20 mg/dl olanların tükettikleri Phe miktarı, her üçer aylık dönemde 20 mg/dl ve üzerinde olanlardan daha fazla bulunmuştur (Tablo 5). Hafif tip PKU'lu hastaların tolere edebildikleri Phe miktarı daha yüksek olduğundan (1), bu durum beklenen bir bulgudur. Ancak, gruplara düşen olgu sayısının az olması nedeniyle sadece 4-6 ay arasında karışık beslenenlerle, 7-9 ay arasında AS ile beslenenlerin tükettikleri Phe miktarı, başlangıç Phe <20 mg/dl olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tabloda AS ile beslenen bebeklerin tükettikleri Phe miktarının daha düşük görünmesi, emzirek alınan anne sütündeki Phe miktarının hesaplanamamasından kaynaklanmaktadır. Günde yaklaşık 800 ml AS alan bir bebeğin ortalama 285 mg/gün Phe aldığı tahmin edilir (25). Holt ve Snyderman (33), PKU'lu bebeklerin gereksinimlerinin aynı yaştaki normal bebeklerin gereksinimi olan 40-90 mg/kg/gün ile benzer olduğunu göstermişlerdir. Amerikan ortak çalışmasının sonuçları (26) ile Wendel ve ark.(34), klasik PKU'da total günlük Phe alımının yaş veya enerji alımı ile önemli ölçüde değişmediğini bildirmişlerdir. Buna göre, ilk 3 ay süresince ortalama Phe alımı 55±16 mg/kg/gün iken, 1 yaşında 27±8 mg/kg/gün olarak değişmektedir.

Gelişmekte olan ülkelerde bebeğin AS ile beslenmesi, onun hayatta kalmasını belirleyen bir faktör olarak kabul edilmektedir. Beslenme ve sağlık yararlarına ilaveten, bebeğin AS ile beslenmesi aileye ekonomik yönden de

katkı sağlar. Standart bir bebek formülası ile yapılan geleneksel tedavinin aksine, günümüzde PKU'lu bebeğin Phe içermeyen bir formüle ile birlikte AS ile beslenmesini destekleyen çalışmalar giderek artış göstermektedir (22,29,35-37).

MRC PKU çalışma grubu, PKU hakkındaki güncel bilgileri yeniden gözden geçirerek tedaviye ilişkin yeni öneriler geliştirmiştir (3). Buna göre, 2 yaş altındaki bütün PKU'lu çocuklarda 3 g/kg/gün total amino asit alımını sağlayan ve nutrisyonel olarak tam olan bir diyetin sunulması öngörülmektedir. Protein eşdeğeri mümkün olduğu kadar 24 saate eşit olarak yayılmalıdır. Kan Phe konsantrasyonunu 120-360 micmol/l arasında tutmak amacıyla en az haftada bir kez kan Phe konsantrasyonları izlenmelidir. Hastaların genel sağlık, beslenme ve büyüme durumlarının bebeklikte her 2-3 ayda bir, okul yaşına kadar 3-4 ayda bir ve daha sonra her 6 ayda bir gözden geçirilmesi önerilmektedir. Araya giren infeksiyonların tedavisinde sıvı, enerji ve protein gereksinimlerini en iyi şekilde karşılayabilmek için standart bir protokol geliştirilmelidir.

Diyetin Phe içermeyen protein miktarı artırılırsa, PKU'lu bebeğin Phe toleransının artabileceği gösterilmiştir (38,39). Ayrıca, PKU'lu bebeğe yakın Phe kontrolü altında daha fazla AS alma şansı tanıyarak, enerji alımındaki eksikliğin önlenmesine de katkısı olacaktır.

Hastaların enerji alımlarındaki yetersizliğin bir nedeninin Phe'den fakir hazır ürünlerin teminindeki güçlük olabileceği düşünülmüştür. Bu ürünler bir yandan diyetle çeşitlilik sağlayıp monotonluğu ortadan kaldırırken, diğer taraftan yerinde ve gerektiği miktarda kullanımı halinde önemli bir enerji açığını kapatmaktadır. Bu tür ürünlerin yokluğunda, tüketilebilecek besin çeşit ve miktarları zaten kısıtlı olduğundan, hastada ya yemeye karşı isteksizlik gelişecek yada diyeti dışında besin kaçağı yapacaktır. Birinci durum enerji ve besin öğeleri eksikliği, ikincisi kan Phe düzeyinde yükselmeler yoluyla dolaylı olarak büyüme ve gelişmede geriliğe neden olacaktır. Ayrıca, enerji gereksinmesinin yeterince karşılanamaması protein kaynağının da büyüme için değil, enerji amacıyla kullanılmasına yol açacaktır. Bunu önlemek için, Phe içermeyen veya eser miktarda içeren enerji kaynaklarının en verimli şekilde nasıl kullanılabileceği, menülerin nasıl zenginleştirilip diyetin monotonluktan kurtarılabilceği konularında hasta yakınlarının diyetik danışmanlığa gereksinimleri olduğu

