



ALIHAN YEŐIL

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAÇ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2019



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**KLASİK FENİLKETONÜRİLİ ERGEN HASTALARIN BESLENME
TEDAVİSİNDE SEBZE VE MEYVENİN SERBESTLEŞTİRİLMESİ**

DR. ALİHAN YEŞİL

**DANIŞMAN
PROF. DR. MÜBECCEL DEMİRKOL**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
BESLENME DOKTORASI PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları) Programında Doktora öğrencisi Alihan YEŞİL tarafından Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL'un danışmanlığında hazırlanan "Klasik Fenilketonürlü Ergen Hastaların Beslenme Tedavisinde Sebze ve Meyvenin Serbestleştirilmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 10 /06/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

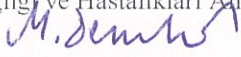
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



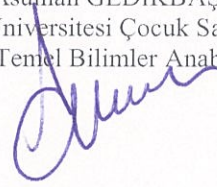
Jüri-Danışman

Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



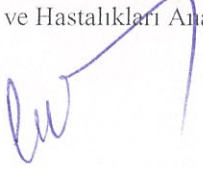
Jüri

Doç. Dr. Asuman GEDİKBAŞI
İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü
Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı



Jüri

Doç. Dr. Ayşe Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



Jüri

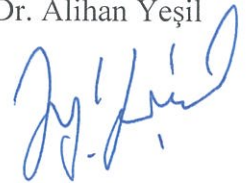
Prof. Dr. Yaşar CESUR
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Alihan Yeşil



İTHAF

Şimdilik fenilketonürlü yaşam sürenlere ithaf olunur ...

TEŐEKKÖR

Aileme ve Hocam Prof. Dr. Mübeccel Demirkol'a teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN	iii
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	61
KAYNAKLAR	63
FORMLAR	70
ETİK KURUL KARARI	76
İNTİHAL ORANI	82
ÖZGEÇMİŞ	83

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Hiperfenilalanineminin klinik tiplerinin bazı özellikleri

Tablo 2.2: Tedavi edilmemiş fenilketonüri vakalarının klinik bulguları

Tablo 2.3: Tetrahidrobiopterinin ayırıcı tanısındaki laboratuvar bulguları

Tablo 2.4: Fenilketonüri hastalarının beslenme tedavisinde porsiyonlama. 30 mg fenilalanin içeren meyve ve sebze değişimleri

Tablo 2.5: RDA (Recommended Dietary Allowance)'ya göre günlük protein ve enerji gereksinimi

Tablo 2.6: Fenilketonüri hastalarının günlük fenilalanin, tirozin, protein, enerji ve sıvı gereksinimleri

Tablo 2.7: Fenilketonüri hastalarının yaşa göre izlemi

Tablo 2.8: Farklı ülkelerdeki kan fenilalanin düzeyi takip aralığı

Tablo 2.9: İstanbul Tıp Fakültesi'nde fenilketonüri hastalarının yaşa göre izlem kriterleri

Tablo 4.1: Grup 1 ve Grup 2 klasik fenilketonüri vakalarının özellikleri

Tablo 4.2: *Grup 1 ve Grup 2 vakalarının* kuru kan fenilalanin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 4.3: Çalışma grupları (Grup 1 ve 2) ile Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının özellikleri

Tablo 4.4: Grup 1 ve Grup 2'nin cinsiyete göre vücut tartısı ve boy uzunluğu değerlendirmesi

Tablo 4.5: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının cinsiyete göre vücut tartısı ve boy uzunluğu değerlendirmesi

Tablo 4.6: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının kuru kan fenilalanin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 4.7: Tüm grupların kuru kan minimum, maksimum ve medyan fenilalanin düzeyleri ($\mu\text{M/L}$)'nin karşılaştırılması

Tablo 4.8: Grupların klasik ve serbest dönem kuru kan fenilalanin ve tirozin düzeyleri ($\mu\text{M/L}$) ile fenilalanin/tirozin oranının karşılaştırılması

Tablo 4.9: Üç günlük besin tüketim kaydında tüm besinlerden alınan günlük fenilalanin miktarlarının (mg/gün) karşılaştırılması

Tablo 4.10: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının klasik ve serbest dönemlerinde tüm besinlerden alınan fenilalanin miktarlarının değerlendirilmesi

Tablo 4.11: Besin tüketim kaydında yalnız sebze ve meyveden alınan günlük fenilalanin miktarlarının (mg/gün) karşılaştırılması

Tablo 4.12: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının klasik ve serbest dönemlerinde yalnız sebze ve meyveden alınan fenilalanin miktarlarının değerlendirilmesi

Tablo 4.13: Sebze ve meyveden alınan günlük protein miktarlarının karşılaştırılması

Tablo 4.14: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının klasik ve serbest dönemlerinde yalnız sebze ve meyveden alınan protein miktarlarının değerlendirilmesi

Tablo 4.15: Besin tüketim kaydında alınan günlük tıbbi formula protein miktarlarının karşılaştırılması

Tablo 4.16: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının klasik ve serbest dönemlerinde aldıkları tıbbi formula protein miktarlarının değerlendirilmesi

Tablo 4.17: Besin tüketim kaydında belirlenen günlük doğal protein miktarlarının değerlendirilmesi

Tablo 4.18: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının klasik ve serbest dönemlerinde aldıkları doğal protein miktarlarının değerlendirilmesi

Tablo 4.19: Besin tüketim kaydında belirlenen günlük enerji miktarlarının karşılaştırılması

Tablo 4.20: Grup 1 ve Grup 2 ile Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının klasik ve serbest dönemlerinde aldıkları enerji miktarlarının değerlendirilmesi

Tablo 4.21: Önerilen Günlük Alım (RDA; Recommended Daily Allowance)'a göre 11-14 yaşta boya göre düzeltilmiş günlük alınması gereken protein ve enerji miktarlarının cinsiyete göre değerlendirilmesi

Tablo 4.22: Günlük enerji içinde proteinden alınan enerji yüzdelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.23: Grup 1 ve Grup 2 ile Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının klasik ve serbest dönemlerinde günlük enerji içinde proteinden alınan enerji yüzdesinin değerlendirilmesi

Tablo 4.24: Klasik ve serbest beslenme dönemlerinde günlük enerji içinde yağdan alınan enerji yüzdelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.25: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının klasik ve serbest dönemlerinde günlük enerji içinde yağdan alınan enerji yüzdesinin değerlendirilmesi

Tablo 4.26: Tüm grupların klasik ve serbest beslenme dönemlerinde alınan günlük enerji içinde karbonhidrattan sağlanan enerji yüzdelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.27: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarında klasik ve serbest dönemlerinde günlük alınan enerji içinde karbonhidrattan sağlanan enerji yüzdesinin değerlendirilmesi

Tablo 4.28: Tüm grupların klasik ve serbest beslenme dönemlerinde alınan günlük lif miktarı

Tablo 4.29: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının klasik ve serbest dönemlerinde alınan lif miktarlarının değerlendirilmesi

Tablo 4.30: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının üç günlük besin tüketim kayıtlarının değerlendirilmesi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Fenilalaninin tirozine dönüşümü, fenilalanin metabolitleri, tirozin son ürünleri

Şekil 2.2: Aromatik amino asit hidroksilazlar ve tetrahidrobiopterinin fonksiyonu, tetrahidrobiopterin sentez ve döngüsünde görev alan enzimler

Şekil 3.1: Çalışma gruplarının toplam 28 gün süren çapraz kontrollü (cross-over) iki farklı dönemi ile her dönemde ilk ve son üç gün besin tüketim kaydı alınması



KISALTMALAR

PKU	: Fenilketonüri
Phe	: Fenilalanin
Tyr	: Tirozin
PAH	: Fenilalanin Hidroksilaz
GTP	: Guanozin Trifosfat
GTPCH	: Guanozin Trifosfat Siklohidrolaz
PCD	: Pterin Karbinolamin Dehidrataz
PTPS	: Pirovil Tetrahidrobiopterin Sentaz
DHPR	: Dihidropteridin Redüktaz
SR	: Sepiapterin Redüktaz
HPA	: Hiperfenilalaninemi
OMIM	: “Online Mendelian Inheritance in Man”
BH4	: Tetrahidrobiyopterin
IQ	: “Intelligence Quotient”
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü (WHO; World Health Organization)
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

- KDa** : Kilodalton
- RDA** : Recommended Dietary Allowances (Önerilen Günlük Besin Miktarı)
- BTK** : Besin Tüketim Kaydı
- USDA** : United States Department of Agriculture (Amerikan Tarım Bakanlığı)
- SS** : Standart Sapma
- SPSS** : Statistical Package for Social Sciences



ÖZET

Yeşil A. Klasik fenilketonürlü ergen hastaların beslenme tedavisinde sebze ve meyvenin serbestleştirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2019.

Anahtar Kelimeler: Fenilketonüri, Ergenlik, Sebze-Meyve Serbestleştirilmesi

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2017-25367

Giriş ve Amaç: Klasik fenilketonürlü ergenlerin beslenme tedavisinde sebze ve meyvenin serbestleştirilmesinin; kaçakların önlenmesi ve gencin beslenme tedavisini kendi başına başarmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir. Böylece hastaların günlük yaşamları kolaylaşacak, vitamin ve mineral eksiklikleri önlenecek, psikolojik destek sağlanacaktır.

Gereç ve Yöntem: Klasik fenilketonürlü ergenler (n=28) rastgele *Grup 1* (n=14) ve *Grup 2* (n=14)'ye ayrılarak 14'er gün tıbbi beslenmelerinde çapraz değişimle sebze-meyve fenilalanin içeriğine göre porsiyonla (*Klasik Dönem*) veya serbest (<100 mg fenilalanin/100 g) verildi (*Serbest Dönem*). Çalışma süresince kuru kanda günlük fenilalanin tayini ve her dönemin başlangıç ve sonunda üç günlük besin tüketim kaydı (BTK) alındı.

Bulgular: *Klasik Dönemden Serbest Döneme* geçişte fenilalanin düzeyinde *Grup 1*'de anlamlı artış (p=0,013) görülürken, *Grup 2*'de ve toplam vakalarda fark yoktu (sırasıyla; p=0,203 ve p=0,327). Son yıl tedavi başarısına (%70) göre *Uyumsuz Grup* (n=8) ve *Uyumlu Grup* (n=20) oluşturulduğunda; çoğu *Grup 1* vakalarından oluşan *Uyumsuz Grup*'un kan fenilalanin değerleri *Serbest Dönem*de anlamlı yüksek (p=0,002), *Uyumlu Grup*'ta ise fark göstermemekteydi (p=0,295). *Uyumsuz Grup*'un BTK'sında, *Uyumlu Grup*'a göre *Klasik Dönem*'de tüm besinlerden alınan fenilalanin ve *Serbest Dönem*'de günlük enerji alımı anlamlı düşüktü (sırasıyla p=0,015 ve p=0,033), her iki dönemde günlük enerjideki proteinden sağlanan enerji yüzdesi anlamlı yüksekti (sırasıyla; p=0,042 ve p=0,021).

Sonuçlar: Klasik fenilketonürlü ergenlerin beslenme tedavisinde sebze-meyvenin serbestleştirilmesi, tedaviye uyumlu hastaların kan fenilalanin düzeylerinde artışa neden olmamakta, olumsuz etki yaratmamaktadır. Tedaviye uyumsuz hastalarda ise kan düzeyini normal aralığa düşürmemekte, uyumu artırmamaktadır.

ABSTRACT

Yeşil A. Free Consumption of Vegetables and Fruits in Nutritional Management of Adolescent Patients with Classical Phenylketonuria. Istanbul University Institute of Health Sciences, Department of Pediatrics. Doctoral Thesis. Istanbul. 2019

Keywords: Phenylketonuria, Adolescence, Free Vegetable-Fruit Consumption

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. TDK-2017-25367

Background: We hypothesize that unrestricted consumption of vegetables and fruits in the treatment of adolescents with Classical Phenylketonuria will prevent patients from being non-compliant to their diet and support patients to succeed in their treatment. It is also anticipated that it will ease their daily life, provide against vitamin and mineral deficiencies and support them psychologically.

Method: Adolescents with classical phenylketonuria (n=28) have been randomly assigned to Group 1 (n=14) and Group 2 (n=14). In the nutritional treatment, vegetables and fruits have been given according to their phenylalanine content for 14 days each, either in portions (Classic Period) and/or unrestricted (Free Period, <100 mg phenylalanine/100 g) in cross-over setting. Daily phenylalanine measurement in dried blood and three-day food consumption records (FCR) have been taken throughout the study.

Results: In Group 1, phenylalanine level increased significantly after transiting from Classic Period to Free Period ($p=0,013$), whereas there was no difference in all subjects in Group 2 ($p=0,203$ and $p=0,327$ respectively), after classification of Non-Compliant Group (n=8) and Compliant Group (n=20), according to their treatment compliance for the last one year (%70); phenylalanine levels were significantly high in the Non-Compliant Group ($p=0,002$) in the Free Period, and there was no significant difference in the Compliant Group ($p=0,295$). FCR of the Non-Compliant Group showed significantly lower intake of phenylalanine from all foods in Classic Period ($p=0,015$), significantly lower energy (calorie) intake in Free Period ($p=0,033$) and significantly higher protein proportion in daily energy (calorie) in both periods ($p=0,042$ ve $p=0,02$ respectively); compared to Compliant Group.

Conclusion: Free consumption of vegetables and fruits in the nutritional management of classical phenylketonuria in adolescents, does not cause an increase in the blood phenylalanine level of patients and does not effect the prognosis negatively. In the Non-Compliant Group, it doesn't decrease the blood phenylalanine level to normal range and doesn't improve compliance.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fenilketonüri (PKU;OMIM 261600); fenilalanin (Phe)'in tirozin (Tyr)'e dönüşümünü sağlayan fenilalanin hidroksilaz enziminin etkinliğindeki eksiklik sonucu oluşan kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Erken tanı konularak tedaviye başlanmadığında Phe ve metabolitlerinin (fenilpiruvat, fenillaktat, fenilasetat) birikimine bağlı olarak beyinde geri dönüşümsüz zararlar oluşur. Bundan korunmak amacıyla özel tıbbi formüla destekli, Phe'den kısıtlı, Tyr'den zengin, proteini düşük özel ürünlerle destekli beslenme tedavisi uygulanır. Yaşamın ilk haftalarında başlatılan ve ömür boyu süren beslenme tedavisiyle zihinsel engellilik önlenir. Hastaların takibinde kapiler kuru kan örneğinde kan Phe düzeyine bakılır, bu değer kan - beyin bariyerini geçerek beyne zarar veren kan seviyesinin üzerine çıkmasının önlenmesi önemlidir.

Beslenme tedavisinin en kısıtlı olduğu, en ağır tablonun görüldüğü klasik fenilketonüri (KPKU) hastaları ömür boyu hayvansal ürünleri kullanamazlar, yumurta, et grubu, süt grubu, kurubaklagiller, kuruyemişler gibi yüksek protein içeren besinler yerine düşük proteinli özel ürünler kullanırlar. Hayvansal gıdalara karşılaştırıldığında daha az protein ve Phe içeren sebze ve meyveleri ise Phe porsiyonlarına göre hesaplayarak kullanırlar. Bu durum; fenilketonüri ergenlerin beslenme tedavisine uyumunda zorlanmalarına, kaçak yapmalarına neden olabilmektedir. Bu sorunlar da fenilketonüri ergenlerin kan Phe düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır.

Fenilketonüri ergenlerin beslenme tedavisinde sebze ve meyvenin serbestleştirilmesi; yani özgürleştirerek uyumun artırılması, kaçakların önlenmesi, gencin beslenme tedavisini kendi başına ve daha kolay başarmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir. Böylece hastaların günlük yaşamlarının kolaylaşacağı, uzun dönem beslenme tedavisi alan hastalarda görülen vitamin ve mineral eksikliklerinin önleneceği, psikolojik olarak olumlu yönde destek sağlanacağı öngörülmektedir. Biz de çalışmamızda bunu başarmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fenilketonüri

Fenilketonüri (PKU) (HPA; OMIM 261600); fenilalanin (Phe)'in tirozin (Tyr)'e dönüşümünü sağlayan fenilalanin hidrosilaz (PAH) enziminin eksikliğine bağlı oluşan otozomal resesif geçişli kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Phe normal kan düzeyinin üzerine çıkarak kan beyin seddini aşar, beyin hasarı oluşturarak zihinsel engelliliğe neden olur. Yenidoğan tarama ile erken tanı konularak Phe'den kısıtlı, Tyr'den zengin beslenme tedavisi ile bu geri dönüşümsüz beyin hasarı önlenir. Bir amino asit metabolizması bozukluğu olan bu nadir hastalıkta Phe ve onun metabolitleri ile oluşan toksik birikim; bir altın standart olan Phe içermeyen, Tyr'den zengin tıbbi formula desteği ile sunulan beslenme tedavisi ile önlenir. Bugün PKU'da beslenme, büyüme, kemik patolojisi, nörokognitif ve psikososyal durum ile yaşam kalitesinin suboptimal olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır (1,2).

2.1.1. Tarihçesi

PKU'nun tarihçesi birçok ilki içermektedir. Zihinsel engelliliğin tanımlanmış ilk nedeni, yıkıcı etkilerin beslenme tedavisi ile önlenildiği, yenidoğan tarama ile tanı konulan ilk hastalıktır (3-5).

PKU'nun tarihsel gelişimi şu sırayla gerçekleşmiştir: 1934 yılı PKU'nun biyokimyasal temelini tanımlanması, 1935 yılı hastalığın 'Fenilketonüri' adını alması, 1950'li yıllar taramanın yararlarının ileri sürülmesi, erken tanı ile mental retardasyonun önlenileceği inancının başlaması, 1958 yılı ilk altı haftada "basit bebek bezi testi" ile idrarda ilk pilot tarama uygulaması, 1960 yılı Guthrie Testi ile 400.000'den fazla çocuğa ulaşılması, 1963 yılı PKU taramasının ilk kez A.B.D. eyalet kanunlarına girişi, 1975 yılı %90 A.B.D.'li yenidoğanın PKU için taraması, 1980'li yılların başı otomatik florimetrik Phe tayini tanıtımı, PKU'da genetik çalışmaların başlanması, 1990'lı yıllar tandem MS (kütle spektrometrisi) yönteminin PKU ve diğer kalıtsal hastalıklar için paralel otomatik tarama sisteminin kullanımınıdır (3).

PKU'nun keşfi; Norveç'te 1920'lerin sonlarında Egeland ailesinin iki çocuğu sayesinde olmuştur (6,7). Aile, zihinsel engelli olan çocuklarının idrarında tuhaf küf kokusu

farketmiş ve metabolik hastalıklar, ketoasidoz ve diyabetle ilgilenen Dr. *Asbjørn Følling*'e başvurmuştur. Dr. *Følling* hastaların idrarında keton varlığını araştırmak için ferriklorür eklediğinde, idrarın daha önce görülmemiş şekilde koyu yeşil renge dönüştüğünü saptayarak bu renk değişikliğinin nedeninin fenilpürivik asit olduğunu belirlemiştir. 1934 yılında, Dr. *Følling* (8) zihinsel engellilikle ilişkili bu hastalığı tanımlayarak 'imbecillitas phenylpyruvica' olarak adlandırmıştır (4). Hastalığa "Fenilketonüri" ismini ise 1935 yılında Lionel Penrose (9) vermiştir, daha sonra çalışmalarında PKU'nun otozomal resesif kalıtımını belirlemiştir. 1953'te Dr. George Jervis (10), PAH enzim bozukluğunu tanımlamıştır. İlk başarılı beslenme tedavisi girişimi ise 1950'lerde İngiltere'de gerçekleşmiştir. Birmingham'da bir annenin zihinsel engelli olan 17 aylık kızını değerlendiren Dr. Horst Bickel (11) ise tedavisiz PKU'nun tüm klinik bulgularına sahip bebeğe PKU tanısı koyarak meslektaşı Dr. Louis Woolf (12) ile birlikte ilk kez Phe'den kısıtlı protein hidrolizat tedavisi uygulamış, beraberinde doğal protein kaynaklarını vermemiştir. Bu durumda dramatik düzelme gösteren hastanın beslenmesine tekrar doğal protein verilerek Phe eklenmesi ile klinik olarak gerileme olmuştur. Bu yaklaşımla PKU tedavisinde Phe kısıtlamasının anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. Doğal protein kısıtlaması ile birlikte PKU tıbbi formülünün yaşamın en erken döneminde başlanması, standart beslenme tedavisini oluşturmuştur. PKU'da rutin tarama testinin geliştirilmesi 1960'ların başlarında Dr. Robert Guthrie (5) sayesinde olmuştur. Yenidoğan taramanın temeli kuru kan damlasında Phe düzeyinin ölçümü ile yapılmıştır. Bu test, PKU ve tüm hiperfenilalaninemi (HPA) tipleri için yenidoğan tarama testini oluşturmuş, Phe'den kısıtlı beslenme tedavisinin PKU hastalarında başlanması ile sık görülen bulguların önlenmesi sağlanmıştır. 1980 ve 1990'larda 12.kromozomda lokalize PAH geni üzerinde çalışılmaya başlanmıştır (13,14). 2000'lerde ise A.B.D.'de Ulusal Sağlık Enstitüsü 'National Institute of Health (NIH)' PKU'da uzlaşma raporu hazırlamış ve genetik çalışmalar hız kazanmıştır (3,15).

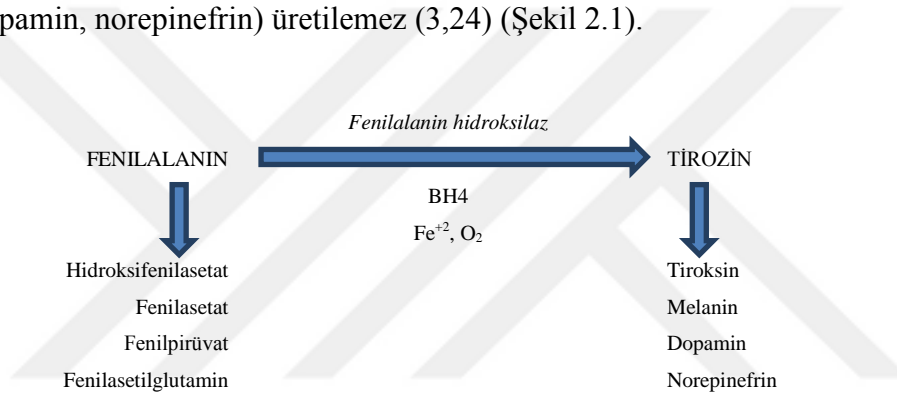
2.1.2. Epidemiyolojisi

PKU sık karşılaşılan kalıtsal metabolik bir hastalıktır, prevalansı dünya ülkelerinde farklılık göstermektedir (16). PKU'nun dünyada en sık görüldüğü ülkelerden biri 1:6,500 doğum ile Türkiye'dir (17). Diğer sık görüldüğü yer ise Kuzey İrlanda'dır (18). PKU'nun Avrupa'da görülme sıklığı ortalama 1: 10,000 yenidoğandır (19). Avrupa'da en az sıklıkla görüldüğü ülke 1: 100,000 doğumla Finlandiya'dır (20). A.B.D.'de görülme sıklığı ortalama 1: 15,000 yenidoğan, Latin Amerika'da 1: 25,000-50,000 doğum arasındadır (15,21). Asya'da

görülme sıklığı ise 1: 15,000-100,500 doğumdur. Çin’de 1: 100,500, Japonya’da 1: 70,000 doğum olarak bildirilmiştir (22,23).

2.1.3. Biyokimyasal patoloji

PAH enzimi esansiyel bir amino asit olan Phe’i Tyr’e dönüştürür, hız kısıtlayıcı basamaktır. Enzimin kofaktörü tetrahidrobiyopterin (BH4)’dir. Enzim hidroksilasyon için moleküler oksijene ve demire ihtiyaç duyar. PAH enzimi, hem Phe’in katabolizmasını hem de Tyr’in de novo sentezini sağlar. PKU’da karaciğer kaynaklı olan PAH’ın eksikliğine bağlı olarak Phe ve metabolitleri (hidroksifenilasetat, fenilasetat, fenilpirüvat, fenilasetilglutamin) dokularda ve vücut sıvılarında birikir, beyinde hasara yol açar. Tyr’in son ürünleri (tiroksin, melanin, dopamin, norepinefrin) üretilemez (3,24) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Fenilalaninin tirozine dönüşümü, fenilalanin metabolitleri, tirozin son ürünleri

PAH’ın yapısı, diğer başlıca aromatik amino asit hidroksilazlar olan tirozin hidroksilaz, triptofan hidroksilaz 1 ve triptofan hidroksilaz 2 ile benzerdir. Tetramer yapıdaki PAH’ın her alt ünitesi N-terminal regülasyon bölgesi, katalitik bölge ve C-terminus ucundaki bölgeden (tetramer yapıyı sağlayan, delesyon mutasyonunda kaybedilen protein bölgesi) oluşur (25). Aktif PAH üç amino asit (iki histidin, bir glutamat) kalıntısına bağlı bir demir atomu içerir. Tüm hidroksilazlar Phe molekülüne Tyr’e göre 100.000 kat fazla ilgi gösterirler. PAH’ın esas aktivitesi karaciğerdedir; aktivitesi için Phe, BH4 ve oksijen molekülü gereklidir, temel düzenleyici Phe’dir (26,27). N-terminal ucundaki kalıntıların delesyonu PAH’ı aktive ederek Phe’ye ilgisini artırır, Phe bağlanınca PAH inaktif olur. Phe’ye bağlı PAH aktivasyonu uygun oranda Phe konsantrasyonuna bağlıdır. Phe, PAH enzimini aktive ettiğinde BH4 inhibitör rol oynar. BH4’ün hepatositlerdeki üretimi azalır veya inhibe olursa, PAH’ın Phe ilgisi ve ona bağlı aktivasyonu artar. Bu sayede PAH aktivasyonu düzenlenir.

2.1.4. Hiperfenilalaninemi sınıflandırılması

Kan Phe düzeyinin 120 $\mu\text{M/L}$ (2 mg/dl)'den düşük olması normal olarak değerlendirilir. Kan Phe düzeyi 120-600(360) $\mu\text{M/L}$ (2-10 mg/dl) arasında ise Hafif Hiperfenilalaninemi (HHPA), 600-1200 $\mu\text{M/L}$ (10-20 mg/dl) arasındaysa Hafif PKU (HPKU), >1200 $\mu\text{M/L}$ (>20 mg/dl) ise Klasik PKU (KPKU) olarak adlandırılır. Bazı ülkelerdeki PKU merkezlerinde, 600-900 $\mu\text{M/L}$ (10-15 mg/dl) arası değerler Orta PKU olarak kabul edilir. Hiperfenilalaninemi tiplerinin bazı özellikleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir (28).

Tablo 2.1: Hiperfenilalanineminin klinik tiplerinin bazı özellikleri

	mg/dl	$\mu\text{M/L}$	Fenilalaninhidroksilaz aktivitesi	Fenilalanin toleransı (mg/kg)
Hafif HPA	2-10	120-600 (360)	>%5	>50
Hafif PKU	10-20	600 (360)-1,200	%1-5	20-50
Klasik PKU	>20	>1,200	<%1	<20

2.1.5. Fenilketonüri Vakalarında Klinik Bulgular

Tedavi edilmemiş PKU vakalarında klinik bulguların oluşması süre alır, doğumdan hemen sonra karakteristik bulgular henüz gelişmemiştir. HPA sonucu beyin proteinleri ve nörotransmitterler etkilenir, oksidatif hasar oluşur, akmadde hasarı görülür (myelin oluşumunu azaltır), beyne büyük nötral amino asit (LNAA) alımı azalır ve birçok bilinmeyen diğer etkiler görülür (29,30).

Klinik bulgular; fiziksel, nörokognitif ve beyin dışı olarak üçe ayrılabilir. Geri dönüşümsüz entellektüel yetersizlik, mikrosefali, nöbetler, sinirlilik, psikiyatrik semptomlar, motor bozukluk, egzematoid döküntü ile karakterizedir (Tablo 2.2). Yenidoğan tarama ile yakalanarak erken tanı ile tedavi başlanan PKU vakaları normal gelişim gösterirler; normal IQ'ya sahip olurlar ancak nöropsikiyatrik yetersizlik, sosyal ve davranışsal bozuklukların gelişebileceğine son yıllarda dikkat çekilmektedir (16,31).

Tablo 2.2: Tedavi edilmemiş fenilketonüri vakalarının klinik bulguları**Klinik bulgular**

Baş ve boyun : Mikrosefali, göz renginde açılma.

Cilt, tırnak, saç : Saç ve cilt renginde açılma, kuru cilt, egzema.

Santral sinir sistemi : Azalmış zihinsel işlev hızı, mental retardasyon, sinirlilik, özgün oturma, ayakta durma, yürüyüş, amaçsız hareketler, artmış derin tendon refleksleri, nöbetler, beyin kalsifikasyonu.

Psikiyatrik davranışsal işlevler : Psikoz, hiperaktivite, otistik hareketler, saldırganlık, kendine zarar verme, dikkat eksikliği, obsesif-kompulsif bozukluk, depresyon, anksiyete bozuklukları, bilişsel işlev bozuklukları.

Gebelik : Teratojenik bulgular (düşük, düşük doğum tartısı, mikrosefali, mental gerilik, konjenital kalp hastalığı).

Diğer : İdrarda küf (fare idrarı) kokusu

2.1.5.1. Fiziksel Bulgular

Erken tedaviye başlanmayan PKU vakalarında, doğumdan hemen sonra fiziksel bulgular normaldir. İdrarda küf (fare idrarı) kokusu en erken bulgu olarak sayılabilmektedir. Tedavi edilmeyen vakalarda, melanin pigmentinde giderek artan eksiklik sonucu zamanla açık renk saç, göz, cilt gelişimi karakteristiktir. Doğal proteinden kısıtlı beslenme tedavisi alan PKU vakalarında tıbbi PKU formula destekleri ile birlikte normal büyüme sağlanmaktadır. Son dönemde sık karşılaşılmamakla birlikte Phe'den kısıtlı beslenme ve azalmış doğal protein alımına bağlı büyüme geriliği bildirilmiştir (32).

2.1.5.2. Nörokognitif Bulgular

Tedavisiz Klasik PKU'lu hastalarda daha sık olmak üzere santral ve periferik sinir sistemi etkilenir, ayrıca psikiyatrik davranışsal işlev bozuklukları görülebilir. Aynı ailedeki PKU'lu bireylerde farklı bulgular görülebilir. Mental retardasyon en belirgin ve istenmeyen klinik bulgudur. Kan Phe düzeyindeki her 100 µM/L artış IQ'da 2-4 puan, >400 µM/L artış mental işlev hızında azalmaya neden olur. Miyelin hasarına bağlı olarak periferik sinir sistemi etkilenir. Tremor ve hiperrefleksi en sık görülen bulgulardandır. Psikiyatrik bulgular arasında otizm, depresyon, psikoz, hiperaktivite, dikkat eksikliği, kendine zarar verme, anksiyete bozuklukları görülür (16,33).

Geç tanımlı küçük PKU'lu çocuklar beslenme tedavisinden hızlı yarar sağlar. Yürüme, konuşmaya başlarlar, entellektüel fonksiyon ve davranışlarda düzelme gösterirler. Psikoz, kendine zarar verme, sinirlilik geriler ancak yine de entellektüel yetersizlik, öğrenme problemleri görülebilir. IQ derecesi tedaviye başlama yaşıyla birliktelik gösterir (16,34,35).

Erken tedavi başlanan uyumlu PKU vakalarında IQ'nun normal olması her zaman bireyleri nöropsikolojik işlev bozukluğundan korumaz. Kognitif bozukluk, bilişsel fonksiyon eksikliği görülebilmektedir (36). Kan Phe düzeyinde dalgalanmalar ise kognitif performansta bozulmaya neden olmaktadır (16). Sadece Phe düzeyi değil, tirozin düzeyinin azalması sonucu Phe/Tyr oranında yükseklik de nörokognitif bulguların gelişmesinde rol oynamaktadır (37,38). Yüksek Phe/Tyr oranı dopamin sentezinde azalmaya öncülük ederek yönetimsel fonksiyonlarda bozukluğa yol açmaktadır. Phe/Tyr oranının >6 olması yönetimsel fonksiyonda bozukluk oluşturken değer <6 olması bu fonksiyonları etkilememektedir (1). PKU'lular tüm akademik faaliyetlere katılabilirler ancak özellikle tedavileri düzenli değilse akademik başarıları PKU olmayan vakalardan düşük olabilir. Aritmetik ve matematikte düşük performans siktir, altta yatan zorluklara bağlı şiddetlenebilir. PKU'lu bireyler harf ve el yazımında, şekil ve geometrik çizimlerde zorlanırlar. Yaşları büyüyünce okulda bilişsel fonksiyon, dikkat eksikliği, işlem hızı zorlukları görülür ve yanlış tanı ile disleksi veya hiperaktivite sanılabilir (3).

Duygusal ve düşünce bozuklukları tedaviye rağmen sürebilir. Psikiyatrik bozukluklar PKU'lularda normal topluluğa göre iki kat fazla olmaktadır, depresyon ve anksiyete özellikle kadın hastalarda daha fazla görülmektedir (39). Çocukluk çağında kan Phe düzeyinde dalgalanma olan hastalarda adölesan çağda anksiyete daha siktir (40). Yüksek Phe düzeyi ile psikiyatrik bozuklukların artışı özellikle 10 yaşından küçüklerde görülmüştür (41). Diğer artış görülen sorunlar olarak bağımsızlık duygusu, başarı azalması, benlik saygısında azalma, sosyal performansta düşüklük, agorafobi, panik atak sayılabilir. Ayrıca tedavi devam etmezse nöbetler, denge kaybı, halüsinasyonlar olabilir. Tedavinin düzenlenmesi ile adölesan ve erişkinlerde düzelme sağlanabilir ancak çocukluk çağı Phe düzeylerinin düşük olması bu açıdan önemlidir (42-44).

2.1.5.3. Serebral Olmayan Bulgular

Tedavi olmuş hastalarda görülebilir. Egzema, kemik yoğunluğu değişimi, böbrek işlevinde bozulmaya bağlı tansiyon yükselmesi (amino asit formülasyonundan bağımsız), metabolik sendrom görülebilenlerden bazılarıdır (3).

2.1.6. Fenilketonüri Tanısı

2.1.6.1. Yenidoğan Tarama

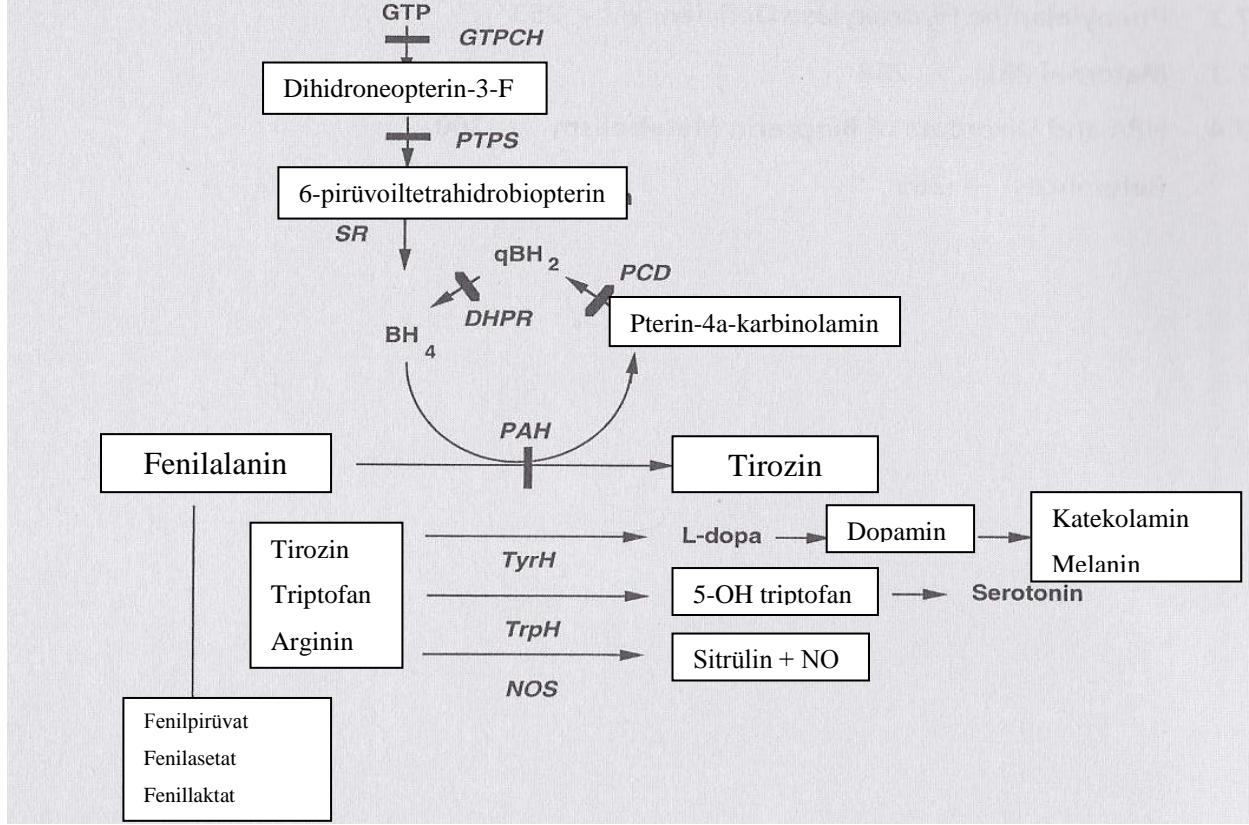
Yenidoğan tarama programları, tüm dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halk sağlığı programları içerisinde çok önemli yeri olan koruyucu sağlık hizmetleridir. Tüm yenidoğanlar PKU için taranmalıdır. Yenidoğan tarama yaşamın ilk üç gününü geçmemelidir. Doğumdan sonra hastaneden taburcu olurken örnek alınmalıdır. İlk 24 saatte alınan örneklerin ikinci kontrolü en geç ilk haftada tekrarlanmalıdır. Bugün T.C. Sağlık Bakanlığı'nın tüm Türkiye'de yürüttüğü 'Yenidoğan Tarama Programı' kapsamında ilk 24-48 saatte ilk kan örneği alınarak gerçekleştirilmektedir, örneğin 24 saat beslenme sonrası olması sonuç için en uygundur. PKU hastalarında *geç tanı* 3 ay – 7 yaş arası tanı konanlar, tedavisiz PKU'lar ise >7 yaşta tanı konanlar olduğu bildirilmiştir. Tanıda her 4 haftalık gecikme IQ'da 4 puan düşmeye neden olur (45).

Guthrie testi; 1960'larda Robert Guthrie (5) tarafından geliştirilmiş, ayrıntılı yöntem 1963'te sağlanmıştır. Topuktan özel filtre kağıdına kan damlası alınarak uygulanır, havada kurumaması sağlanır. Kan emdirilmiş filtre kağıdından küçük bir yuvarlak parça alınarak agar jel (beta-2 tiyenilalanin içeren, bakterinin PHE kullanmasını önleyen madde) ve bacillus subtilis (Phe ile üreyebilir) içeren besiyerine ekilir, yüksek Phe içeren örnek eklenmesi ile mikroorganizmanın inhibisyonu kalkar, üremeye başlar. Kan örneğinin çevresinde yuvarlak bir bakteri halkası oluşur, bakteriyel koloninin çapı Phe'in tahmini düzeyini verir.

Tandem MS testi; güvenilir ve kantitatif düzeyde belirler, plasma ya da kandan tespit edilir. Phe, Tyr düzeyleri, Phe/Tyr oranı ve 30'dan fazla doğumsal metabolik hastalığın teşhis edilebildiği değerli bir testtir (46,47).

2.1.6.2. Ayırıcı Tanı

PKU ayırıcı tanısında sekonder HPA nedenleri, BH4 eksikliği, BH4 yanıtlılığı ve yeni tanımlanan DNAJC12 eksikliği (48) mutlaka yapılmalıdır. Sekonder HPA nedenleri; yenidoğanın geçici tirozinemisi, galaktozemi, tirozinemi, prematürite (49), karaciğer yetersizliği, böbrek yetersizliği, ilaçlar (metotreksat, trimethoprim sulfometaksozol), şiddetli inflamatuvar yanıt olarak sayılabilir. Bu durumlarda Phe düzeyinde yükselmeler olabilir. BH4 eksikliği ise PAH'ın kofaktörü olan BH4'ün seztez ya da döngüsündeki enzim eksikliklerini (dihidropteridin redüktaz (DHPR), pirüvoiltetrahydropterin sentaz (PTPS), guanozintrifosfat siklohidrolaz (GTPCH), piterinkarbinolamin dehidrataz (PCD), sepiapterin redüktaz (SR)) içermektedir (Şekil 2.2). BH4 yükleme sırasında erken dönem (4/8. saat) yanıt uyarıcı olabilirken, plazma ve idrarda biyopterin, neopterin düzeyi ve plazma DHPR enzim aktivitesi ayırıcı tanıda yardımcı olur (50) (Tablo 2.3).



Şekil 2.2: Aromatik amino asit hidroksilazlar ve tetrahidrobiyopterinin fonksiyonu, tetrahidrobiyopterin sentez ve döngüsünde görev alan enzimler

Tablo 2.3: Tetrahidrobiyopterinin ayırıcı tanısındaki laboratuvar bulguları

Sınıflama	Phe (plasma)	BİYOPTERİN (idrar/plasma)	NEOPTERİN (idrar/plasma)	DHPR (plasma)	HVA (BOS)	5-HIAA (BOS)
GTPCH-OR	↑	↓	↓	N	↓	↓
GTPCH-OD	N	N(BOS↓)	N (BOS↓)	N	↓	±↓
PTPS	↑	↓	↑	N	↓	↓
PCD	↑	↓	N (primaterin↑)	N	N	N
DHPR	↑	↑(N)	N	↓	↓	↓
SR	N	N(BOS↓)	N (sepiapterin↑)	N	↓	↓

DNAJC12 eksikliği kan Phe düzeyini artırır. PAH2ın ko-şaperonu gibi davranan ısı-şok protein ile ilişkilidir. Hafif otizmden ağır distoni, entellektüel yetersizliğe kadar geniş bir klinik tablosu vardır (48,51).

2.1.7. Moleküler Genetik

PAH geni; kromozom 12'de (q22-24.1), 13 ekzon, 12 intron, 100 kb genetik veri içeren, tetramer yapıda, tanımlı 1000'den fazla mutasyonu olan bir gendir (52). PKU, PAH geninden otozomal resesif olarak kalıtılır. PKU her iki allelde mutasyon varsa oluşur, eğer tek allel içerirse taşıyıcı olur, yani biyokimyasal ve klinik karakterleri taşımaz.

Mutasyon ekzonun her yerinde, intronun ek yerinde, 'promoter' bölgede veya bilinmeyen bir yerde olabilir (16). Mutasyonlar protein katlanma sorununa ya da katalitik işlev bozukluğuna neden olurlar. Tanımlanmış mutasyonların %59'u misens mutasyon, %16'sı delesyon, %14'ü parça varyantlarıdır. Her mutasyonun enzim aktivitesi farklıdır. Dünyada en sık mutasyon olan p.R408W düşük enzim aktivitesiyle ağır şiddette PKU kliniği yaparken p.E390G yüksek enzim aktivitesiyle hafif şiddette PKU'ya neden olur (3).