açıktır. Hastaların Phe içermeyen amino asit kaynağını temin etmedeki aksamlar nedeniyle, böyle durumlarda bu ürünü daha tasarruflu kullanma yoluna gittikleri gözlenmektedir. Bu tür olumsuzlukların sık tekrar etmesi hem kan Phe düzeyinde istenmeyen dalgalanmalara, hem de yetersiz protein alımına neden olmaktadır. Bu özel ürünlerin teminine ilişkin sosyal sorunların çözümlenebilmesi için ailelerin ilgili kişi ve kurumların desteğine ihtiyaçları vardır.

Sonuç olarak, bulgularımız diyet tedavisinin gerektirdiği ölçüde protein ve enerji kaynakları ilavesi ile birlikte AS ve FS ile beslenen PKU'lu bebeklerin büyüme ve gelişmeleri yönünden anlamlı fark olmadığını saptayan diğer çalışmalarla uyumludur. PKU'lu hastaların genetik potansiyellerine uygun optimal büyüme ve gelişmelerini sağlayabilmek için bu sağlık alanında özveri ile çalışmaya hevesli, yeterince bilgili ve deneyimli bir ekip tarafından izlenmesinde yarar vardır. Hastaların enerji ve besin öğesi tüketimleri bu alanda yapılan yeni çalışmaların ışığında güncelleştirilerek önerilen düzeylere yükseltilmelidir. Aileler hastalığın genetiği, prognozu, prenatal tanı olanakları, kızlarda gebeliğin riskleri, ve diyet tedavisinin detayları konusunda düzenli olarak eğitilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. **Smith I, Brenton DP:** Hyperphenylalaninaemias. In: Fernandes J, Saudubray J. M. Berghe G. (eds). *Inborn Metabolic Diseases*. Springer-Verlag, 2nd ed. Berlin 147-161, 1994.
2. **Dixon M:** Disorders of amino acid metabolism. In: Shaw V, Lawson M. (eds). *Clinical Paediatric Dietetics*. Blackwell Science, UK, 177-185, 1994.
3. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. E.S. PKU. *European PKU News*. 13(2):3-18, 1999.
4. **Burgard P, Rey F, Rupp A, et al:** Neuropsychologic functions of early treated patients with phenylketonuria, on and off diet: results of a cross-national and cross-sectional study. *Pediatr Res* 41(3):368-74, 1997.
5. **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* 155 (Suppl 1):S29-32, 1996.
6. **Zeman J, Pijackova A, Behulova J, Urge O, et al:** Intellectual and school performance in adolescents with phenylketonuria according to their dietary compliance. The Czech-Slovak Collaborative Study. *Eur J Pediatr* 155(Suppl 1):S56-58, 1996.
7. **Cechac P, Hejmanova L, Rupp A:** Long-term follow-up of patients treated for phenylketonuria. Results from the Prague PKU Center. *Eur J Pediatr* 155(Suppl 1):S59-63, 1996.
8. **Fishler K, Azen CG, Friedman EG, Koch R:** School achievement in treated PKU children. *J Ment Defic Res* 33(Pt 6):493-8, 1989.
9. **Schmidt E, Burgard P, Rupp A:** Effects of concurrent phenylalanine levels on sustained attention and calculation speed in patients treated early for phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 155(Suppl 1):S82-86, 1996.
10. **Demelweck C:** Memory impairment in early treated off-diet ado-

lescents and adults with PKU. Inborn Errors Review Series 1996; Number 6.

**11. Jackson MB:** Early starters and late starters: Treatment of PKU in Norway Inborn Errors Review Series 1993; Number 3.

**12. Legido A, Tonyes L, Carter D, Schoemaker A, et al:** Treatment variables and intellectual outcome in children with classical PKU. A single-center based study. Clin Pediatr Phila 32(7):417-25, 1993.

**13. Allen JR, Baur LA, Waters DL, Humpries IR, et al:** Body protein in prepubertal children with PKU. Eur J Clin Nutr 50(3):178-86, 1996.

**14. Schaefer P, Burgard P, Batzler U, Rupp A, Schmidt H, et al:** Growth and skeletal maturation in children with PKU. Acta Paediatr 83(5):534-41, 1994.

**15. Potocnik U, Widhalm K:** Long-term follow up of children with classical phenylketonuria after diet discontinuation: a review. J Am Coll Nutr 13(3):232-6, 1994.