2.1.8 Fenilketonüri Tedavisi

PKU tedavisinin temelinde beslenme tedavisi yer almaktadır (11). BH4 yanıtlı hastalarda ilaç tedavisi diyetle birlikte ya da tek başına verilebilir. Farmakolojik şaperon

tedavisi dışında LNAA, glikomakropeptit, fenilalanin amonyak liyaz (PAL) enzim tedavisi, gen tedavisi alternatif tedavi yöntemleridir. PKU tedavisi dünyada ülkeler ve merkezler arası farklılık gösterebilse de en erken zamanda başlamalı ve ömürboyu sürdürülmelidir.

2.1.8.1 Beslenme tedavisi

PKU tedavisinde, beslenme tedavisi altın standart oluşturmuştur. 2017 yılında van Spronsen ve ark. (52)'nin yayınladığı Avrupa rehberine göre; tedaviye 10 günden geç başlanmamalıdır. Ülkeler arası farklılık gösterse de çoğunlukla kabul edilen beslenme tedavisine en geç ilk 21 günde başlanmasıdır (3). Phe'den kısıtlı, Tyr'den zengin beslenme tedavisi; doğal protein kontrol altında olacak şekilde, Phe içermeyen-Tyr'den zengin tıbbi formula, proteini düşük özel ürünler ve gerekirse mikro-besin ögesi desteği verilerek uygulanmaktadır. Protein, enerji, vitamin, mineral, fenilalanin ve tirozin düzeyinin yeterli ve dengeli olması gerekmektedir. PKU'da beslenme tedavisinin esası; doğal proteinden Phe alımının kısıtlanması, Phe içermeyen, Tyr'den zengin amino asit karışımı (esansiyel yağ asidi ve mikro-besin öğeleri destekli) ile eksik proteinin tamamlanması ve düşük proteinli besinlerin (bazı sebze ve meyveler, şekerler, yağlar, düşük proteinli özel ürünler) alumina dayanmaktadır (53). PKU'lu hastaların beslenme tedavisi yaş arttıkça vegan benzeri diyete dönüşür; sebze ve meyvelerin önemi artar. PKU diyeti yüksek karbonhidrat, düşük LC-PUFA, düşük kolesterol alımına yol açabilir (1).

PKU'da beslenme tedavisindeki amaç; optimal kognitif ve psikolojik gelişime sahip sağlıklı çocuk yetiştirmek olmalıdır (54). Bu da PKU'lu bireyi yaşa uygun kan Phe düzeyi aralığında tutarak sağlanır. Beslenme tedavisi, özellikle Klasik PKU hastalarında oldukça kısıtlayıcı olduğundan dikkat edilmelidir. Tedavinin genel prensibi; anormal durumdaki biyokimyayı düzeltmek; kan Phe düzeyini azaltmak, Tyr düzeyini artırmaktır.

Tedavide sağlık ekibi oluşturulması önemlidir. Ekipte; metabolizma uzmanı, biyokimya uzmanı, metabolizma diyetisyeni, hemşire ve diğerleri (sosyal hizmetler görevlisi, ev ekonomisti, genetik uzmanı, kadın doğum uzmanı, klinik psikolog, nörolog, aile hekimi) olmalıdır. Böylece hastaya her konuda destek sağlanabilmektedir.

Beslenme tedavisinde anne sütü, tamamlayıcı beslenme, yasak ve serbest besinler, porsiyonlama, Phe'siz tıbbi formullar, proteini düşük özel ürünler, Phe toleransı değerlendirmesi önemli yer tutmaktadır.

Anne sütü, PKU'lu bebeklerde önemli yararlar sağlar (55). Anne sütü bebeklerin büyüme ve gelişmesi için gerekli olan bir besindir. PKU'lu bebeklerde anne sütü ile birlikte Phe'siz tıbbi formula kullanılarak ve kan Phe değerleri yakından izlenerek beslenebilirler. Yapılan çalışmalar yaşamın ilk yıllarında anne sütü alan PKU'lu bebeklerde büyüme ve zihinsel gelişimin daha iyi olduğunu göstermektedir. Anne sütü düşük proteinli gıdadır. 100 ml'sinde 0,9-1,0 g protein, 46 mg Phe, 50 mg Tyr içerir (1). PKU'da anne sütü Phe içermeyen tıbbi formula ile birlikte verilir. Bazı merkezlerde önce tıbbi formula sonra serbest anne sütü verilerek Phe alımı azaltılır. Bazı merkezlerde ise önce anne sütü sonra tıbbi formula verilerek anne sütünün yararlı etkilerinden maksimum faydalanılır. İki yöntem de başarılıdır.

Tamamlayıcı beslenme yaşamın ilk iki yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerisi şeklinde verilir (56) WHO'ya göre tamamlayıcı beslenmeye başlama altıncı ayda başlanmaktadır (57). Yasak besinler, sınırlı besinler, serbest besinler ve porsiyonlama tamamlayıcı beslenmenin temel aşamalarıdır. Yasak besinler; süt ve süt ürünleri (süt, yoğurt, ayran, cacık, peynir ve çeşitleri, bunlarla yapılan bütün besinler), yumurta, et ve et ürünleri (kırmızı et, tavuk, balık, hindi eti, salam, sosis, sucuk, pastırma, kavurma, kabuklu deniz ürünleri, midye), hayvanın iç organları (beyin, karaciğer, böbrek), normal ekmek (buğday, çavdar, yulaf, mısır ekmekleri), kuru yemişler (findık, fıstık, leblebi, çekirdek çeşitleri, badem, ceviz), kuru baklagiller (kuru fasulye, nohut, mercimek, iç bakla, soya fasulyesi, kuru barbunya), hazır besinler (kraker, bisküvi, kek, kurabiye, pasta ve yasaklarla yapılmış bütün besinler), aspartam ve Phe içeren içecek, sakız, yiyeceklerdir. Sınırlı miktarda tüketilmesi gereken besinler; pilav, patates. Serbest tüketilebilen besinler; bazı sebze ve meyveler, mısır nişastası, sade lokum, sade akide şekeri, tereyağ, sıvı yağ, çay, ıhlamur, adaçayı, çay şekeri, elma suyu, komposto suyu, gazoz, kolalı içeceklerdir.

Porsiyonlama; PKU hastalarının diyeti daha kolay uygulayabilmeleri için besinlerin Phe içeriklerine göre gruplanmasıdır. Porsiyon listelerinde aynı miktarda Phe içeren besinlerin gram olarak karşılıkları gösterilmiştir. Porsiyon listeleri hastanın beslenme tedavisinde istediği besini seçme olanağını sağlar. Bazı besinlerin 30 mg Phe içeren değişim miktarları Tablo 2.4'da gösterilmiştir (58).

Tablo 2.4:Fenilketonüri hastalarının beslenme tedavisinde porsiyonlama. 30 mg fenilalanin içeren meyve ve sebze değişimleri

Meyve ve sebzeler	Miktar (gram)
Elma	280 g
Mandalina	95 g
Portakal	80 g
Armut	215 g
Ayva	250 g
Kayısı	125 g
Şeftali	130 g
Erik	35 g
Kiraz	90 g
Çilek	110 g
Erik (kırmızı)	125 g
Muz	60 g
İncir	95 g
Kavun	135 g
Kivi	100 g
Üzüm (Yeşil)	230 g
Ahududu	70 g
Böğürtlen	60 g
Frenk üzümü (yeşil)	85 g
Greyfurt	115 g
Haki (Trabzon hurması)	165 g
Limon	95 g
Mango	175 g
Nar	100 g
Vişne	95 g
Hurma	55 g
Kuru üzüm	60 g
Kuş üzümü	85 g
Domates	150 g
Salatalık	215 g
Biber (sivri, dolma)	75 g
Kıvırcık salata	60 g

Marul	50 g
Mantar (taze)	35 g
Bamya	35 g
Bezelye	15 g
Kabak	45 g
Karnabahar	45 g
Kereviz (yumrusu)	45 g
Enginar	25 g
Havuç	90 g
Ispanak	25 g
Patlıcan	80 g
Taze fasulye	45 g
Pırasa	35 g
Semizotu	30 g
Bal kabağı	120 g
Brokoli	35 g
Ebegümece	30 g
Kuşkonmaz	45 g
Lahana (beyaz)	60 g
Lahana (brüksel)	20 g
Lahana (kırmızı)	65 g
Lahana (yeşil)	20 g
Maydanoz	15 g
Mısır (taze)	15 g
Pancar	80 g
Pazı	45 g
Sarımsak	10 g
Soğan (taze, kuru)	100 g
Şalgam	75 g
Tere	15 g
Turp (beyaz)	60 g

PKU hastalarının beslenme tedavisinde önemli besinlerin başında sebze ve meyveler gelir. Porsiyonlamamanın sorunsuz uygulandığı küçük yaş döneminin ardından, ergenlik dönemiyle birlikte, hastaların porsiyonlamaya ve diyetle uyumları azalabilmektedir. Erişkin dönemde vegan beslenmeye benzer beslenecek PKU hastaları sebze ve meyveyi en önemli

besin kaynağı olarak seçebilmektedirler. Yakın dönemde sebze ve meyveleri serbest olarak kullanmayı öneren yayınlar yapılmaktadır (59-62), ancak bunlar ileri çalışmalar gerektirmektedir. PKU beslenme tedavisinde sebze ve meyvenin serbestleştirilmesi; hastaların diyetle uyumlarının artmasına, kaçaklarının azalmasına, psikolojik olarak destek olunmasına neden olabilmektedir.

Phe içermeyen *Tyr*'den zengin *L-amino asit* karışımı tıbbi formüller PKU'da beslenme tedavisinin önemli yapıtaşlarıdır. Metabolik kontrol ve protein eksikliğini önlemek için gereklidirler. (3). Ülkeler ve merkezler arası farklılık gösterse de günlük toplam protein alımı çoğunlukla RDA (Recommended Dietary Allowances) tablolarına göre yaşa ve cinsine göre günlük protein ihtiyacına göre belirlenir (63). Bu doz altında kalınırsa protein katabolizması gelişerek protein sentezi etkilenir (Tablo 2.5).

Tablo 2.5: RDA (Recommended Dietary Allowance)'ya göre günlük protein ve enerji gereksinimi

Yaş (yaş)	Vücut Ağırlığı (kg)	Boy Uzunluğu (cm)	Protein (g/kg)	Protein (g/gün)	Enerji (kcal/kg)	Enerji (kcal/gün)
0-6 ay	6	60	2.2	13	108	650
7-12 ay	9	71	1.6	14	98	850
1-3	13	90	1.2	16	102	1300
4-6	20	112	1.1	24	90	1800
7-10	28	132	1.0	28	70	2000
Erkek						
11-14	45	157	1.0	45	55	2500
15-18	66	176	0.9	59	45	3000
19-24	72	177	0.8	58	40	2900
25-50	79	176	0.8	63	37	2900
>51	77	173	0.8	63	30	2300
Kadın						
11-14	46	157	1.0	46	47	2200
15-18	55	163	0.8	44	40	2200
19-24	58	164	0.8	46	38	2200
25-50	63	163	0.8	50	36	2200
>51	65	160	0.8	50	30	1900

Tıbbi formüller; toz, semi-solid ya da sıvı şekilde olabilirler. Günlük kan Phe düzeyi dalgalanmasını önlemek amacıyla formüller günde en az üçe bölünerek verilmelidir (64). Çoğu tıbbi formula vitamin, mineral, eser element, esansiyel yağ asidi ve omega-3 (DHA) içerir ve bu yönden de destek sağlarlar. PKU'da mikro-besin öğelerinin desteği diyetle alınan protein ve yağ kadar önemlidir (65). PKU tedavisinde vazgeçilmez olan tıbbi formüllerin; küçük çocuklarda gastrointestinal sorunlar (karın ağrısı, ishale, kabızlık), erişkinlerde ömür boyu kullanıma bağlı proteinüri, böbrekte glomerüler filtrasyon oranında azalma yapabileceği ileri sürülmüştür (66,67). Kan Phe düzeyi, Phe içermeyen tıbbi formula dozunun belirlenmesinde önemli yer tutar.

Düşük proteinli ürünler (un, makarna, kraker, çikolata, kek, çorba... vb) 100 gramında <50 mg PHE ve/veya <1 g protein içermektedirler. Düşük proteinli ürünler; hastaların besin çeşitliliğini artırır, Phe'den kısıtlı beslenmelerine yardımcı olur, hastaların beslenme tedavilerine uyumlarını artırır.

Phe toleransı; kan Phe düzeyini hedef aralıkta tutacak şekilde doğal proteinlerden alınan maksimum Phe miktarıdır. Bu değer fenotipe, yaşa, hedef kan Phe düzeyi ve ek ilaç tedavisi verilmesine göre farklılık gösterir. Periyodik olarak hızlı büyüme ve tedavi değişimlerinde hesaplanmalıdır. 0-6 ay 25-60 mg/kg, 7-12 ay 25-40 mg/kg, 1-10 yaş 200-700 mg/gün, 11-16 yaş 220-1000 mg/gün'dür (3).

Tyr desteği, beslenmede yetersiz alıma bağlı gelişir. Kan Phe düzeyinde artışa yol açar. Yetersizlik <50 µM/L, eksiklik <30 µM/L kan düzeyinde görülür. PKU'da PAH eksikliğine bağlı olarak esansiyel hale geçen Tyr amino asiti için alım miktarı Tablo 2.6'da gösterilmiştir (68).

Tablo 2.6: Fenilketonüri hastalarının günlük fenilalanin, tirozin, protein, enerji ve sıvı gereksinimleri

	Phe(mg/kg)	Tyr(mg/kg)	Protein(g/kg)	Enerji(kcal/kg)	Sıvı (ml/kg)
Süt çocuğu					
0 - 3 ay	25 - 70	300 - 350	3.50 - 3.00	120 (145 - 95)	160 - 135
3 -6ay	20 - 45	300 - 350	3.50 - 3.00	120 (145 - 95)	160 - 130
6 -9ay	15 - 35	250 - 300	3.00 - 2.50	110 (135 - 80)	145 - 125
9 - 12ay	10 - 35	250 - 300	3.00 - 2.50	105 (135 - 80)	135 - 120
	(mg/gün)	(g/gün)	(g/gün)	(kcal/gün)	(ml/ay)
Kız ve Erkek					
1 - 4 yaş	200 - 400	1.72 - 3.00	30	1,300 (900 - 1800)	900 - 1,800
4 -7 yaş	210 - 450	2.25 - 3.50	35	1,700 (1300 - 2300)	1,300 - 2,300
7 -11 yaş	220 - 500	2.55 - 4.00	40	2,400 (1650 - 3300)	1,650 - 3,300
Kadın					
11 - 15 yaş	250 - 750	3.45 - 5.00	50	2,200 (1500 - 3000)	1,500 - 3,000
15 -19 yaş	230 - 700	3.45 - 5.00	55	2,100 (1200 - 3000)	1,200 - 3,000
>19 yr	220 - 700	3.75 - 5.00	60	2,100 (1400 - 2500)	2,100 - 2,500
Erkek					
11 - 15 yaş	225 - 900	3.38 - 5.50	55	2,700 (2000 - 3700)	2,000 - 3,700
15 - 19 yaş	295 - 1,100	4.42 - 6.50	65	2,800 (2100 - 3900)	2,100 - 3,900
>19 yr	290 - 1,200	4.35 - 6.50	70	2,900 (2000 - 3300)	2,000 - 3,300

Sınırlı Tyr alımı santral Tyr düzeyini azaltır PKU'da nöropsikolojik sorunlara neden olur (69).

Adölesan çağ ile birlikte PKU'da beslenme tedavisine uyum giderek azalmaktadır (70). Beslenme tedavisine uyumun sağlanması için eğitim programları, hasta ve aileye psikolojik ve pratik destek sağlanması, sağlık profesyonelleri ile aile ve hasta arasında iletişimin geliştirilmesi, sağlık profesyonelleri ile hasta ve bakıcı arasında sözleşme uygulaması, yanıtı vakalarda BH4 tedavisi ile diyetin serbestleştirilmesi uygulanmaktadır.

Beslenme tedavisine uyumun sağlanmasındaki güçlükler; diyeti hazırlamanın yükü [diyet düzenlenmesinde bakıcıların harcadığı zaman 527 saat/yıl (1 saat 24 dk/gün), erişkin hastaların harcadığı zaman 175 saat/yıl (30 dk/gün)], sosyal ve finansal faktörler (düşük aile bağı, ayrılık, ekonomik durum, 18 yaşından sonra hastanın sağlık sigortası eksikliği), izlemdeki sorunlar (evde izlem sistemi olmaması), kendi diyetini yönetmede güçlük (duygu durumunda değişim, düşük bilişsel durum) ve gebelik olarak sayılabilir (2,24,71).

2.1.8.2 Tetrahidrobiyopterin Tedavisi

BH₄; PAH enziminin kofaktörüdür. Farmasötik şaperon gibi davranmaktadır. PAH'ın tetramer yapısını stabilize ederek PAH aktivitesini artırır. Sonuçta kan Phe düzeyi düşer, Phe toleransı artar (16). Bugün için BH₄ tedavisi kabul edilebilir derecede güvenilirdir (72). >1000 adet PAH mutasyonu tanımlanmıştır ve bunların bir kısmı BH₄'e yanlıdır. Hastaların BH₄ yanlılığı genotip analizi ve BH₄ yükleme testi ile değerlendirilmelidir. BH₄ tedavisi tek başına ya da beslenme tedavisi ile birlikte uygulanabilir. Günde tek doz ve emilimi artırdığından yağlı besinlerle birlikte alınması önerilir. BH₄'ün günlük dozu hastanın vücut tartısına göre belirlenir (5-20 mg/kg/gün). BH₄ tedavisinin bazı hastalarda beyin fonksiyonunu artırdığı bildirilmiştir (73).

2.1.8.3. Diğer Tedaviler

Büyük nötral amino asitler (LNAA, Large Neutral Amino Acids); histidin, izolösin, metiyonin, Phe, treonin, triptofan, Tyr ve valindir. Tüm LNAA'lar beyne L-tip amino asit taşıyıcısı (LAT-1) ile taşınırlar. PKU hastalarında Phe içermeyen LNAA verilerek Phe'in beyne geçişi önlenir, böylece beyin Phe birikmesine bağlı zararlı etkilerden korunur (74,75). Phe kısıtlaması olmadan çocukluk ve gebelikte tek başına tedavi yöntemi olarak kullanılmayacağı gösterilmiştir. Erişkinlerde kullanımı konusunda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (4).

Glikomakropeptid (GMP); peynir altı suyu, 'whey' proteinden elde edilmiştir. Phe'i düşüktür. Doğal L-amino asit alternatifidir. Saf olanı aromatik amino asit içermez (Phe, Tyr, triptofan, histidin, arginin, sistein), rezidüel Phe içerir. Bir gram protein eşdeğeri, 1,5 mg Phe sağlar. Fare çalışmalarında beyne Phe geçişini önlediği bildirilmiştir (76). GMP saşe (35 g) 20 gr protein, 120 kcal enerji, 6,5 gr karbonhidrat, 1,5 gr yağ, GMP sıvı poş 20 gr protein, 124 kcal enerji, 9,4 gr karbonhidrat, 0,7 gr yağ içerir. GMP'nin olası faydaları azot tutulumunu düzenleme, beyin Phe'ini azaltma, kemik sağlığını düzenleme, tokluk sağlama, prebiyotik benzeri etki yapma olarak sıralanabilir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Fenilalanin amonyak liyaz (PAL) enzim tedavisi; Phe'ini toksik olmayan transsinamik asit ve amonyağa indirger, kofaktör ihtiyacı yoktur. >16 yaş hastalara uygulanabilir.

Pegvalias (PEGylated recombinant anabaena variabilis phenylalanine ammonia lyase) olarak subkutan verilir. Artralji, baş ağrısı gibi yan etkileri vardır. Çocuklarda yeterli çalışmalar yoktur. Daha ileri çalışmalara gereksinim vardır (77,78).

Gen tedavisi; en umut verici yeni tedavi yöntemlerindedir. Karaciğerde rekombinant adeno-ilişkili virus vektörü (AAV) kullanılarak sıçanlarda HPA'yı düzelttiği bildirilmiştir. İskelet kası ise ikinci bir hedefdir. Gelecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (79-81).

Farmakolojik şaperonlar; küçük moleküllerdir. Hücreye girerek katlanma bozukluğu olan mutant proteinleri düzeltirler (69). Daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Karaciğer transplantasyonu; riskleri ve komplikasyonları nedeniyle PKU'da tercih edilmemektedir.

2.1.9. Fenilketonüri izlemi

Kan Phe düzeyi, izlemde birincil kriterdir (34,35,52). Çeşitli ülkelerde merkezler arasında izlem konusunda tam bir uzlaşma yoktur. Yaş grubuna göre kan Phe ve Tyr düzeyi takibi, muayene ve diğer takiplerin sıklığı değişmektedir (Tablo 2.7).

Tablo 2.7: Fenilketonüri hastalarının yaşa göre izlemi

Yaş	Kan verme	Muayene	Entellektüel gelişim
0-3 ay	Haftalık	1-3 ay	
4-12 ay	Haftalık	1-3 ay	X
1-2 yaş	Haftalık	2-6 ay	
2-3 yaş	Haftalık	2-6 ay	X
4-6 yaş	15 günde bir	3-6 ay	X
7-9 yaş	15 günde bir	6 ay	
10-12 yaş	Aylık	6 ay	X
13-15 yaş	Aylık	6 ay	X
>15 yaş	Aylık	6-12 ay	X

Ülkeler ve merkezler arasında kan Phe düzeyi takip aralığı da değişmektedir. Yaşa göre değişen bu aralık için henüz uzlaşma yoktur (Tablo 2.8) (16).

Tablo 2.8: Farklı ülkelerdeki kan fenilalanin düzeyi takip aralığı

	Kan fenilalanin takip aralığı					
	<2 y	2-6 y	7-9 y	10-12 y	13-15 y	>16 y
Avustralya	100-350	100-350	100-350	100-450*	100-450*	100-450*
Avusturya	40-240	40-240	40-240	40-900	40-900	40-1200
Hırvatistan	130-240	130-360	130-360	130-600	130-600	130-960
Danimarka	120-300(<4)	120-400(4-8)	120-600(8-10)	120-700	120-900	120-900
Fransa	120-300	120-300	120-300	120-600	120-900	120-1200
Almanya	40-240	40-240	40-240	40-900	40-900	40-1200
Macaristan	120-360	120-360	120-480	120-480	120-480(7-14)	120-600
İtalya	120-360	120-360	120-360	120-360	120-600	120-600
Japonya	120-240	120-360	180-360	180-480	180-600	180-900
Hollanda	120-360	120-360	120-360	120-360	120-600	120-600
Polonya	120-360	120-360	120-360	120-720	120-720	120-720
Portekiz	120-360	120-360	120-360	120-360	120-480	120-480
İspanya	<360	<360	<480	<480	<720	<720
İsviçre	100-300	100-400	100-400	100-600	100-600	100-600
İngiltere	120-360	120-360	120-480	120-480	120-700	120-700
ABD	120-360	120-360	120-360	120-360	120-600	120-900

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda fenilketonüri hastalarının takip kriterleri Tablo 2.9'da gösterilmiştir.

Tablo 2.9: İstanbul Tıp Fakültesi'nde fenilketonüri hastalarının yaşa göre izlem kriterleri

Yaş (yıl)	Hedef Kan Fenilalanin Düzeyi	Muayene	Fenilalanin ve tirozin tayin sıklığı	Biyokimya
0 - 1	60 - 360	Ayda bir	Haftada bir	6. Ay
1 - 3	60 - 360	Üç ayda bir	Haftada bir	Yılda bir
3 - 6	60 - 360	Üç-altı ayda bir	15 günde bir	Yılda bir
6 - 10	60 - 360	Altı ayda bir	15 günde bir	Yılda bir
10 - 15	60 - 600	Altı ayda bir	Ayda bir	Yılda bir
≥ 15	60 - 900	Yılda bir	Ayda bir	Yılda bir

van Spronsen ve ark. (52), 2017 yılında Fenilketonüri Hastalarının Tanı ve Tedavisinde Avrupa Rehberi'ni yayınlamışlardır. Bu rehberde, kan Phe düzeyi <360 $\mu\text{M/L}$ olanların tedavi edilmesi önerilmemektedir. Kan Phe düzeyi >360 $\mu\text{M/L}$ olanlara tedavi başlanarak düzeyi 360-600 $\mu\text{M/L}$ arasında olanlarda 12 yaşa kadar, >600 $\mu\text{M/L}$ olanlarda ömürboyu tedavi önerilmektedir. Erişkinde ortaya çıkabilecek sorunlar nedeniyle ömürboyu

sistematik takip gerekmektedir. 12 yaşa kadar tedavi edilen hastaların kan Phe düzeyi 120-360 $\mu\text{M/L}$, 12 yaş sonrası tedaviye devam edilenlerde ise 120-600 $\mu\text{M/L}$ arasında tutulması önerilmektedir. >12 yaşta, altı aylık dönemde,%50'den fazlakan örneğinde Phe düzeyi belirlenen hedefin üzerindeyse; takip sıklaştırılmalı, gerekirse psikolojik destek verilmeli, hastane yatışı yapılmalıdır.

Kan Phe düzeyinin yorumlanması ve takibini bazı durumlar zorlaştırmaktadır. Hastaların bilinçli olarak ihtiyaçlarından az Phe alımları, araya giren enfeksiyonlar, gün içi ve günler arası kan Phe düzeyi dalgalanmaları, enerji alım miktarı, tıbbi formülaların doz ve zamanı, doğal protein alım miktarı, büyüme dönemleri bunlar arasındadır (1,82,83).

Mikro-besin öğelerinden; A, C, E vitaminleri, selenyum, koenzim Q-10, B2, B6, B12 vitaminleri, folik asit, demir, çinko, kalsiyum, karnitin, LC-PUFA, D vitamin alımının PKU'lularda izlemde değerlendirilmesi önemlidir. PKU vakaları hayvansal ürün almadıklarından B12 eksikliği riski altındadırlar. Kanda B12 vitamini ve homosistein düzeyi yıllık değerlendirilmelidir. DHA (dokosaheksanoik asit) desteği (15 mg/kg) verilmelidir. Üç yıllık destek sonrası biyokimyasal ve işlevsel olarak destek almış ile almamış arasında fark görülmemektedir (1,84). PKU tedavisi kalsiyum eksikliğine yol açabilir; osteopeni, osteoporoz görülebilir, izlemde DXA altın standarttır (85).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma, tek merkezli olarak İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nde izlenen hastalarda gerçekleştirildi. Araştırmaya, 'Klasik Fenilketonüri' tanısıyla takip edilen ergen hastalar arasından araştırma kriterlere uygunluğu değerlendirilerek rastgele seçilen 28 gönüllü katıldı. Araştırmanın uygulama aşamasından önce gönüllü hastalar ve velilerine yönelik bilgilendirici eğitim, 08.11.2017 tarihinde gerçekleştirildi. Araştırmanın 09.11.2017 – 06.12.2017 tarihleri arasında, 28 gün süren uygulaması boyunca, hastalardan her gün alınan kapiler kuru kan örneklerinde fenilalanin (Phe) ve tirozin (Tyr) düzeyleri, Phe/Tyr oranı İstanbul Üniversitesi Klinik Biyokimya Merkez Laboratuvarı Tıbbi Biyokimya Beslenme ve Metabolizma Laboratuvarı'nda yüksek basınçlı likid kromatografi (HPLC, high performance liquid chromatography) yöntemiyle ölçüldü. Uygulama boyunca hastalardan dört kez 'üçer günlük besin tüketim kaydı' BEBİS 7.2 programıyla tek araştırmacı (A.Y.) tarafından değerlendirildi.

3.2. Araştırmada Gönüllü Bireylerin Seçimi

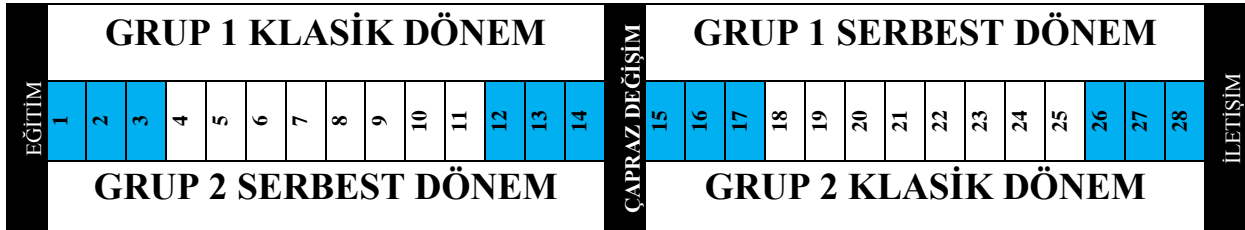
Klasik Fenilketonüri tanısıyla düzenli takip edilen, erken tanı almış, 10-15 yaş arası ergen yaş grubunda olan, hastalığı nedeniyle Phe'den kısıtlı Tyr'den zengin tıbbi PKU formulası ve özel ürün destekli beslenme tedavisi alan, izlemde kan Phe düzeyleri yaş grubuna uygun normal aralıkta seyreden, nörolojik bulgusu olmayan hastalar arasından, rastgele seçilen 30 hasta gönüllülük onayları alınarak araştırmaya alındı. İlk aşamada, iki kişinin özel nedenlerle araştırmaya devam etmek istememesi sonucu, çalışma 28 katılımcı ile gerçekleştirildi.

Bu araştırmada; serbest sebze ve meyve kullanımının değerlendirilmesi, beslenme tedavisinde doğal proteinden alınan Phe kullanımı en kısıtlı olan 'Klasik Fenilketonüri' vakalarında uygulandı. İzlemde yaşa göre normal kan Phe düzeyi hedefi daha geniş olan ergen yaş grubu incelendi.

3.3. Araştırmanın Amacı ve Genel Planı

Araştırmamızda, Klasik PKU’lu ergen hastaların beslenme tedavisinde sebze ve meyve kullanımının serbestleştirilmesinin değerlendirilmesi amaçlandı. Böylece hastaların beslenmesinde tedavi etkinliğinin artırılması, besin kaçaklarının engellenmesi, özgür beslenmenin sağlanması, günlük yaşamlarının kolaylaştırılması, vitamin ve mineral eksikliklerinin önlenmesi, psikolojik olarak olumlu destek sağlanması halinde yaşa uygun hedeflenen kan Phe düzeyinin bu durumdan nasıl etkileneceği araştırıldı. Bu amaçla Phe içeriği <100mg/100 g (United States Department of Agriculture (USDA)) olan sebze ve meyvelerin günlük serbest olarak kullanımlarının hastalardan alınan kuru kan damlası örneğinde bakılan kan Phe düzeyine etkileri incelendi.

Katılımcılara 28 gün sürecek uygulama öncesi bilgilendirme eğitimi verildi (Şekil 3.1). Ebeveyn ve ergenin birlikte eğitim aldığı bu dört saatlik eğitimde; katılımcıların ve ebeveynlerinin bildirilmiş olurları alınarak uygulama sırasında yapılacaklar, uyulması gereken kurallar, öneriler, önlemler gibi bir çok konuda bilgi verilip uygulama boyunca gönüllülerin kullanacakları ürünler (Guthrie kağıdı, besin tüketim kaydı kağıdı, eğitim broşürü, v.b.) teslim edildi.



Şekil 3.1: Çalışma gruplarının toplam 28 gün süren çapraz kontrollü (cross-over) iki farklı dönemi ile her dönemde ilk ve son üç gün besin tüketim kaydı alınması

Çapraz kontrollü (cross-over) deneysel araştırma olarak planlanan çalışmada 28 hasta rastgele olarak 14'er kişilik iki gruba 'Grup 1 ve Grup 2' ayrıldı. Grup 1'in klasik beslenme tedavisi uyguladığı dönem 'Grup 1 Klasik Dönem', sebze ve meyveleri serbest aldığı dönem 'Grup 1 Serbest Dönem', Grup 2'nin serbest sebze meyve aldığı dönem 'Grup 2 Serbest Dönem', klasik beslenme tedavisi uyguladığı dönem 'Grup 2 Klasik Dönem' olarak

tanımlandı. Klasik beslenme döneminde vakaların 14 gün boyunca Phe'den kısıtlı, Tyr'den zengin, özel ürünlü tıbbi formula destekli beslenme tedavilerine devam etmeleri sağlandı. Serbest beslenme döneminde ise Phe içeriği <100mg/100g olan sebze ve meyveleri serbestce, porsiyon hesabı olmaksızın, örnek beslenme listesi verilmeksizin kullanmaları sağlandı ancak değerlendirilebilmesi için ebeveynlerin alınan miktarları ölçmeleri istendi. Sebze ve meyvelerin Phe içeriklerinin değerlendirilmesinde USDA verilerinden yararlanıldı. Phe içeriği >100mg/100g olan sebzeler (bakla, bezelye, börülce, brokoli, Brüksel lahanası filizi, kuru domates, Frenk soğanı, ıspanak, karalahana, yeşil karnabahar, kuru turp, kahverengi mantar, mısır, pazı, soya fasulyesi), Phe içeriği >100mg Phe/100g olan meyveler (avokado, kuru kayısı, kuru muz, kuru şeftali) belirlendi. Bu sebze ve meyvelerin serbest dönemde alınmaması diğer tüm sebze ve meyvelerin serbest olarak kullanılması sağlandı. Örnek bir beslenme listesi verilmeyen her iki grubun Phe içermeyen tıbbi formula kullanımlarının devam etmesi, yasak besinleri kullanımlarının önlenmesi, sebze ve meyve dışındaki besinleri Phe porsiyonlarına uygun olarak kullanmaları sağlandı.

İlk 14 gün boyunca iki gruptan her gün kapiler kuru kan damlası örneği almaları, ilk üç ve son üç gün günlük besin tüketim kaydı vermeleri istendi. Kan örneklerinin, gece açlığı sonrası sabah 07:00-09:00 saatleri arası, Phe içermeyen tıbbi formula kullanmadan ve kahvaltı etmeden önce alınması sağlandı. 14. gün gönüllü hastalar ile velilerine ikinci bilgilendirme iletişim (telefon görüşmesi ve mesaj gönderimi) yoluyla verildi ve iki grup çapraz değişim yapılarak (cross-over) önceden klasik beslenme tedavisi uygulanan grupta sebze ve meyvenin serbestleştirilmesi, sebze ve meyvenin serbest alındığı grubun da klasik beslenme tedavisine dönmesi sağlandı. İkinci 14 gün boyunca yeni grupların kurallarına uygun beslenmeleri, her gün kapiler kuru kan damlası örneği almaları, ilk üç ve son üç gün besin tüketim kaydı örneği vermeleri sağlandı. Uygulama sonunda gönüllü hastalar ve ailelerine sonuncu bilgilendirme yapılarak araştırmanın uygulaması değerlendirilmek üzere sonlandırıldı. Sonuçta her hastadan elde edilen tüm veriler '28 adet kapiler kuru kan örneği ile dört dönem uygulanan üç günlük besin tüketim kayıtları' değerlendirildi.

3.4. Araştırma Verilerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.4.1. Kapiler Kuru Kan Damlası Örneklerinde Fenilalanin ve Tirozin Tayini

Araştırmanın 28 gün süren uygulaması boyunca her iki gruptaki toplam 28 hastadan her gün Guthrie kağıdına alınan kuru kan damlası örneklerinde fenilalanin ve tirozin düzeyleri ‘Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografı (HPLC)’ yöntemiyle ölçüldü. Elde edilen verilerden Phe/Tyr oranları değerlendirildi.

3.4.2. Besin Tüketim Kayıtları

Klasik ve serbest beslenmenin uygulandığı her iki 14 günlük dönemin ilk üç ve son üç gününde alınan ‘üç günlük besin tüketim kayıtları’ (her hastadan dört kez üç günlük besin tüketim kaydı)nda PKU hastalarının tükettikleri besin ögeleri miktarları BEBİS 7.2 ile hesaplandı. Hastaların günlük tükettikleri tüm besinlerden aldıkları toplam Phe, yalnız sebze meyveden aldıkları Phe ve protein miktarı, tıbbi formula protein miktarı, doğal besinlerden aldıkları protein miktarı, enerji miktarları ile günlük alınan enerjideki proteinlerden, yağdan ve karbohidratlardan sağlanan enejinin yüzdeleri ve günlük lif miktarları değerlendirildi.

3.4.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Tüm gruplardan elde edilen veriler SPSS 21.0 programından yararlanarak Sample Paired T-Test ve Mann-Whitney U Test ile değerlendirildi, $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Araştırma bütçesi 11.370 TL olarak belirlendi, mevcut masraf Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi’nden sağlandı. BAP kodu: TDK-2017-25367, BAP sözleşme tarihi: 11.07.2017. Etik Kurul onay tarihi: 27.02.2017 Etik Kurul onay sayısı: 211, Etik Kurul değişiklik onay tarihi: 28.03.2017, Etik Kurul değişiklik onay sayısı: 342.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grupları

Klasik fenilketonüri (PKU)'li ergenlerde (10-15 yaş) serbest sebze ve meyve kullanımının çapraz değişim (cross-over) yöntemi ile araştırıldığı bu çalışmada, 28 hasta rastgele olarak 14'er kişilik iki gruba ayrıldı. Uygulamanın başında tüm katılımcılara (n= 28) bilgilendirici eğitim verildi. 14. günün sonunda her iki grup vakalarıyla iletişime geçilerek çapraz değişim yapıldı. 28. gün sonunda tüm katılımcılarla iletişime geçilerek çalışmanın uygulaması sonlandırıldı

Grup 1 vakaları (n=14) ilk 14 gün (*Grup 1 Klasik Dönem*) 'PKU Klasik Beslenme Tedavisi' ile fenilalanin (Phe) içeriğine göre porsiyonlanmış sebze ve meyve, çapraz değişim sonrası ikinci 14 gün (*Grup 1 Serbest Dönem*) ise Phe düzeyine bakılmaksızın 'serbest sebze ve meyve' aldılar (Tablo 4.1).

Grup 2 vakaları (n=14) ise ilk 14 gün (*Grup 2 Serbest Dönem*) 'serbest sebze ve meyve', çapraz değişim sonrası ikinci 14 gün (*Grup 2 Klasik Dönem*) 'PKU Klasik Beslenme Tedavisi' uygulayan Klasik PKU'lu ergenlerdi.

Grup 1 (n=14) vakalarının sekizi kız (%57,1), altısı erkekti (%42,9). Yaş ortalama \pm SS değeri $13,5 \pm 1,5$ yıl, PKU ilk tanı yaşı $35,2 \pm 20,1$ gündü. Kızların vücut tartısı ortalama \pm SS değeri $48,8 \pm 9,8$ kg, boy uzunluğu ortalama \pm SS değeri $150,6 \pm 12,3$ cm, vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama \pm SS değeri $21,4 \pm 2,9$ erkeklerden fazlaydı. Vakaların Phe toleranslarının Klasik PKU'ya uygun olarak <20 mg/kg olduğu ($18,6 \pm 3,7$) belirlendi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Grup 1 ve Grup 2 klasik fenilketonürlü ergen vakaların özellikleri

	Grup 1 (n=14)	Grup 2 (n=14)
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS
Yaş (yıl)	13,5 ± 1,5	12,5 ± 1,0
Tanı yaşı (gün)	35,2 ± 20,1	32,2 ± 19,8
İlk tanı kuru kan Phe düzeyi (µM/L)	1711,8 ± 460,6	1654,3 ± 379,4
İlk tanı kuru kan Tyr düzeyi (µM/L)	82,4 ± 49,0	75,8 ± 59,9
İlk tanı Phe/Tyroran	23,9 ± 8,6	28,4 ± 13,5
Vücut tartısı (toplam) (kg)	45,3 ± 10,0	42,1 ± 10,6
<i>Kızlar (kg)</i>	48,8 ± 9,8 (n=8)	43,0 ± 11,3 (n=5)
<i>Erkekler (kg)</i>	40,3 ± 8,7 (n=6)	41,6 ± 10,8 (n=9)
Boy uzunluğu toplam vaka (cm)	148,6 ± 10,6	145,3 ± 6,8
<i>Kızlar (cm)</i>	150,6 ± 12,3 (n=8)	147,5 ± 7,5 (n=5)
<i>Erkekler (cm)</i>	145,8 ± 7,9 (n=6)	144,0 ± 6,5 (n=9)
Vücut kitle indeksi	20,3 ± 3,5	19,7 ± 3,7
<i>Kızlar</i>	21,4 ± 2,9 (n=8)	19,6 ± 4,2 (n=5)
<i>Erkekler</i>	19,0 ± 3,9 (n=6)	19,8 ± 3,6 (n=9)
Phe toleransı (mg/kg)	18,6 ± 3,7	20,6 ± 3,0

Grup 2 (n=14) vakalarının dokuzu erkek (%64,2), beşi kızdı (%35,8). Yaş ortalama ± SS değeri 12,5 ± 1,0 yıl, PKU ilk tanı yaşı 32,2 ± 19,8 gündü. Kızların vücut tartısı ortalama ± SS değeri 43,0 ± 11,3 kg, boy uzunluğu ortalama ± SS değeri 147,5 ± 7,5 cm olup erkeklerden fazla, erkeklerin VKİ ortalama ± SS değeri 19,8 ± 3,6 olup kızlardan hafif fazlaydı. Katılımcıların Phe toleransının 20 mg/kg civarında olduğu (20,6 ± 3,0) görüldü (Tablo 4.1).

4.2. Sabah Açlık Kuru Kan Damlası Örneklerinin Değerlendirilmesi

Her iki grubun (*Grup 1 ve Grup 2*) vakalarından 14 gün boyunca her sabah açlıkta Guthrie kartına kuru kan damlası örneği, ayrıca 14 günün ilk ve son üç gününde ‘üç günlük besin tüketim kaydı’ almaları sağlandı. Çapraz değişim ile farklı dönem beslenmesine geçiş yapan her iki grubun yine 14 gün boyunca her sabah açlıkta kuru kan damlası örneği ve 14 günün ilk ve son üç gününde ‘üç günlük besin tüketim kaydı’ almaları sağlandı. (Şekil 3.1).

Alınan kapiler kuru kan damlası örneklerinde hastaların kan Phe, Tyr düzeyleri ölçüldü ve Phe/Tyr oranları hesaplandı. Alınan besin tüketim kayıtlarından ise katılımcıların günlük tüm besinlerden toplam Phe alımları, yalnız sebze ve meyveden Phe alımları, yalnız sebze ve meyveden protein alımları, tıbbi PKU formuladan protein alımları, doğal protein

alımları, enerji alımı, toplam enerjideki protein yüzdeleri, yağ yüzdeleri, karbonhidrat yüzdeleri ve lif alımları değerlendirildi.

4.2.1. Kuru Kan Fenilalanin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Grup 1 ve Grup 2 vakalarının kuru kan fenilalanin düzeylerinin karşılaştırılması. Grup 1 vakaları klasik beslenme döneminden serbest beslenme dönemine geçtiğinde, kuru kan Phe düzeylerinde anlamlı artış ($p=0,013$) görülmüştür. Grup 2 vakalarında ise serbest dönemden klasik döneme geçtiğinde, kan Phe düzeyinde belirlenen artış istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,203$) değildir. Toplam vakalar değerlendirildiğinde, klasik dönemden serbest döneme geçişte anlamlı fark ($p=0,327$) saptanmamıştır. Grup 1 yaşa uygun normal kan Phe düzeyinin üzerinde seyrederken, Grup 2 ve Toplam vakalar normal kan aralığında seyretmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Grup 1 ve Grup 2 vakalarının kuru kan fenilalanin düzeylerinin karşılaştırılması

	Kan Fenilalanin Düzeyi ($\mu\text{M/L}$)		P
	Ortalama \pm SS		
Grup 1 (n= 14)			
Klasik dönem	586,0 \pm 284,9		,013
Serbest dönem	724,6 \pm 409,7		
Grup 2 (n= 14)			
Serbest dönem	285,5 \pm 193,8		,203
Klasik dönem	347,9 \pm 252,9		
Toplam vakalar (n= 28)			
Klasik dönem	467,0 \pm 290,8		,327
Serbest dönem	505,0 \pm 385,9		

Tedaviye Uyumlu Grup ile Uyumsuz Grubun belirlenmesi. Grup 1 ve Grup 2'nin verileri elde edildikten sonra, her iki grup vakaları retrospektif olarak ayrıntılı değerlendirildi. Çalışmaya başlanmadan önce son bir yıllık dönemde tedavi başarısı $<70\%$ olan sekiz kişi 'Uyumsuz Grup' [Grup 1 (n=7), Grup 2 (n=1)], tedavi başarısı $>70\%$ olan 20 kişi 'Uyumlu Grup' [Grup 1 (n=7), Grup 2 (n=13)]'u oluşturdu (Tablo 4.5).