**16. Report of Medical Research Council.** Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. Arch Dis Child 68:426-27, 1993.

**17. Blau N:** Inborn errors of pterin metabolism. Ann Rev Nutr 8:185-209, 1988.

**18. Acosta PB, Yannicelli S:** Disorders of amino acid metabolism. Nutrition Support Protocols. Ross Laboratories, Columbus, Ohio: 1-37, 1993.

**19. Neyzi O, Binyıldız P, Alp H:** Türk çocuklarında büyüme ve gelişme normları: ağırlık ve boy değerleri. İst Tıp Fak Bülteni 41(Suppl 1):74-79, 1978.

**20. Neyzi O, Alp H:** Ergenlik çağının özellikleri. 1. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası 40:187-215, 1977.

**21. Nayman R, Thomson ME, Scriver CR, Clow CL:** Observations on the composition of milk substitute products for treatment of inborn errors of amino acid metabolism. Comparisons with human milk. A proposal to rationalize nutrient content of treatment products. Am J Clin Nutr 32:1279-89, 1979.

**22. Mc Cabe L, Ernest AE, Neifert MR, Yannicelli S, Nord AM, et al:** The management of breast feeding among infants with phenylketonuria. J Inher Metab Dis 12:467-74, 1989.

**23. Böhles H:** Nutritional aspects of inborn errors of metabolism. In Leberthal E (ed). Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy 1989; New York, Raven Press: 581-608.

**24. Acosta PB:** Recommendations for protein and energy intakes by patients with phenylketonuria. Eur J Pediatr 155(Suppl 1):121-24, 1996.

**25. Cocburn F, Clark BJ:** Recommendations for protein and amino acid intake in phenylketonuric patients. Eur J Pediatr 155(Suppl

1):125-28, 1996.

**26. Acosta PB, Wenz E, Williamson M:** Nutrient intake of treated infants with PKU. Am J Clin Nutr 30(2):198-208, 1977.

**27. Acosta PB, Yannicelli S, Marriage B, Mantia C, Gaffield B, et al:** Nutrient intake and growth of infants with phenylketonuria undergoing therapy. J Pediatr Gastroenterol and Nutr 27:287-91, 1998.

**28. Kindt E, Motzfeldt K, Halvorsen S, Lie SO:** Protein requirements in infants and children: A longitudinal study of children treated for phenylketonuria. Am J Clin Nutr 37:778-85, 1983.

**29. Greve LC, Wheeler MD, Burgeson DK, Zorn EM:** Breast-feeding in the management of the newborn with phenylketonuria: A practical approach to dietary therapy. J Am Diet Assoc 1994; 94(3):305-309, 1994.

**30. McBurnie MA, Kronmal RA, Schuet VE, Koch R, Azeng CG:** Physical growth of children treated for phenylketonuria. Ann Hum Biol 18(4):357-68, 1991.

**31. Holm VA, Kronmal RA, Williamson M, Roche AF:** Physical growth in phenylketonuria: 2. Growth of treated children in the PKU collaborative study from birth to 4 years of age. Pediatrics 63(5):700-7, 1979.

**32. Buhrdel P, Dabritz S, Theile H:** Effect of dietary measures on body weight and height of children with phenylketonuria in East Germany. Klin Padiatr 209(1):26-9, 1997.

**33. Holt LE, Snyderman SE:** The amino acid requirements of children. In: Nyhan WL (ed). Amino acid metabolism and genetic variation. McGraw-Hill, 1967; New York, pp 381-90.

**34. Wendel U, Ullrich K, Schmidt H, Batzler U:** Six year follow-up of phenylalanine intakes and plasma phenylalanine concentrations. Eur J Pediatr 149:S13-16, 1990.

**35. Hüner G, Demirkol M:** Breast-Feeding and Phenylketonuria. In: Demirkol M and Shin YS (eds). Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism. Published by the Turkish Society for PKU, 1996; Istanbul, pp 101-17.

**36. Riva E, Agostoni C, Biasucci G, Trojan S, et al:** Early breast feeding is linked to higher intelligence quotient scores in dietary treated phenylketonuric children. Acta Paediatr 85(1):56-8, 1996.

**37. Hinrichs F, Biggemann B, Wendel U:** Breast feeding of infants with PKU. Klin Padiatr 206(3):175-7, 1994.

**38. Elisabeth K, Motzfeldt K, Halvorsen S, Lie SO:** Protein requirements in infants and children: a longitudinal study of children treated for phenylketonuria. Am J Clin Nutr 37:778-85, 1983.

**39. Elisabeth K, Motzfeldt K, Halvorsen S, Lie SO:** Is phenylalanine requirement in infants and children related to protein intake? Brit J Nutr 51:443-51, 1984.