Uyumsuz Grup (n=8) vakalarının, dördü kız (%50), dördü erkekti (%50). Yaş ortalama \pm SS değeri $13,5 \pm 1,5$ yıld. Kızların vücut tartısı ortalama \pm SS değeri $51,3 \pm 6,5$ kg, boy uzunluğu ortalama \pm SS değeri $157,8 \pm 7,3$ cm olup erkeklerden fazla, erkeklerin VKİ ortalama \pm SS değeri ise $21,5 \pm 4,7$ olup kızlardan fazlaydı (Tablo 4.5).

Uyumlu grup (n=20) vakalarının ise onbiri erkek (%55,0), dokuzu (%45) kızdı. Yaş ortalama \pm SD değeri $12,5 \pm 1,5$ yıld. Kızların vücut tartısı ortalama \pm SS $44,5 \pm 11,4$ kg, boy uzunluğu ortalama \pm SS değeri $145,7 \pm 9,7$ cm, VKİ ortalama \pm SS değeri $20,7 \pm 3,7$ olup erkeklerden fazlaydı (Tablo 4.3).



Tablo 4.3: Çalışma grupları (Grup 1 ve 2) ile Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının özellikleri

	Grup 1 (n=14) Ortalama ± SS	Grup 2 (n=14) Ortalama ± SS	Uyumsuz Grup (n=8) Ortalama ± SS	Uyumlu Grup (n=20) Ortalama ± SS
Yaş (ay)	13,5 ± 1,5	12,5 ± 1,0	13,5 ± 1,5	12,5 ± 1,5
Tanı yaşı (gün)	35,2 ± 20,1	32,2 ± 19,8	35,4 ± 22,0	32,9 ± 19,1
İlk tanı Phe düzeyi (µM/L)	1711,8 ± 460,6	1654,3 ± 379,4	1632,0 ± 403,8	1699,5 ± 425,4
İlk tanı Tyr düzeyi (µM/L)	82,4 ± 49,0	75,8 ± 59,9	72,4 ± 27,2	81,3 ± 61,1
İlk tanı Phe/Tyr oranı	23,9 ± 8,6	28,4 ± 13,5	23,9 ± 6,9	27,1 ± 12,7
Vücut tartısı (toplam) (kg)	45,3 ± 10,0	42,1 ± 10,6	47,8 ± 10,1	42,0 ± 10,0
<i>Kızlar (kg)</i>	48,8 ± 9,8	43,0 ± 11,3	51,3 ± 6,5	44,5 ± 11,4
<i>Erkekler (kg)</i>	40,3 ± 8,7	41,6 ± 10,8	44,3 ± 12,8	39,9 ± 8,8
Boy uzunluğu (toplam) (cm)	148,6 ± 10,6	145,3 ± 6,8	150,0 ± 10,7	145,7 ± 8,0
<i>Kızlar (cm)</i>	150,6 ± 12,3	147,5 ± 7,5	157,8 ± 7,3	145,7 ± 9,7
<i>Erkekler (cm)</i>	145,8 ± 7,9	144,0 ± 6,5	142,3 ± 7,2	145,6 ± 6,9
Vücut kitle indeksi	20,3 ± 3,5	19,7 ± 3,7	21,1 ± 3,8	19,6 ± 3,4
<i>Kızlar</i>	21,4 ± 2,9	19,6 ± 4,2	20,7 ± 3,2	20,7 ± 3,7
<i>Erkekler</i>	19,0 ± 3,9	19,8 ± 3,6	21,5 ± 4,8	19,7 ± 3,3
Phe toleransı (mg/kg)	18,6 ± 3,7	20,6 ± 3,0	17,6 ± 4,7	20,4 ± 2,5

Tablo 4.4: Grup 1 ve Grup 2'nin cinsiyete göre vücut tartısı ve boy uzunluğu değerlendirmesi

	Ortalama \pm SS	P
Vücut tartısı (kızlar)		
Grup 1	48,8 \pm 9,8	0,380
Grup 2	43,0 \pm 11,3	
Vücut tartısı (erkekler)		
Grup 1	40,3 \pm 8,7	1,000
Grup 2	41,6 \pm 10,8	
Boy uzunluğu (kızlar)		
Grup 1	150,6 \pm 12,3	0,420
Grup 2	147,5 \pm 7,5	
Boy uzunluğu (erkekler)		
Grup 1	145,8 \pm 7,9	0,478
Grup 2	144,0 \pm 6,5	

Tablo 4.5: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının cinsiyete göre vücut tartısı ve boy uzunluğu değerlendirmesi

	Ortalama \pm SS	P
Vücut tartısı (kızlar)		
Uyumsuz grup	51,3 \pm 6,5	0,440
Uyumlu grup	44,5 \pm 11,4	
Vücut tartısı (erkekler)		
Uyumsuz grup	44,3 \pm 12,8	0,514
Uyumlu grup	39,9 \pm 8,8	
Boy uzunluğu (kızlar)		
Uyumsuz grup	157,8 \pm 7,3	0,037
Uyumlu grup	145,7 \pm 9,7	
Boy uzunluğu (erkekler)		
Uyumsuz grup	142,3 \pm 7,2	0,472
Uyumlu grup	145,6 \pm 6,9	

Uyumsuz Grup ve Uyumlu Grup vakalarının çalışmamızda elde edilen kuru kan Phe düzeylerinin karşılaştırılması. Uyumsuz Grupta klasik dönem ve serbest dönem kuru kan Phe düzeyleri karşılaştırıldığında, değerler serbest dönemde anlamlı olarak yüksektir (p=0,002).

Her iki dönemde de kan Phe düzeyi yaşa göre hedeflenen düzeyden (kan Phe düzeyi <600 $\mu\text{M/L}$) yüksektir. *Uyumlu Grupta* ise kuru kan Phe düzeyleri, serbest dönemde klasik dönemden istatistiksel olarak anlamlı fark göstermese de daha düşüktür ($p=0,295$). Her iki dönemde de kan Phe düzeyi yaşa göre hedeflenen düzeyin (kan Phe düzeyi <600 $\mu\text{M/L}$) altında normal sınırlarda seyretmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının kuru kan fenilalanin düzeylerinin karşılaştırılması

	Kan Fenilalanin Düzeyi ($\mu\text{M/L}$)		p
	Ortalama \pm SS		
Uyumsuz grup (n=8)			
Klasik dönem	778,3 \pm 196,6		,002
Serbest dönem	1012,0 \pm 278,3		
Uyumlu grup (n= 20)			
Klasik dönem	342,4 \pm 221,0		,295
Serbest dönem	302,2 \pm 177,6		

Grup 1 ve *Uyumsuz Grup* vakalarının klasik beslenme dönemi ve serbest beslenme dönemi kuru kan Phe düzeyleri karşılaştırıldığında, serbest dönemde minimum, maksimum ve medyan değerlerde anlamlı artış (sırasıyla; $p=0,042$ ve $p=0,016$, $p=0,018$ ve $p=0,009$ ile $p=0,016$ ve $p=0,004$) saptanmıştır. *Grup 2* ve *Uyumlu Grup* vakalarının klasik beslenme ve serbest beslenme dönemleri kuru kan Phe düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da serbest dönemde değerler daha düşüktür (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Tüm grupların kuru kan minimum, maksimum ve medyan fenilalanin düzeyleri($\mu\text{M/L}$)'nin karşılaştırılması

	Minimum		Maksimum		Medyan	
	Kan Phe Düzeyi Ortalama \pm SS	P	Kan Phe Düzeyi Ortalama \pm SS	P	Kan Phe Düzeyi Ortalama \pm SS	P
Grup 1 (n=14)						
Klasik Dönem	381,6 \pm 225,6	,042	851,4 \pm 361,4	,018	581,2 \pm 285,2	,016
Serbest Dönem	503,3 \pm 334,8		976,8 \pm 483,2		728,2 \pm 414,4	
Grup 2 (n=14)						
Serbest Dönem	196,8 \pm 166,8	,620	415,2 \pm 230,9	,241	275,6 \pm 195,0	,154
Klasik Dönem	208,2 \pm 168,8		513,2 \pm 363,6		348,1 \pm 258,2	
Uyumsuz Grup (n= 8)						
Klasik Dönem	529,0 \pm 190,5	,016	1091,6 \pm 240,5	,009	775,2 \pm 187,8	,004
Serbest Dönem	740,3 \pm 233,0		1303,5 \pm 340,5		1020,9 \pm 278,2	
Uyumlu Grup (n= 20)						
Klasik Dönem	201,3 \pm 140,5	,762	518,6 \pm 319,2	,269	340,4 \pm 226,8	,261
Serbest Dönem	194,0 \pm 143,4		453,0 \pm 228,3		294,3 \pm 178,0	

4.2.2. Kuru Kan Tirozin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Grup 1, Grup 2 ile Uyumsuz Grup, Uyumlu Grup klasik ve serbest dönem kuru kan Tyr düzeyleri arasında anlamlı fark belirlenmemiştir (Tablo 4.10).

4.2.3. Kuru Kan Phe/Tyr Oranının Değerlendirilmesi

Yalnız *Uyumsuz Grupta* klasik dönemden serbest döneme geçişte kuru kan Phe/Tyr oranında anlamlı artış ($p= 0,024$) görülmüştür (Tablo 4.10).

Tablo 4.8'da tüm grupların kuru kan Phe, Tyr düzeyleri ve Phe/Tyr oranı verilmiştir.

Tablo 4.8: Grupların klasik ve serbest dönem kuru kan fenilalanin ve tirozin düzeyleri ($\mu\text{M/L}$) ile fenilalanin/tirozin oranının karşılaştırılması

	Kan Phe Düzeyi		Kan Tyr Düzeyi		Kan Phe/Tyr Oranı	
	Ort \pm SS	p	Ort \pm SS	P	Ort \pm SS	p
Grup 1 (n=14)						
Klasik Dönem	586,0 \pm 284,9	,013	53,3 \pm 9,5	,096	11,5 \pm 6,2	,132
Serbest Dönem	724,6 \pm 409,7		56,9 \pm 11,5		13,0 \pm 8,0	
Grup 2 (n=14)						
Serbest Dönem	285,5 \pm 193,8	,203	45,8 \pm 6,8	,123	6,3 \pm 4,1	,304
Klasik Dönem	347,9 \pm 252,9		47,7 \pm 8,5		7,5 \pm 5,8	
Toplam vakalar (n=28)						
Klasik Dönem	467,0 \pm 290,8	,327	50,5 \pm 9,3	,491	9,5 \pm 6,2	,849
Serbest Dönem	505,0 \pm 385,9		51,4 \pm 10,8		9,6 \pm 7,1	
Uyumsuz Grup (n=8)						
Klasik Dönem	778,3 \pm 196,6	,002	55,2 \pm 10,4	,354	14,8 \pm 5,6	,024
Serbest Dönem	1012,0 \pm 278,3		58,2 \pm 12,0		18,0 \pm 6,6	
Uyumlu Grup (n=20)						
Klasik Dönem	342,4 \pm 221,0	,295	48,6 \pm 8,3	,981	7,4 \pm 5,2	,225
Serbest Dönem	302,2 \pm 177,0		48,6 \pm 9,3		6,3 \pm 3,7	

4.3. Üç Günlük Besin Tüketim Kayıtlarının Değerlendirilmesi

Her iki grubun (*Grup 1 ve Grup 2*) 14'er günlük Klasik ve Serbest Beslenme Dönemlerinin ilk ve son üç gününde 'üçer günlük besin tüketim kayıtları' alındı. Besin tüketim kayıtlarından; katılımcıların günlük tüm besinlerden toplam Phe alımları, yalnız sebze ve meyveden günlük Phe ve protein alımları, tıbbi PKU formuladan günlük protein alımı, tüm kaynaklardan toplam doğal protein ve enerji alımı, toplam enerji içinde protein, yağ ve karbonhidrattan alınan enerji yüzdeleri ve günlük lif alımları değerlendirildi.

4.3.1. Tüm Besinlerden Alınan Günlük Fenilalanin Miktarı

Besin tüketim kaydında tüm besinlerden alınan günlük Phe miktarının değerlendirilmesinde; *Uyumsuz Grupta* klasik beslenme döneminden serbest beslenme

dönemine geçişte hafif artış görülse de anlamlı farka ($p=0,106$) rastlanmamıştır. Diğer gruplarda anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Üç günlük besin tüketim kaydında tüm besinlerden alınan günlük fenilalanin miktarlarının (mg/gün) karşılaştırılması

	Ortalama \pm SS	p
Grup 1 (n=14)		
Klasik Dönem	422,5 \pm 188,3	,745
Serbest Dönem	435,8 \pm 124,0	
Grup 2 (n=14)		
Serbest Dönem	429,9 \pm 143,6	,282
Klasik Dönem	470,4 \pm 130,3	
Toplam vakalar (n=28)		
Klasik Dönem	446,5 \pm 160,8	,617
Serbest Dönem	432,9 \pm 131,7	
Uyumsuz Grup (n=8)		
Klasik Dönem	342,6 \pm 97,1	,106
Serbest Dönem	420,3 \pm 91,1	
Uyumlu Grup (n=20)		
Klasik Dönem	488,0 \pm 164,0	,118
Serbest Dönem	437,9 \pm 146,6	

Tablo 4.10: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının klasik ve serbest dönemlerinde tüm besinlerden alınan fenilalanin miktarlarının değerlendirilmesi

	Ortalama \pm SS	p
Klasik dönem		
Uyumsuz grup	342,6 \pm 97,1	0,015
Uyumlu grup	488,0 \pm 164,0	
Serbest dönem		
Uyumsuz grup	420,3 \pm 91,1	0,799
Uyumlu grup	437,9 \pm 146,6	

4.3.2. Sebze ve Meyveden Alınan Günlük Fenilalanin ve Protein Miktarı

Besin tüketim kaydında tüm gruplarda klasik ve serbest beslenme dönemlerinde sebze ve meyveden alınan günlük Phe miktarları arasında anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 4.12). *Grup 2* ve *Uyumlu Grup*'ta serbest dönemde sebze ve meyveden alınan günlük Phe miktarı anlamlı fark göstermese de daha düşük; *Grup 1* ve *Uyumsuz Grup*'ta ise serbest beslenme döneminde sebze ve meyveden alınan günlük Phe miktarı anlamlı fark göstermese de daha yüksektir ($p=0,160$).

Tablo 4.11: Besin tüketim kaydında yalnız sebze ve meyveden alınan günlük fenilalanin miktarlarının (mg/gün) karşılaştırılması

	Ortalama ± SS	p
Grup 1 (n=14)		
Klasik Dönem	294,3 ± 172,1	,604
Serbest Dönem	317,6 ± 136,1	
Grup 2 (n=14)		
Serbest Dönem	295,2 ± 128,2	,310
Klasik Dönem	329,9 ± 124,7	
Toplam vakalar (n=20)		
Klasik Dönem	312,1 ± 148,6	,836
Serbest Dönem	306,4 ± 130,2	
Uyumsuz Grup (n=8)		
Klasik Dönem	233,8 ± 80,4	,160
Serbest Dönem	314,1 ± 138,1	
Uyumlu Grup (n=20)		
Klasik Dönem	343,4 ± 159,4	,194
Serbest Dönem	303,3 ± 130,5	

Tablo 4.12: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının klasik ve serbest dönemlerinde yalnız sebze ve meyveden alınan fenilalanin miktarlarının değerlendirilmesi

	Ortalama ± SS	P
Klasik dönem		
Uyumsuz grup	233,8 ± 80,4	0,060
Uyumlu grup	343,4 ± 159,4	
Serbest dönem		
Uyumsuz grup	314,1 ± 138,1	0,879
Uyumlu grup	303,3 ± 130,5	

Besin tüketim kaydında yalnız sebze ve meyveden alınan protein miktarının değerlendirilmesinde; *Uyumlu Gruptaklasik* beslenme döneminden serbest beslenme

dönemine geçişte hafif bir azalma görülse de anlamlı farka ($p= 0,143$) rastlanmamıştır. Diğer gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. *Uyumlu Grubun, Uyumsuz Gruba* göre sebze ve meyveden daha fazla protein aldığı görülmüştür (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Sebze ve meyveden alınan günlük protein miktarlarının karşılaştırılması

	Ortalama± SS	P
Grup 1 (n=14)		
Klasik Dönem	9,1 ± 3,7	,386
Serbest Dönem	8,5 ± 2,8	
Grup 2 (n=14)		
Serbest Dönem	9,2 ± 4,0	,494
Klasik Dönem	8,7 ± 3,7	
Toplam vakalar (n=28)		
Klasik Dönem	8,9 ± 3,4	,969
Serbest Dönem	8,9 ± 3,4	
Uyumsuz Grup (n=8)		
Klasik Dönem	8,0 ± 2,9	,763
Serbest Dönem	8,3 ± 2,6	
Uyumlu Grup (n=20)		
Klasik Dönem	9,7 ± 4,0	,143
Serbest Dönem	8,7 ± 3,2	

Tablo 4.14: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının klasik ve serbest dönemlerinde yalnız sebze ve meyveden alınan protein miktarlarının değerlendirilmesi

	Ortalama ± SS	P
Klasik dönem		
Uyumsuz grup	8,0 ± 2,9	,334
Uyumlu grup	9,7 ± 4,0	
Serbest dönem		
Uyumsuz grup	8,3 ± 2,6	,760
Uyumlu grup	8,7 ± 3,2	

4.3.4. Tıbbi PKU Formuladan Alınan Günlük Protein Miktarı

Günlük tıbbi formuladan alınan protein miktarının değerlendirilmesinde tüm katılımcıların klasik beslenme ve serbest sebze meyve dönemlerinde aynı miktarda tıbbi formula aldığı görülmüştür, değişiklik olmadığından istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır. *Uyumsuz Grubun Uyumlu Gruba* göre daha fazla tıbbi formula aldığı görülmüştür (Tablo 4.16).

Tablo 4.15: Besin tüketim kaydında alınangünlük tıbbi formula protein miktarlarının karşılaştırılması

	Ortalama± SS	P
Grup 1 (n=14)		
Klasik Dönem	26,7± 4,6	-
Serbest Dönem	26,7± 4,6	-
Grup 2 (n=14)		
Serbest Dönem	26,1± 3,3	-
Klasik Dönem	26,1± 3,3	-
Toplam vakalar (n=28)		
Klasik Dönem	26,4± 4,0	-
Serbest Dönem	26,4± 4,0	-
Uyumsuz Grup (n=8)		
Klasik Dönem	28,2 ± 2,2	-
Serbest Dönem	28,2 ± 2,2	-
Uyumlu Grup (n=20)		
Klasik Dönem	25,7 ± 4,3	-
Serbest Dönem	25,7 ± 4,3	-

Tablo 4.16: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının klasik ve serbest dönemlerinde aldıkları tıbbi formula protein miktarlarının değerlendirilmesi

	Ortalama \pm SS	P
Klasik dönem		
Uyumsuz grup	28,2 \pm 2,2	,117
Uyumlu grup	25,7 \pm 4,3	
Serbest dönem		
Uyumsuz grup	28,2 \pm 2,2	,117
Uyumlu grup	25,7 \pm 4,3	

4.3.5. Tüm Kaynaklardan Alınan Günlük Doğal Protein Miktarı

Besin tüketim kayıtlarından elde edilen hastaların günlük doğal protein alım miktarlarının değerlendirilmesinde; *Grup 1* ve *Grup 2*'nin serbest beslenme döneminde klasik beslenme dönemine göre daha az doğal protein aldığı görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı farka (sırasıyla; $p=0,267$, $p=0,369$) rastlanmamıştır (Tablo 4.17). *Uyumlu Grubun*, *Uyumsuz Gruba* göre daha fazla doğal protein aldığı görülmüştür (Tablo 4.18).

Tablo 4.17: Besin tüketim kaydında belirlenen günlük doğal protein miktarlarının değerlendirilmesi

	Ortalama± SS	P
Grup 1 (n= 14)		
Klasik dönem	13,7± 4,3	,267
Serbest dönem	12,6± 2,6	
Grup 2 (n= 14)		
Serbest dönem	12,3± 4,1	,369
Klasik dönem	13,2± 4,2	
Toplam vakalar (n= 28)		
Klasik dönem	13,4± 4,2	,144
Serbest dönem	12,5± 3,3	
Uyumsuz grup (n= 8)		
Klasik dönem	12,4± 4,0	,860
Serbest dönem	12,2± 2,2	
Uyumlu grup (n=20)		
Klasik dönem	13,8± 4,3	,095
Serbest dönem	12,6± 3,7	

Tablo 4.18: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının klasik ve serbest dönemlerinde aldıkları doğal protein miktarlarının değerlendirilmesi

	Ortalama ± SS	P
Klasik dönem		
Uyumsuz grup	12,4± 4,0	,334
Uyumlu grup	13,8± 4,3	
Serbest dönem		
Uyumsuz grup	12,2± 2,2	,799
Uyumlu grup	12,6± 3,7	

4.3.6. Tüm Kaynaklardan Alınan Günlük Enerji Miktarı

Besin tüketim kaydında günlük enerji alım miktarı değerlendirildiğinde; *Grup 1*'de klasik beslenme döneminden serbest beslenme dönemine geçişte hafif azalma görülsede anlamlı farka ($p=0,071$) rastlanmamıştır. Diğer hiçbir grupta klasik ve serbest beslenme dönemleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 4.19). *Uyumsuz Grubun, Uyumlu Gruba* göre günlük enerji alımı daha azdır (Tablo 4.20).

Tablo 4.19: Besin tüketim kaydında belirlenen günlük enerji miktarlarının karşılaştırılması

	Ortalama± SS	P
Grup 1 (n=14)		
Klasik Dönem	1208,6±344,9	,071
Serbest Dönem	1119,3± 372,2	
Grup 2 (n=14)		
Serbest Dönem	1436,4± 308,8	,219
Klasik Dönem	1349,7± 280,3	
Toplam vakalar (n= 28)		
Klasik Dönem	1279,2± 316,6	,976
Serbest Dönem	1277,8± 372,4	
Uyumsuz Grup (n=8)		
Klasik Dönem	1107,4± 316,7	,492
Serbest Dönem	1036,3± 407,0	
Uyumlu Grup (n=20)		
Klasik Dönem	1347,9± 296,8	,573
Serbest Dönem	1374,5± 318,8	

Tablo 4.20: Grup 1 ve Grup 2 ile Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının klasik ve serbest dönemlerinde aldıkları enerji miktarlarının değerlendirilmesi

	Ortalama \pm SS	P
Klasik dönem		
Grup 1	1208,6 \pm 344,9	,198
Grup 2	1349,7 \pm 280,3	
Serbest dönem		
Grup 1	1119,3 \pm 372,2	,031
Grup 2	1436,4 \pm 308,8	
Klasik dönem		
Uyumsuz grup	1107,4 \pm 316,7	,115
Uyumlu grup	1347,9 \pm 296,8	
Serbest dönem		
Uyumsuz grup	1036,3 \pm 407,0	,033
Uyumlu grup	1374,5 \pm 318,8	

4.3.7. Çalışma Vakalarının Yaş, Cinsiyet ve Boy Uzunluğuna Göre Düzeltilmiş Önerilen Günlük Protein ve Enerji Miktarları

Çalışma vakalarının yaş, cinsiyet ve boy uzunluğuna göre düzeltilmiş ‘Önerilen Günlük Alım (RDA; Recommended Daily Allowance)’ protein ve enerji miktarları değerlendirildiğinde; günlük alınması gerekenden daha düşük enerji ve protein aldıkları belirlenmiştir (Tablo 4.21).

Tablo 4.21: Önerilen Günlük Alım (RDA; Recommended Daily Allowance)’a göre 11-14 yaş ve boya uyan düzeltilmiş günlük alınması gereken protein ve enerji miktarlarının cinsiyete göre değerlendirilmesi

	RDA’ya göre ortalama boy uzunluğu (cm)	Çalışma vakalarının boy uzunluğu değerleri (ortalama \pm SS) [medyan]	RDA’ya göre 11-14 yaşta önerilen protein miktarı (gr/gün)	Çalışma vakalarının boy uzunluğuna göre düzeltilmiş günlük önerilen protein miktarı (gr/gün) (ortalama \pm SS)	RDA’ya göre 11-14 yaşta önerilen enerji miktarı (kcal/gün)	Çalışma vakalarının boy uzunluğuna göre düzeltilmiş enerji miktarı (kcal/gün) (ortalama \pm SS)
Erkek	157	144,7 \pm 6,9 [144,0]	45	42,5 \pm 2,9	2500	2362,0 \pm 162,9
Kız	157	149,4 \pm 10,5 [148,0]	46	42,6 \pm 2,1	2200	2035,6 \pm 99,1

4.3.8. Günlük Alınan Toplam Enerji İçinde Proteinden Sağlanan Enerjinin Yüzdesi

Besin tüketim kayıtlarından elde edilen hastaların günlük aldıkları enerji içinde proteinlerden sağlanan enerjinin yüzdesi incelendiğinde; hiçbir grubun klasik ve serbest beslenme dönemleri arasında anlamlı farka rastlanmamıştır (Tablo 4.22). Grup 1'in Grup 2'ye göre ve *Uyumsuz Grubun Uyumlu Gruba* göre klasik ve serbest beslenme dönemlerinde, proteinlerden sağladığı enerji yüzdesi daha yüksektir (Tablo 4.23)

Tablo 4.22: Günlük enerji içinde proteinden alınan enerji yüzdelerinin karşılaştırılması

	Ortalama± SS	P
Grup 1 (n=14)		
Klasik Dönem	15,2± 4,4	,123
Serbest Dönem	16,5± 6,0	
Grup 2 (n=14)		
Serbest Dönem	11,9± 2,7	,068
Klasik Dönem	12,7± 2,9	
Toplam vakalar (n=28)		
Klasik Dönem	13,9± 3,8	,617
Serbest Dönem	14,2± 5,1	
Uyumsuz Grup (n=8)		
Klasik Dönem	16,6± 4,5	,171
Serbest Dönem	18,4± 5,7	
Uyumlu Grup (n=20)		
Klasik Dönem	13,0± 3,0	,472
Serbest Dönem	12,5± 3,9	

Tablo 4.23: Grup 1 ve Grup 2 ile Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının klasik ve serbest dönemlerinde günlük enerji içinde proteinden alınan enerji yüzdesinin değerlendirilmesi

	Ortalama \pm SS	P
Klasik dönem		
Grup 1	15,2 \pm 4,4	,206
Grup 2	12,7 \pm 2,9	
Serbest dönem		
Grup 1	16,5 \pm 6,0	,043
Grup 2	11,9 \pm 2,7	
Klasik dönem		
Uyumsuz grup	16,6 \pm 4,5	,042
Uyumlu grup	13,0 \pm 3,0	
Serbest dönem		
Uyumsuz grup	18,4 \pm 5,7	,021
Uyumlu grup	12,5 \pm 3,9	

4.3.9. Günlük Alınan Toplam Enerji İçinde Yağdan Sağlanan Enerjinin Yüzdesi

PKU hastalarının günlük aldıkları enerji içinde yağdan aldıkları enerjinin yüzdesi, gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir (Tablo 4.24). Tüm grupların yaşa uygun günlük alınması gereken yağ yüzdesinin (%30-35) altında aldığı görülmüştür.

Tablo 4.24: Klasik ve serbest beslenme dönemlerinde günlük enerji içinde yağdan alınan enerji yüzdelerinin karşılaştırılması

	Ortalama ± SS	p
Grup 1 (n=14)		
Klasik Dönem	23,3± 6,3	,408
Serbest Dönem	21,9± 7,3	
Grup 2 (n=14)		
Serbest Dönem	24,5± 5,8	,225
Klasik Dönem	22,6± 4,6	
Toplam vakalar (n=28)		
Klasik Dönem	23,0± 5,4	,846
Serbest Dönem	23,2± 6,6	
Uyumsuz Grup (n= 8)		
Klasik Dönem	24,6± 7,4	,949
Serbest Dönem	24,7± 8,0	
Uyumlu Grup (n=20)		
Klasik Dönem	22,3± 4,5	,852
Serbest Dönem	22,5± 6,1	

Tablo 4.25: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının klasik ve serbest dönemlerinde günlük enerji içinde yağdan alınan enerji yüzdesinin değerlendirilmesi

	Ortalama ± SS	P
Klasik dönem		
Uyumsuz grup	24,6± 7,4	,416
Uyumlu grup	22,3± 4,5	
Serbest dönem		
Uyumsuz grup	24,7± 8,0	,576
Uyumlu grup	22,5± 6,1	

4.3.10. Günlük Alınan Toplam Enerji İçinde Karbonhidrattan Alınan Enerjinin Yüzdesi

Besin tüketim kayıtlarından elde edilen günlük alınan enerji içinde karbonhidrattan alınan enerjinin yüzdesi çeşitli grup ve dönemlerde değerlendirildiğinde; gruplar arasında anlamlı farka rastlanmamıştır. *Uyumlu Grubun, Uyumsuz Gruba* göre günlük alınan enerji içinde karbonhidrattan daha yüksek enerji aldığı belirlenmiştir. Tüm grupların karbonhidrat alımlarının, yaşa göre önerilen günlük enerji içinde alınması önerilen karbonhidrat yüzdesi (%50-55)'nden daha fazla olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.26).

Tablo 4.26: Tüm grupların klasik ve serbest beslenme dönemlerinde alınan günlük enerji içinde karbonhidrattan sağlanan enerji yüzdelerinin karşılaştırılması

	Ortalama ± SS	P
Grup 1 (n=14)		
Klasik Dönem	61,5± 8,4	,989
Serbest Dönem	61,5± 11,6	
Grup 2 (n=14)		
Serbest Dönem	63,7± 6,6	,585
Klasik Dönem	64,6± 6,3	
Toplam vakalar (n=28)		
Klasik Dönem	63,0± 7,5	,713
Serbest Dönem	62,6± 9,3	
Uyumsuz Grup (n=8)		
Klasik Dönem	58,8± 8,7	,487
Serbest Dönem	56,8± 11,6	
Uyumlu Grup (n=20)		
Klasik Dönem	64,7± 6,4	,901
Serbest Dönem	64,9± 7,4	

Tablo 4.27: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının klasik ve serbest dönemlerinde günlük alınan enerji içinde karbonhidrattan sağlanan enerji yüzdesinin değerlendirilmesi

	Ortalama \pm SS	P
Klasik dönem		
Uyumsuz grup	58,8 \pm 8,7	,075
Uyumlu grup	64,7 \pm 6,4	
Serbest dönem		
Uyumsuz grup	56,8 \pm 11,6	,140
Uyumlu grup	64,9 \pm 7,4	

4.3.11. Günlük Alınan Lif Miktarı

Besin tüketim kaydında günlük alınan lif miktarı çeşitli grup ve dönemlerde değerlendirildiğinde; hiçbir grupta klasik ve serbest beslenme dönemleri arasında anlamlı farka rastlanmamıştır (Tablo 4.28).

Tablo 4.28: Tüm grupların klasik ve serbest beslenme dönemlerinde alınan günlük lif miktarı

	Günlük Lif Alımı (g/gün)	P
	Ortalama ± SS	
Grup 1 (n=14)		
Klasik Dönem	15,0± 5,1	,105
Serbest Dönem	13,7± 4,0	
Grup 2 (n=14)		
Serbest Dönem	16,6± 5,3	,809
Klasik Dönem	16,3± 5,5	
Toplam vakalar (n=28)		
Klasik Dönem	15,6± 5,3	,520
Serbest Dönem	15,1± 4,8	
Uyumsuz Grup (n=8)		
Klasik Dönem	13,7± 3,9	,742
Serbest Dönem	14,4± 5,9	
Uyumlu Grup (n=20)		
Klasik Dönem	16,4± 5,6	,173
Serbest Dönem	15,4± 4,5	

Tablo 4.29: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının klasik ve serbest dönemlerinde alınan lif miktarlarının değerlendirilmesi

	Ortalama ± SS	P
Klasik dönem		
Uyumsuz grup	13,7± 3,9	,186
Uyumlu grup	16,4± 5,6	
Serbest dönem		
Uyumsuz grup	14,4± 5,9	,576
Uyumlu grup	15,4± 4,5	

Tablo 4.30: Uyumsuz ve Uyumlu Grup vakalarının üç günlük besin tüketim kayıtlarının değerlendirilmesi

	Klasikdönem		Serbestdönem	
	Ortalama ± SS	p	Ortalama ± SS	P
Tüm besinlerden alınan fenilalanin miktarı				
Uyumsuz grup	342,6 ± 97,1	,015	420,3 ± 91,1	,799
Uyumlu grup	488,0 ± 164,0		437,9 ± 146,6	
Sebze ve meyveden alınan fenilalanin miktarı				
Uyumsuz grup	233,8 ± 80,4	,060	314,1 ± 138,1	,879
Uyumlu grup	343,4 ± 159,4		303,3 ± 130,5	
Sebze ve meyveden alınan protein miktarı				
Uyumsuz grup	8,0 ± 2,9	,334	8,3 ± 2,6	,760
Uyumlu grup	9,7 ± 4,0		8,7 ± 3,2	
Tıbbi formüla protein miktarı				
Uyumsuz grup	28,2 ± 2,2	,117	28,2 ± 2,2	,117
Uyumlu grup	25,7 ± 4,3		25,7 ± 4,3	
Doğal protein miktarı				
Uyumsuz grup	12,4± 4,0	,334	12,2± 2,2	,799
Uyumlu grup	13,8± 4,3		12,6± 3,7	
Enerji miktarı				
Uyumsuz grup	1107,4± 316,7	,115	1036,3± 407,0	,033
Uyumlu grup	1347,9± 296,8		1374,5± 318,8	
Günlük enerjideki protein yüzdesi				
Uyumsuz grup	16,6± 4,5	,042	18,4± 5,7	,021
Uyumlu grup	13,0± 3,0		12,5± 3,9	
Günlük enerjideki yağ yüzdesi				
Uyumsuz grup	24,6± 7,4	,416	24,7± 8,0	,576
Uyumlu grup	22,3± 4,5		22,5± 6,1	
Günlük enerjideki karbonhidrat yüzdesi				
Uyumsuz grup	58,8± 8,7	,075	56,8± 11,6	,140
Uyumlu grup	64,7± 6,4		64,9± 7,4	
Lif miktarı				
Uyumsuz grup	13,7± 3,9	,186	14,4± 5,9	,576
Uyumlu grup	16,4± 5,6		15,4± 4,5	

5. TARTIŞMA

Fenilketonüri (PKU)'nin temel tedavi yöntemi yaşam boyu fenilalanin (Phe)'den kısıtlı, tirozin (Tyr)'den zengin beslenme tedavisidir (3). Tedavinin temelinde, sebze ve meyve önemli yer tutar. Phe içermeyen, Tyr'den zengin tıbbi formula ve proteini düşük özel ürünler ile desteklenir. Çok sayıda yasak besinlerin var olduğu, yasak olmayanların ise porsiyonlanarak alındığı kısıtlayıcı bir tedavidir. İleri yaşlarda vegan beslenme modeline benzeyen bu tedaviye özellikle ergenlerin uyumu zordur. Aileden özgür bir birey gibi kendini hisseden, artık ebeveynini rol model almaktan vazgeçmiş, yemek saatleri ve besin türleri seçiminde tek tip beslenme tarzını seçen ergen PKU'lu bireyin yasaklara ve porsiyonla beslenmeye uyumu zordur. Klasik PKU'lu ergen hastaların beslenme tedavisinde sebze ve meyvelerin serbestleşmesini konu alan çalışmamızda; beslenme tedavisinde en kısıtlayıcı grup olan klasik tipte hastalar seçilerek tedaviye uyumlarının artırılması, kaçakların önlenmesi, hastanın kendi başına ve sosyal yaşamı etkilenmeden tedavisini başarması, günlük hayatının kolaylaşması, vitamin ve mineral eksikliklerinin önlenmesi, psikolojik olarak olumlu yönde destek sağlanacağı öngörüldü.

Çalışmamızın başında kaynaklar taranarak PKU hastalarında sebze ve meyvenin serbestleştirilmesi konusunda bilgimize göre dört makale bulundu (59-62). Çalışmamız Klasik PKU'lu hastalarda (n=28) yapılmasına karşın bir çalışma Klasik PKU'lu hastalarda (n=14) (60), bir çalışma Hafif ve Klasik PKU'lu hastalarda (n=15) (59), bir çalışma tüm hiperfenilalaninemi (HPA) tiplerinde (Hafif HPA, Hafif PKU, Klasik PKU) (n=80) (62), diğer çalışma ise PKU tipi belirlenmeden (n=19) (61) yapılmıştı.

Çalışmamızda Klasik PKU hastalarının <100 mg Phe/100 gr içeren sebze ve meyveleri serbest olarak almaları sağlandı. Literatürde iki çalışmada <100 mg Phe/100 gr (59,62), iki çalışmada <75 mgPhe/100 gr (60,61) içeren sebze ve meyveleri hastaların almalarının sağlandığı görüldü.

MacDonald ve ark. (59)'nın yaptıkları çalışmada 1-24 yaş arası Hafif ve Klasik PKU'lu 15 hasta sekiz hafta, 12'si 15 hafta boyunca izlenmiştir. Hastaların seçiminde; son 6 aydaki tedavi başarısı >%70 olan, sebze ve meyve tüketen, kan örneği alabilenlerin olmasına dikkat edilmiştir. Üç aşamalı, çapraz değişim (cross-over) yöntemi ile araştırılan çalışmada hastalardan kan alma günlerinde standart menüler verilmiş, sebze veya meyve eklenmesi

istenmiştir. Kan örnekleri heparinli tüpe, kahvaltı veya öğle yemeği sonrası alınarak ölçülmüştür. Bu çalışmaya hem Hafif PKU, hem de Klasik PKU'lu vakaların birlikte alınması, yaşa uygun normal kabul edilen kan Phe düzeylerinin farklılık göstermesine karşın yaş aralığının geniş tutulması, tüm hastalara standart menü verilmesi, gece açlığı sonrası sabah kahvaltısı öncesi açlıkta alınan kan Phe düzeyinin en değerli kabul edilmesine karşın kan örneklerinin öğle yemeği öncesi de alınması olumsuz yanları göstermektedir.

Rohde ve ark. (60)'nın çalışmasında; yaş aralığı ortalama \pm SS $5,7 \pm 2,4$ olan Klasik PKU'lu 14 hasta seçilmiştir. 28 günlük çapraz değişim şeklinde planlanan çalışmada; hastalara standart menü verilmemiş, sabah kahvaltı öncesi her gün kan örneği alınarak Besin Tüketim Kaydı (BTK) ile değerlendirilmiştir. Hastaların <75 mg Phe/100 gr içeren sebze ve meyve tüketmelerine izin verilmiştir. Çalışma sonunda sebze ve meyvenin serbestleştirilmesinin, kan Phe düzeyine olumsuz etkisinin olmadığı ama ileri çalışmaların gerekli olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ise 28 Klasik PKU'lu hastada <100 mg Phe/100 gr içeren serbest sebze ve meyve kullanımı sağlanmıştır.

Rohde ve ark. (61)'nin diğer çalışmasında; 2-10 yaş arası, PKU tipi belirtilmemiş 19 hasta altı ay, üç hastanın altı ay sonra çalışmadan ayrılması ile kalan 16 hastaya standart menü verilmeden <75 mg Phe/100 gr içeren sebze ve meyveleri serbest beslenmeleri istenerek 12 ay izlenmiştir. Kuru kan Phe düzeyleri sabit izlenmiş, anlamlı bir artış görülmemiştir ($p= 0,894$). PKU'da sebze ve meyvenin serbestleştirilmesinin problem oluşturmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada <75 mg Phe/100 gr içeren sebze ve meyvelerin alımının değerlendirilmesi, PKU hastalarının tipinin belirtilmemiş olması çalışmanın olumsuz yanlarındandır. Bizim çalışmamızda ise <100 mg Phe/100 gr içeren sebze ve meyveler değerlendirilmiş ve yalnız klasik fenilketonüri hastaları vaka olarak alınmıştır.

Zimmermann ve ark. (62), tüm PKU tiplerini içeren 80 kişilik hasta grubunun <100 mg/100 gr Phe içeren sebze ve meyve tüketmelerini istenmişlerdir. Sonuç olarak serbest sebze ve meyve kullanımının hastaların kan Phe düzeyine olumsuz bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmanın; Phe toleransları farklı hasta gruplarını içermesi, hatta beslenme tedavisi almayan Hafif HPA sınıfının da çalışmaya alınması olumsuz yanları oluşturmaktadır.

Çalışmamızda rastgele seçilmiş Grup 1 (n=14) ve Grup 2 (n=14) vakaları çapraz değişim ile karşılaştırılmıştır. Hastalardan sabah açlık kuru kan örnekleri ve üç günlük BTK alınmıştır. Daha sonra retrospektif olarak çalışma öncesinde son bir yıllık tedavi başarısı <%70 olanlar Uyumsuz Grup (n=8) ve >%70 olanlar Uyumlu Grup (n=20) olarak karşılaştırılarak çalışmada incelenmiştir.

Çalışmamızda elde edilen ve karşılaştırılan tüm veriler; kuru kan Phe düzeyi, Tyr düzeyi, Phe/Tyr oranı, üç günlük BTK'ndan elde edilen tüm besinlerden alınan toplam Phe miktarı, yalnız sebze ve meyveden alınan Phe miktarı, yalnız sebze ve meyveden alınan protein miktarı, enerji miktarı, tıbbi formula protein miktarı, doğal protein miktarı, günlük alınan toplam enerjinin protein yüzdesi, yağ yüzdesi, karbonhidrat yüzdesi ve lif miktarı olarak belirlendi. Tüm veriler sonucunda Grup 1 (n=14), Grup 2 (n=14), Toplam Vakalar (n=28), Uyumsuz Grup (n=8), Uyumlu Grup (n=20)'un klasik beslenme dönem ve serbest dönemleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında; *vücut tartısı* kızlarda ve erkeklerde anlamlı fark göstermemektedir (sırasıyla; p=0,380, p=1,000). *Boy uzunluğu* da kızlarda ve erkeklerde anlamlı farklılık göstermemektedir (sırasıyla; p=0,420, p=0,478) (Tablo 4.4).

Uyumsuz Grup ile Uyumlu Grup karşılaştırıldığında; *vücut tartısı* kızlarda ve erkeklerde anlamlı fark göstermemektedir (sırasıyla; p=0,440, p=0,514). *Boy uzunluğu* ise kızlarda Uyumsuz Grupta anlamlı yüksek (p=0,037), erkeklerde ise anlamlı fark yoktu (p=0,472) (Tablo 4.5)

5.1 Kuru kan örneklerinin değerlendirilmesi

Kuru kan Phe düzeyinde ($\mu\text{M/L}$) (ortalama \pm SS); Grup 1'de serbest sebze ve meyve açısından Klasik Beslenme Döneminden, Serbest Beslenme Dönemine geçişte anlamlı artış (sırasıyla; $586,0 \pm 284,9$ ve $724,6 \pm 409,7$) (p=0,013) görülmüştür (Tablo 4.2). Grup 2'de ise Serbest Dönemden, Klasik Döneme geçişte anlamlı farka rastlanmamıştır (sırasıyla; $285,5 \pm 193,8$ ve $347,9 \pm 252,9$) (p=0,203) (Tablo 4.2). Toplam Vakalar (Grup 1 ve 2) değerlendirildiğinde; Klasik dönem ile Serbest Dönem arasında anlamlı farka rastlanmamıştır (sırasıyla; $467,0 \pm 290,8$ ve $505,0 \pm 385,9$) (p=0,327) (Tablo 4.2). Retrospektif olarak çalışma öncesinde son bir yıllık tedavi başarısı <%70 olan Uyumsuz Grup (n=8) Klasik

Dönemden, Serbest Döneme geçişte anlamlı artış (sırasıyla; $778,3 \pm 196,6$ ve $1012,0 \pm 278,3$) ($p=0,002$) görülmüştür (Tablo 4.6). Retrospektif olarak çalışma öncesinde son bir yıllık tedavi başarısı $>70\%$ olan Uyumlu Grup ($n=20$) ise Klasik Dönemden, Serbest Döneme geçişte kan Phe düzeyleri arasında anlamlı farka rastlanmamıştır (sırasıyla; $342,4 \pm 221,0$ ve $302,2 \pm 177,6$) ($p=0,295$) (Tablo 4.6). Yalnız Grup 1 ve Uyumsuz Grupta belirlenen bu anlamlı fark; tedaviye uyumsuz grubun ve yedi adet uyumsuz vaka içeren Grup 1'deki vakaların Serbest Beslenme Dönemine geçişteki anlamlı artışı açıklamaktadır. Yalnız bir adet uyumsuz vaka içeren Grup 2 ile Uyumlu Grup ve Toplam Vaka Grubunda ise beslenme değişiminde anlamlı fark olmaması; sebze ve meyveyi serbestleştirmenin kan Phe düzeyinde anlamlı artışa neden olmadığını desteklemektedir.

MacDonald A ve ark.'nın (59) çalışmasında; 1-3 haftalar arası 0-50 mg Phe/100 gr, 4-8 haftalar arası 51-75 mg Phe/100 gr, 9-15 haftalar arası 76-100 mg Phe/100 gr içeren sebze ve meyveler kullanılmış sonuçta medyan plazma Phe düzeyleri (sırasıyla; $240 \mu\text{M/L}$, $210 \mu\text{M/L}$, $238 \mu\text{M/L}$) normal aralıkta seyretmiştir. Rohde C ve ark.'nın (60) çalışmasında; iki hafta Phe kısıtlı, iki hafta serbest sebze ve meyve beslenme tedavisi uygulanmıştır, her iki dönemde de Phe düzeylerinde (ortalama \pm SS sırasıyla; $246 \mu\text{M/L} \pm 140$, $243 \mu\text{M/L} \pm 137$) anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p=0,760$). Rohde C ve ark.'nın (61) diğer çalışmasında; iki hafta kısıtlı beslenme tedavisi, iki hafta serbest, 1-6 aylar arası serbest, 6-12 aylar arası serbest sebze-meyve uygulanmıştır. Kuru kan Phe düzeyleri ortalama olarak (sırasıyla; $195 \mu\text{M/L}$, $178 \mu\text{M/L}$, $178 \mu\text{M/L}$, $167 \mu\text{M/L}$) normal aralıkta seyretmiştir. Zimmermann M ve ark.'nın çalışmasında; <100 mg Phe/100 gr içeren sebze-meyve alımı sağlanmış, her PKU tipi ile (Klasik PKU, Orta PKU, Hafif PKU) çalışılmış, hiçbir grupta kan Phe düzeyinde anlamlı artış görülmemiştir (sırasıyla; $p=0,960$, $p=0,060$, $p=0,420$). Literatür incelendiğinde PKU'da sebze ve meyvenin serbestleştirilmesi ile ilgili çalışmalarda, sebze ve meyvenin serbestleştirilmesinin PKU'nun beslenme tedavisinde olumsuz bir etkisinin olmadığını ancak ileri çalışmalara gerek olduğunu göstermektedir.

Kuru kan Phe düzeyinin ($\mu\text{M/L}$) minimum, maksimum ve medyan değerlerindeki anlamlılık farkı; Grup1 (sırasıyla; $p=0,042$, $p=0,018$, $p=0,016$) ve Uyumsuz Grupta (sırasıyla; $p=0,016$, $p=0,009$, $p=0,004$) anlamlı, Grup2 (sırasıyla; $p=0,620$, $p=0,241$, $p=0,154$) ve Uyumlu Grupta (sırasıyla; $p=0,762$, $p=0,269$, $p=0,261$) anlamlı olmaması, beslenme tedavisinde sebze ve meyveyi serbestleştirmenin kan Phe düzeyinde anlamlı değişimenden olmadığını desteklemektedir (Tablo 4.7). Maksimum kan Phe ortalama \pm SS değerinin; Grup 1 Klasik Dönem ($851,4 \pm 361,4$) ve Serbest Dönem ($976,8 \pm 483,2$) ile Uyumsuz Grup Klasik Dönem ($1091,6 \pm 240,5$) ve Serbest Dönemde ($1303,5 \pm 340,5$) bu yaş grubuna uygun normal

kan Phe düzeylerinin üstünde olması dikkat çekmektedir. Buna karşın maksimum kan Phe ortalama \pm SS değeri; Grup 2 Klasik Dönem ($513,2 \pm 363,6$) ve Serbest Döneminde ($415,2 \pm 230,9$), ayrıca Uyumlu Grup Klasik Dönem ($518,6 \pm 319,2$) ve Serbest Döneminde ($453,0 \pm 228,3$) bu yaş grubuna uygun normal kan Phe düzeyinde (N: 60-600 μ M/L) olması; Grup 2 ve Uyumlu Grubun tedaviye uyumlarını ispatlamaktadır. Tüm gruplarda kuru kan Phe minimum düzeylerinin $> 60 \mu$ M/L olarak seyrettiği izlendi (Tablo 4.7).

Kuru kan Tyr düzeyinin (μ M/L) (ortalama \pm SS) değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; Grup 1 Klasik Dönem ve Serbest Dönem arasında anlamlı farka rastlanmadı (sırasıyla, $53,3 \pm 9,5$ ve $56,9 \pm 11,5$) ($p=0,096$), Grup 2 Serbest Dönem ile Grup 2 Klasik Dönem arasında anlamlı farka (sırasıyla; $45,8 \pm 6,8$ ve $47,7 \pm 8,5$) rastlanmadı ($p=0,123$), Toplam Vakalar Klasik Dönem ve Serbest Dönem arasında anlamlı farka rastlanmadı (sırasıyla; $50,5 \pm 9,3$ ve $51,4 \pm 10,8$) ($p=0,491$), Uyumsuz Grup Klasik Dönem ile Serbest Dönem arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla; $55,2 \pm 10,4$ ve $58,2 \pm 12,0$) ($p=0,354$), Uyumlu Grup Klasik Dönem ile Serbest Dönem arasında anlamlı farka rastlanmadı (sırasıyla; $48,6 \pm 8,3$ ve $48,6 \pm 9,3$) ($p=0,981$). Hiçbir grup arasında anlamlı değişime rastlanmazken, kan Tyr düzeyleri normal sınırlarda ($>50 \mu$ M/L) seyretmiştir (Tablo 4.8).

Kan Phe/Tyr oranının (ortalama \pm SS) değerlendirilmesinde; Grup 1 Klasik Dönem ile Serbest Dönem arasında anlamlı farka rastlanmadı (sırasıyla; $11,5 \pm 6,2$ ve $13,0 \pm 8,0$) ($p=0,132$), Grup 2 Serbest Dönem ile Klasik Dönem arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla; $6,3 \pm 4,1$ ve $7,5 \pm 5,8$) ($p=0,304$), Toplam Vakalar Klasik Dönem ile Serbest Dönem arasında anlamlı farka rastlanmadı (sırasıyla; $9,5 \pm 6,2$ ve $9,6 \pm 7,1$) ($p=0,849$), Uyumsuz Grup Klasik Dönem ile Serbest Dönem arasında ise anlamlı artış (sırasıyla; $14,8 \pm 5,6$ ve $18,0 \pm 6,6$) ($p=0,024$) görüldü. Uyumlu Grup Klasik Dönem ile Serbest Dönem arasında anlamlı farka rastlanmadı (sırasıyla; $7,4 \pm 5,2$ ve $6,3 \pm 3,7$) ($p=0,225$) (Tablo 4.8). Yalnız Uyumsuz Grupta anlamlı değişime rastlanırken, diğer hiçbir grupta anlamlı bir değişim görülmemesi hipotezi destekleme açısından olumlu bulundu. Tüm gruplarda Phe/Tyr oranının yönetici fonksiyonlar için önemli olan altı düzeyinin üzerinde olduğu görüldü (1).

5.2 Üç günlük besin tüketim kaydı değerlendirilmesi

Besinlerden alınan toplam Phe miktarı (mg/gün) ergenlik dönemindeki (10-15 yaş) Klasik PKU hastalarında değerlendirildiğinde; rastgele seçilen Grup 1 vakalarında ($n=14$) Phe'den kısıtlı, Tyr'den zengin, tıbbi formula ve düşük proteinli özel ürünler destekli, sebze

ve meyvenin porsiyonla (30 mg Phe/porsiyon) planlandığı PKU beslenme tedavisi ‘Klasik Dönem’inden, Phe içeriği 100 mg/100g’dan az olan sebze ve meyvelerin kısıtlanmadan kullanıldığı ‘Serbest Dönem’e geçişte hafif artış gösterse de istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamıştır ($p=0,745$). Grup 2 ($n=14$)’dede benzer şekilde 14’er günlük Serbest Dönem’denKlasik Dönem’e geçişte, tüm besinlerden alınan Phe miktarı anlamlı değişiklik göstermemiştir ($p=0,282$) (Tablo 4.9).

Kan Phe düzeyinde Grup 1’de anlamlı artış görülerek toplam vakaların ($n=28$) retrospektif olarak son bir yıl içinde beslenme tedavi başarısı %70’den daha az olanlar ‘Uyumsuz Grup’ ($n=8$) altında toplanarak besinlerden aldıkları toplam Phe miktarı (mg/gün) Klasik Dönem ve Serbest Dönemarasında karşılaştırıldığında anlamlı farkbelirlenmemiştir ($p=0,106$).Son yılda tedavi başarısı %/70’den fazla olan ‘Uyumlu Grup’ ($n=20$)un Klasik Dönem ile Serbest Dönem günlük Phe alımları arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,118$) (Tablo 4.9). Buna karşın Klasik Dönemde günlük Phe alımı Uyumsuz Grup’ta Uyumlu Grup’a göre anlamlı düşük ($p=0,015$) bulunurken Serbest Dönemde ise her iki grup arasında anlamlı fark oluşmamıştır ($p=0,799$) (Tablo 4.10). Hastaların yaşa uygun önerilen normal Phe alım miktarı (350-800 mg/gün) hiçbir grupta aşılmamıştır (68).

*Sebze ve meyveden alınan günlük Phe miktarı(mg/gün);*Grup 1’deKlasik Dönemden Serbest Dönemegeçişte hafif artış gösterse de anlamlı farkoluşturmamıştır ($p=0,604$). Grup 2’de de Serbest Dönem ile Klasik Dönem arasında benzer şekilde anlamlı fark yoktur ($p=0,310$). Uyumlu Grup’un Klasik ve Serbest Dönemleri ve ayrıca Uyumsuz Grup’un bu dönemleri kendi aralarındaanlamlı fark göstermemiştir (sırasıyla; $p=0,194$ ve $p=0,160$) (Tablo 4.11). Her iki grubun Klasik Dönemleri ve ayrıca Serbest Dönemleri karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı fark belirlenmemiştir (sırasıyla; $p=0,879$ ve $p=0,060$) (Tablo 4.12). Hastaların klasik beslenmeden serbest sebze meyve alımına geçişlerinde (Phe içeriği 100 mg/100g’dan az) ‘sebze-meyveden alınan Phe miktarı’nda belirgin değişiklik oluşmamıştır. Rohde C ve ark.’nın (60) çalışmasında (Phe içeriği 75 mg/100 g’dan az) da benzer sonuç elde edilmiştir

*Sebze ve meyveden alınan günlük protein miktarı (g);*Grup 1’de Klasik Dönemden Serbest Döneme geçişte hafif artış gösterse de istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamıştır ($p=0,386$). Grup 2’deSerbest Dönem ile Grup 2 Klasik Dönem arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,494$). Uyumsuz Grup, hem de Uyumlu Grupta Klasik ve Serbest Dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır (sırasıyla; $p=0,763$ ve $p=0,143$) (Tablo 4.13).

Her iki grubun Klasik Dönemleri ve ayrıca Serbest Dönemleri karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı fark belirlenmemiştir (sırasıyla; $p=0,334$, $p=0,760$) (Tablo 4.14). Hastaların klasik beslenmeden serbest sebze ve meyve alımına geçişlerinde, sebze-meyveden alınan protein miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe rastlanmamıştır. Benzer şekilde Rohde ve ark.'nın (60) çalışmasında da hastaların klasik beslenmeden serbest sebze ve meyve alımına geçişlerinde, sebze-meyveden alınan protein miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe rastlanmamıştır ($p=0,544$).

Tıbbi PKU formuladan alınan günlük protein miktarı (g); tüm vakaların klasik beslenme ve serbest sebze-meyve dönemlerinde aynı miktarda formula aldığı görülmüş, bu nedenle istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır (Tablo 4.15). Uyumsuz Grup ve Uyumlu Grup Klasik Dönem ve Serbest Dönemleri karşılaştırıldığında tıbbi formula alımı Uyumsuz grupta daha yüksek (ortalama \pm SS $28,2 \pm 2,2$) olmasına rağmen anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,117$) (Tablo 4.16). Uyumsuz grubun yüksek tıbbi formula alımının nedeninin yüksek seyreden kan Phe düzeyleri, yüksek kan Phe düzeylerinin nedeninin ise beslenmelerindeki kaçaklar olduğu saptandı.

Doğal besinlerden alınan günlük protein miktarı (g); Grup 1'de Klasik Dönemden Serbest Döneme geçişte anlamlı farka rastlanmadı ($p=0,267$), Grup 2'de Serbest Dönem ile Grup 2 Klasik Dönem arasında anlamlı fark görülmedi ($p= 0,369$), Uyumsuz Grup Klasik Dönem ve Serbest Dönem arasında anlamlı farka rastlanmazken ($p=0,860$), Uyumlu Grup Klasik Dönem ile Serbest Dönemi arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,095$) (Tablo 4.17). Her iki grubun Klasik Dönemleri ve ayrıca Serbest Dönemleri karşılaştırıldığında, Uyumlu grubun Uyumsuz gruba göre daha fazla doğal protein aldığı görülmesine rağmen anlamlı bir farka rastlanmadı (sırasıyla $p=0,334$, $p=0,799$) (Tablo 4.18). Tüm grupların aşırı fark görülmesine de yaşa ve cinsiyete göre alınması önerilen günlük protein miktarı (RDA'ya göre 45 g/gün erkek (11-14 yaş), 46 g/gün kız (11-14 yaş)) altında kaldıkları belirlenmiştir (63).

Günlük alınan enerji miktarı (kcal/gün) değerlendirildiğinde; Grup 1'de Klasik dönem ile Serbest Dönem arasında anlamlı farka rastlanmamıştır ($p=0,071$). Benzer şekilde Grup 2'de de Serbest Dönem ile Klasik Dönem arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,219$). Uyumsuz grup incelendiğinde Klasik Dönem ile Serbest Dönem arasında anlamlı fark belirlenmemiştir ($p=0,492$). Uyumlu grup Klasik Dönem ile Serbest Dönem arasında anlamlı farka rastlanmadı ($p=0,573$) (Tablo 4.19). PKU vakalarımızın yaşa göre önerilen günlük enerji alımının (RDA;

2500 kcal erkek (11-14 yaş), 2200 kcal kız (11-14 yaş)) çok altında enerji aldıkları görüldü. Tüm grupların klasik ve serbest dönemleri karşılaştırıldığında; Grup 1'in Grup 2'ye göre daha az enerji aldığı ve Klasik Dönemde anlamlı bir fark yokken ($p=0,198$), Serbest Dönemde anlamlı farka ($p=0,031$) rastlandı. Uyumsuz Grubun Uyumlu Gruba göre daha az enerji aldığı, Klasik Dönemde anlamlı bir fark yokken ($p=0,115$), Serbest Dönemde anlamlı farka ($p=0,033$) rastlandı (Tablo 4.20). Grup 1 ve Uyumsuz Gruptaki aşırı düşük enerji alınımının, bu gruplardaki kan Phe düzeyi yüksekliğindeki nedenlerden biri olduğu düşünüldü.

Günlük enerji içinde proteinden alınan enerji yüzdesi değerlendirildiğinde; Grup 1'de Klasik Dönem ile Serbest Dönem arasında anlamlı farka rastlanmadı ($p=0,123$). Benzer şekilde Grup 2'de Serbest Dönem ile Klasik Dönem arasında anlamlı farka görülmedi ($p=0,680$). Uyumsuz Grup Klasik Dönem ile Serbest Dönem arasında anlamlı farka rastlanmazken ($p=0,171$), Uyumlu Grubun Klasik Dönem ve Serbest Dönemi arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,472$) (Tablo 4.22). Grup 1 ve Grup 2'nin Klasik Dönemleri ve ayrıca Serbest Dönemleri karşılaştırıldığında; Grup 1'in daha fazla protein yüzdesi olduğu, Klasik Dönemde anlamlı fark görülmezken ($p=0,206$) Serbest Dönemde anlamlı fark ($p=0,043$) olduğu görüldü. Uyumsuz Grup ve Uyumlu Grubun Klasik Dönemleri ve ayrıca Serbest Dönemleri karşılaştırıldığında ise; her iki dönemde de Uyumsuz Grubun daha fazla protein yüzdesi olduğu ve anlamlı fark olduğu (sırasıyla $p=0,042$, $p=0,021$) görüldü (Tablo 4.23). Günlük alınan enerjinin %15'ini protein oluşturmalıdır; bu yüzde tüm gruplarda <%15 iken Grup 1 ve Uyumsuz Grupta >%15 olmuştur. Grup 1 ve Uyumsuz Grubu diğer gruplarla karşılaştırdığımızda tıbbi formülayı fazla, doğal proteini daha az aldığı saptanmıştır.

Günlük enerji içinde yağdan alınan enerji yüzdesi; Grup 1'de Klasik Dönem ile Serbest Dönem arasında anlamlı bir farka rastlanmazken ($p=0,408$), benzer şekilde Grup 2'de Serbest Dönem ile Klasik Dönem arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,225$). Uyumsuz Grupta Klasik Dönem ile Serbest Dönem arasında anlamlı farka rastlanmamıştır ($p=0,949$), Uyumlu Grupta Klasik Dönem ile Serbest Dönem arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,852$) (Tablo 4.24). Uyumsuz Grup ve Uyumlu Grubun Klasik ve ayrıca Serbest Dönemleri karşılaştırıldığında; anlamlı farka rastlanmamıştır (sırasıyla $p=0,416$, $p=0,576$) (Tablo 4.25). Günlük alınan enerjinin %30-35'ini yağ oluşturmalıdır, tüm gruplarda bu değer çok altında kalınmıştır. Günlük alınan enerjideki düşüklüğün yağ yüzdesindeki düşüklükten kaynaklandığı belirlenmiştir.

Günlük enerji içinde karbonhidrattan alınan enerji yüzdesi; Grup 1’de Klasik Dönem Serbest Dönem arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,989$), Grup 2’de Serbest Dönem Klasik Dönem arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,585$). Uyumsuz Grupta Klasik Dönem ile Serbest Dönem arasında anlamlı farka rastlanmazken, Uyumlu Grupta Klasik Dönem ile Serbest Dönem arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,901$) (Tablo 4.26). Her iki grubun Klasik Dönem ve ayrıca Serbest Dönemleri karşılaştırıldığında; anlamlı bir farka rastlanmamıştır (sırasıyla $p=0,075$, $p=0,140$) (Tablo 4.27). Günlük enerjinin karbonhidrat yüzdesi normalde %50-55 olmalıdır, tüm gruplarda $>50-55$ olduğu saptandı, hastaların karbonhidrat ağırlıklı beslendiği görüldü.

Günlük alınan lif miktarı (g) değerlendirildiğinde; Grup 1’de Klasik Dönem ile Serbest Dönem arasında anlamlı farka rastlanmadı ($p=0,105$), Grup 2’de Serbest Dönem ile Klasik Dönem arasında anlamlı farka saptanmadı ($p=0,809$). Uyumsuz Grupta Klasik Dönem ile Serbest Dönem arasında anlamlı farka rastlanmazken ($p=0,742$), benzer şekilde Uyumlu Grupta Klasik Dönem ile Serbest Dönem arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,173$) (Tablo 4.28). Uyumsuz Grup ve Uyumlu Grup Klasik Dönem ve ayrıca Serbest Dönemleri karşılaştırıldığında; anlamlı farka rastlanmamıştır (sırasıyla $p=0,186$, $p=0,576$) (Tablo 4.29). Tüm gruplarda alınması gereken lif miktarının (RDA’ya göre kız 26 g/gün (9-13 yaş), erkek 31 g/gün (9-13 yaş)) çok altında aldıkları görüldü.

Sonuç olarak; çalışmamızda elde ettiğimiz tüm veriler incelendiğinde sebze ve meyvenin serbestleştirilmesinin hastaların kan Phe düzeyinde hiçbir olumsuz etkisi olmadığı görüldü. Tedaviye uyumlu hastalarda hiçbir olumsuz etkisinin olmadığı, tedaviye uyumsuz hastalarda ise tedaviye uyumu artırmadığı görüldü. Hastaların porsiyonlama yerine serbest beslendiklerinde sıradışı bir beslenme planına geçemedikleri görüldü. Hastaların alınan üç günlük BTK’ları sonucu günlük önerilen toplam enerjinin altında beslendikleri ve bu enerji dağılımında protein yüzdesinin hafif, yağ yüzdesinin belirgin eksik kaldığı, karbonhidrat yüzdesinin yüksek olduğu, yeterli lifli beslenmedikleri görüldü. Buna rağmen hastaların kan Tyr değerleri normal sınırlar içinde tespit edildi. Beslenme tedavisine uyumsuzların çalışmamızda da diyetle uyumlarında sorun olduğu ve serbestleştirme ile uyumlarının artmadığı tespit edildi. Uyumlu grubun beslenme tedavisinde sebze ve meyvenin kan Phe düzeylerini bozmadığı görüldü. İleri çalışmalar gerektirmesine rağmen 100 gramda <100 mg Phe içeren sebzeleri serbestçe tüketen, en kısıtlı beslenme grubu olan klasik fenilketonürilerdeki bu sonuç dikkat çekici bulundu.

6. SONUÇLAR

1. PKU beslenme tedavisinde, sebze ve meyvelerin serbestleştirilmesi (Phe içeriği 100 mg/100 g'dan az) ergenlik dönemindeki (10-15 yaş) Klasik PKU hastalarının kan Phe düzeylerinde artışa neden olmamakta ve olumsuz bir etki oluşturmamaktadır.
2. Tedaviye uyumsuz hastalarda bu uygulama, yüksek kan Phe düzeylerini normal aralığa düşürmemekte ve tedavilerinde düzelmeye neden olmamaktadır.
3. PKU klasik beslenme tedavisinden serbest sebze ve meyve tedavisine geçişte, hastaların günlük tüm besinlerden Phe alımları, yalnız sebze ve meyveden Phe alımları, yalnız sebze ve meyveden protein alımlarında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır.
4. Uyumsuz Grup'un, Uyumlu Grup'a göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla tıbbi formula aldığı belirlenmiştir. Yüksek kan Phe düzeylerine bağlı olarak Uyumsuz Grup'un daha fazla tıbbi formula almak zorunda kaldığı, buna rağmen yüksek seyreden kan Phe düzeyinin nedeninin beslenmedeki kaçaklar olduğu görülmüştür.
5. Ergen PKU hastaları, istatistiksel anlamlı olmasa da RDA'ya göre önerilen günlük protein miktarından düşük protein almaktaydı. Uyumsuz Grup'un daha fazla tıbbi formula, Uyumlu Grup'un ise daha fazla doğal protein ve sebze-meyveden alınan protein tükettiği görülmüştür.
6. Hastaların normal günlük enerji miktarının çok altında enerji aldıkları, Grup 1'in Grup 2'ye, Uyumsuz Grup'un da Uyumlu Grup'a göre daha az miktarda enerji aldığı, Klasik Dönemleri karşılaştırıldığında anlamlı farka rastlanmazken, Serbest Dönemleri karşılaştırıldığında anlamlı farkın (sırasıyla; $p=0,031$, $p=0,033$) olduğu belirlenmiştir. Bu da kan Phe düzeyindeki yüksekliğin nedenlerinden biri olarak saptanmıştır.
7. Uyumsuz Grup'taki günlük enerjideki protein yüzdesinin fazlalığı, tıbbi formülâ alımının fazlalığına bağlanmıştır.
8. Tüm gruplarda görülen günlük alınan enerjideki belirgin düşüklüğün bir nedeninin, günlük enerjideki yağ yüzdesinin belirgin düşüklüğü olarak belirlenmiştir.
9. Bütün vakaların günlük enerjideki karbonhidrat yüzdesinin yüksek olduğu, hastaların karbonhidrat ağırlıklı beslendiği saptanmıştır.

10. Tüm hastaların günlük önerilen alınması gereken lif miktarının altında kaldığı belirlenmiştir.



KAYNAKLAR

1. Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet and Metab* 2011; 104:S31-S39.
2. Stone WL, Los E. Phenylketonuria. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-2019 Mar 22.
3. Blau N. Phenylketonuria and BH4 Deficiencies. 2nd ed. Bremen:UNI-MED, 2013.
4. Cleary MA, Skeath R. Phenylketonuria. *Paediatr and Chi Heal*. 2019; 3(29):111-115.
5. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatr* 1963; 32:338-343.
6. Centerwall SA, Centerwall WR. The discovery of phenylketonuria: the story of a young couple, two retarded children, and a scientist. *Pediatrics* 2000; 105:89-103.
7. Christ SE. Asbjonn Følling and the discovery of phenylketonuria. *J Hist Neurosci* 2003; 12:44-54.
8. Folling A, Sydnes S. A method for the estimation of phenylpyruvic acid in urine with some examples of its use in dietary treatment of phenylpyruvic oligophrenia. *Scand J Clin Lab Invest*. 1958; 10(4):355-358.
9. Penrose LS. Inheritance of phenylpyruvic amentia (phenylketonuria). *Lancet* 1935; 2:192-194.
10. Jervis GA. Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenylalanine-oxidizing system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 82:514-515.
11. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953; 2:812-813.
12. Woolf L, Griffiths R, Moncrieff A. Treatment of phenylketonuria with a diet low in phenylalanine. *Br Med J*. 1955; 1(4905):57-64.
13. Lidsky AS, Robson KJH, Thirumalachary C, Barker PE, Ruddle FH, Woo SLC. The PKU locus in man is on chromosome 12. *Am J Hum Genet* 1984; 36:527-533.
14. Scriver CR, Waters PJ, Sarkassian C et al. PAHdb: a locus-specific knowledgebase. *Hum Mutat* 2000; 15:99-104.
15. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 2001; 108:972-982.
16. Blau N, van Spronsen FJ, Levy H. Phenylketonuria. *Lancet* 2010; 376:1417-1427.

17. Demirkol M, Çelik S, Gokcay G, Ozer I, Baykal T, Karadag H, Kose R. Expanded newborn screening experience in Istanbul. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:3.
18. Zschocke J, Mallory JP, Eiken HG, Nevin NC. Phenylketonuria and the peoples of Northern Ireland. *Hum Genet* 1997; 100: 189-194.
19. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:430-438.
20. Guldberg P, Henriksen KF, Sipila I, Guttler F, de la Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterization of mutations in Finland. *J Med Genet* 1995; 32:976-978.
21. Borrajo GJ. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:466-481.
22. Zhan JY, Qin YF, Zhao ZY. Neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in China. *World J Pediatr* 2009; 5:136-139.
23. Aoki K, Ohwada M, Kitagawa T. Long-term follow-up study of patients with phenylketonuria detected by the newborn screening programme in Japan. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:608.
24. Schuck PF, Malgarin F, Cararo JH, Cardoso F, Streck EL, Ferreira GC. Phenylketonuria pathophysiology: on the role of metabolic alterations. *Aging Dis* 2015; 6(5):390-399.
25. Knappskog PM, Flatmark T, Aarden JM, Haavik J, Martinez A. Structure/function relationships in human phenylalanine hydroxylase. Effect of terminal deletions on the oligomerization, activation and cooperativity of substrate binding to the enzyme. *Eur J Biochem* 1996; 242:813-821.
26. Pey AL, Martinez A. The activity of wild-type and mutant phenylalanine hydroxylase and its regulation by phenylalanine and tetrahydrobiopterin at physiological and pathological concentrations: an isothermal titration calorimetry study. *Mol Genet Metab* 2005; 86 Suppl 1:S43-53.
27. Kaufman S. The phenylalanine hydroxylating system. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1993; 67:77-264.
28. Guldberg P, Francois R, Zschocke J, Romano V, Francois B, Michiels L, Ullrich K, Hoffmann KF, Burgard P, Schmidt H, Meli C, Riva E, Dianzani I, Ponzzone A, Rey J, Guttler F. A European Multicenter Study of Phenylalanine Hydroxylase Deficiency: Classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet* 1998; 63:71-79.

29. van Spronsen FJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ. Brain dysfunction in phenylketonuria: is phenylalanine toxicity the only possible cause? *J Inherit Metab Dis* 2009; 32:46-51.
30. Hennermann JB, Roloff S, Gellermann J, Vollmer I, Windt E, Vetter B, Plöckinger U, Mönch E, Querfeld U. Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36(5):747-756.
31. Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Mol Genet Metab* 2010; 101:99-109.
32. Matic J, Zeltner NA, Haerberle J. Normal growth in PKU patients under low-protein diet in a single-center cross-sectional study. *JIMD Rep.* 2019; 43:1-6.
33. Burlina AP, Lachmann RH, Manara R, Cazzorla C, Celato A, van Spronsen FJ, Burlina A. The neurological and psychological phenotype of adult patients with early-treated phenylketonuria: a systematic review. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42(2):209-219.
34. 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.
35. Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33:414-421.
36. Chandler RJ, Venditti CP. Gene therapy for metabolic diseases. *Transl Sci Rare Dis* 2016; 1(1):73-89.
37. 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(2):169-174.
38. Anastasoae V, Kurzius L, Forbes P, Waisbren S. Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2008; 95(1-2):17-20.
39. Pietz J, Fatkenheuer B, Burgard P, Armbruster M, Esser G, Schmidt H. Psychiatric disorders in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Pediatrics* 1997; 99:345-350.
40. Didycz B, Multanowski M. Blood phenylalanine instability strongly correlates with anxiety in phenylketonuria. *Mol Genet Metab Rep.* 2017; 27(14):80-82.

41. Bilder DA, Burton BK, Coon H, Leviton L, Ashworth J, Lundy BD, Vespa H, Bakian AV, Longo N. Psychiatric symptoms in adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013; 108(3):155-160
42. Huijbregts S, de Sonnevile LM, Licht R, van Spronsen FJ, Sergeant JA. Short term dietary intervention children and adolescents with treated phenylketonuria: Effects on neuropsychological outcome of a well-controlled population. *J Inher Metab Dis* 2002; 25:419-430.
43. Griffiths P, Ward N, Varvie A, Cockburn F. Neuropsychological outcome of experimental manipulation of phenylalanine intake in phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 1998; 21:29-38.
44. Brumm VL, Azen C, Moats RA et al. Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU adult collaborative study: a preliminary review. *J Inher Metab Dis* 2004; 27:549-566.
45. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1990; 65:472-478.
46. Yost RA, Perchalski RJ, Brotherton HO, Johnson JV, Budd MB. Pharmaceutical and clinical analysis by tandem mass spectrometry. *Talanta*. 1984; 31(10):929-935.
47. Sarker SK, Islam MT, Biswas A, Bhuyan GS, Sultana R, Sultana N, Rakhshanda S et al. Age-specific cut-off values of amino acids and acylcarnitines for diagnosis of inborn errors of metabolism using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Biomed Res Int* 2019; 2019:3460902. doi: 10.1155/2019/3460902.
48. Anikster Y, Haack TB, Vilboux T et al. Biallelic Mutations in DNAJC12 Cause Hyperphenylalaninemia, Dystonia, and Intellectual Disability. *Am J Hum Genet*. 2017; 100(2):257-266.
49. Salamanca-Zarzuela B, López MEI, Martín CA. Transient phenylketonuria in premature infants. *Nutrition* 2019; 59:180-181.
50. Blau N, Bonafe L, Blaskovics M. Disorders of phenylalanine and tetrahydrobiopterin metabolism. Blau N, Duran M, Blaskovics M, Gibson KM (editörler). *Physicians' Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Disease*. Heilderberg: Springer, 2005: 89-106.
51. De Bessa SA, Salaorni S, Patrão DF, Neto MM, Brentani MM, Nagai MA. JDP1 (DNAJC12/Hsp40) expression in breast cancer and its association with estrogen receptor status. *Int J Mol Med*. 2006; 17(2):363-367.

52. van Spronsen FJ, van Wegberg MJ, Ahring K, Quintana AB, Blau N et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:743-756.
53. Rocha JC, MacDonald A. Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives. *Pediatric Health Med Ther* 2016; 1(7):155-163.
54. van Spronsen FJ, Burgard P. The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: the need for a new guideline. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31:673-679.
55. Riva E, Agostoni C, Biasucci G, Trojan S, Luotti D, Fiori L, Giovannini M. Early breastfeeding is linked to higher IQ score in dietary treated phenylketonuric children. *Acta Paediatr* 85 1996; 85:56-58.
56. WHO, Infant and Young Child Feeding: Modal Chapter for Textbooks for Medical Students and Allied Health Professionals. World Health Organization, Geneva, 2009.
57. Pinto A, Adams S, Ahring K et al. Weaning practices in phenylketonuria vary between health professionals in Europe. *Mol Genet and Metab Rep* 2019; 18:39-44.
58. United States Department of Agriculture Erişim 22.04.2019; Agricultural Research Service USDA Food Composition Databases:<https://ndb.nal.usda.gov/ndb/nutrients/index>.
59. MacDonald A, Rylance G, Davies P, Asplin D, Hall K, Booth W. Free use of fruits and vegetables in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 26(2003; 26:327-338.
60. Rohde C, Mütze U, Wiegel JFW, Ceglarek U, Thiery J, Kiess W, Beblo S. Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: no major impact on metabolic control. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66:633-638.
61. Rohde C, Mütze U, Schulz S, Thiele AG, Ceglarek U, Thiery J, Kiess W, Beblo S. Unrestricted fruits and vegetables in the PKU diet: a one-year follow-up. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68:401-403.
62. Zimmermann M, Jakobs P, Fingerhut R, Torressani T, Thöny B, Blau N, Baumgartner MR, Rohrbach M. Positive effect of simplified diet on blood phenylalanine control in different phenylketonuria variants, characterized by newborn BH4 loading test and PAH analysis. *Mol Genet Metab* 2012; 106:264-268.
63. Recommended Dietary Allowances: 10th edition. (1989). Erişim 07.03.2019; The national academies press: <http://www.nap.edu/read/1349/chapter/766>.
64. MacDonald A, Rylance G, Hall SK, Asplin D, Booth IW. Factors affecting the variation in plasma phenylalanine in patients with phenylketonuria on diet. *Arch Dis Child* 1996; 74:412-417.

65. Okano Y, Hattori T, Fujimoto H, Noi K, Okamoto M, Watanabe T, Watanabe R, Fujii R, Tamaoki T. Nutritional status of patients with phenylketonuria in Japan. *Mol Genet Metab Rep* 2016; 20(8):103-110.
66. MacDonald A, Rylance G, Harris G, Asplin D, Booth IW. Abnormal feeding behaviours in phenylketonuria. *J Hum Nut Diet* 1997; 10:163-170.
67. Hennermann JB, Roloff S, Gebauer C, Vetter B, von Arnim-Baas A, Monch E. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin in phenylketonuria: treatment strategies and prediction of long-term responders. *Mol Genet Metab* 2012; 107:294-301.
68. Acosta PB, Yannicelli S. The Ross Metabolic Formula System Nutrition Support Protocols. 4th Ed. Phenylketonuria. Ohio:Abbott Laboratories, 2001: 1-33.
69. Heintz C, Cotton RG, Blau N. BH₄, its mode of action on PAH, and importance of genotypes for pharmacological therapy of phenylketonuria. *Hum Mutat* 2013; 34:927-936.
70. Cazzorla C, Bensi G, Biasucci G, Leuzzi V, Manti F, Musumeci A, Papadia F, Stoppioni V, Tummolo A, Vendemiale M, Polo G, Burlina A. Living with phenylketonuria in adulthood: The PKU ATTITUDE study. *Mol Genet Metab Rep* 2018; 16:39-45.
71. Al Hafid N, Christodoulou J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Transl Pediatr* 2015; 4(4):304-317.
72. Qu J, Yang T, Wang E, Li M, Chen C, Ma L, Zhou Y, Cui Y. Efficacy and safety of sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 2019 Feb 5. doi: 10.1111/bcp.13886.
73. Hofman DL, Champ CL, Lawton CL, Henderson M, Dye L. A systematic review of cognitive functioning in early treated adults with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13:150.
74. Pietz J, Kreis R, Rupp A, et al. LNAA block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest* 1999; 103:1169-1178.
75. Moats RA, Moseley KD, Koch R, Nelson M. Brain phenylalanine concentrations in phenylketonuria: research and treatment of adults. *Pediatrics* 2003; 112 (6 Pt 2):1575-1579.
76. Ney DM, Hull AK, van Calcar SC, Liu X, Etzel MR. Dietary glycomacropeptide supports growth and reduces the concentrations of phenylalanine in plasma and brain in a murine model of phenylketonuria. *J Nutr* 2008; 138:316-322.

77. Levy HL, Sarkissian CN, Scriver CR. Phenylalanine ammonia lyase (PAL): From discovery to enzyme substitution therapy for phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2018; 124(4):223-229.
78. Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, Harding CO, Bilder DA, Weng HH, Olbertz J, Merilainen M, Jiang J, Larimore K, Gupta S, Gu Z, Northrup H; PRISM investigators. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab.* 2018; 124(1):27-38.
79. Villiger L, Grisch-Chan HM, Lindsay H, Ringnalda F, Pogliano CB, Allegri G, Fingerhut R, Häberle J, Matos J, Robinson MD, Thöny B, Schwank G. Treatment of a metabolic liver disease by in vivo genome base editing in adult mice. *Nat Med.* 2018; 24(10):1519-1525.
80. Harding CO, Gillingham MB, Hamman K, Clark H, Daghighi EG, Bird A, Koeberl DD. Complete correction of hyperphenylalaninemia following liver-directed, recombinant AAV2/8 vector-mediated gene therapy in murine phenylketonuria. *Gene Ther* 2006; 13:457-462.
81. Ding Z, Harding CO, Rebuffet A, Elzaouk L, Wolff JA, Thöny B. Correction of murine PKU following AAV-mediated intramuscular expression of a complete phenylalanine hydroxylating system. *Mol Ther* 2008; 16:673-681.
82. MacDonald A, Rylance GW, Asplin D, Hall SK, Booth IW. Does a single plasma phenylalanine predict quality of control in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1998; 78:122-126.
83. van Spronsen FJ, van Rijn M, van Dijk T, Smit GP, Reijngoud DJ, Berger R, Heymans HS. Plasma phenylalanine and tyrosine responses to different nutritional conditions in patients with phenylketonuria: effect of sample timing. *Pediatrics* 1993; 92:570-573.
84. Agostoni C, Verduci E, Massetto N, Fiori L, Radaelli G, Riva E, Giovannini M. Long term effects of long chain polyunsaturated fats in hyperphenylalaninemic children. *Arch Dis Child* 2003; 88:582-583.
85. Adamczyk P, Knysac AM, Pludowski P, Banaszak B, Karpe J, Pluskiewicz W. Bone mineral and the muscle-bone relationship in children, adolescents and young adults with phenylketonuria. *J Bone Miner Metab* (2011); 29(2):236-244.

FORMLAR

“KLASİK FENİLKETONÜRİLİ ERGEN HASTALARIN BESLENME TEDAVİSİNDE SEBZE VE MEYVENİN SERBESTLEŞTİRİLMESİ” BAŞLIKLİ ARAŞTIRMA İÇİN GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

SEVGİLİ GENCİMİZ,

Yıllardır fenilketonürlü bir yaşam sürmekteisin. Bir damla topuk kanı alınarak tanı konulan, İstanbul Tıp Fakültesi'nde sen bebekken başlayıp bugün ergen yaşta bir genç oluncaya kadar geçen yaşamında, senin beslenme tedavisine büyük uyum ve başarı, anne ve babanın ise büyük emekleri mevcut. Defalarca kez verdiğin kan örnekleri, düzenli aralıklarla geldiğin polikliniğimiz, doktor muayeneleri, verilen beslenme listeleri ve daha birçok unutamadığın anı.

Ömür boyu sürecek beslenme tedavinde fenilketonüri formülalarını ve düşük proteinli özel ürünleri kullanırken senin beynine zarar verecek olan hayvansal gıdaları kullanmadın, sebze ve meyveleri ise fenilalanin porsiyonlarına göre kısıtlı olarak yiyebildin.

Bugün fenilketonüri alanında söz sahibi bazı önemli yurtdışı merkezler beslenme tedavisi konusunda yeni çalışmalar yürütmektedir. Sağlıklı yaşam için önemli olan sebze ve meyvenin serbestleştirilmesini incelemek için Bilim Dalımız'da seninle ve arkadaşlarınla bir araştırma uygulaması yapacağız. Bu araştırmamızda amacımız fenilketonürlü ergenlerde sebze ve meyvenin serbestleştirilmesi ile kan fenilalanin düzeylerinin etkileşimini incelemek. Araştırmamızın 28 sürecek uygulamasını şu şekilde planladık; önce seni arkadaşlarını rastgele olarak (randomize) iki gruba ayıracağız ve bu iki grubun farklı olarak beslenmesini sağlayacağız. Seni muayene edip bilgilendirici eğitim verdikten sonra 14 gün boyunca klasik olarak beslenmeni ya da sebze ve meyveyi serbestleştirerek beslenmeni isteyeceğiz. 14. gün ikinci bilgilendirme eğitiminin ardından çapraz değişim (cross-over) yapılarak senin 14 gün boyunca klasik olarak beslenmeni ya da sebze ve meyveyi serbestleştirerek beslenmesini isteyeceğiz. Uygulamanın bittiği gün (28. gün) üçüncü kez bilgilendirici eğitim vereceğiz. Bu 14 günlük uygulamaların ilk üç ve son üç gününde üç günlük besin tüketim kaydı almanı, 28 gün boyunca her gün sabah parmak ucu kanı (kapiler kuru kan örneği) vermeni isteyeceğiz.

Araştırmamız sonunda senin ve fenilketonürlü ergenlerin özgür beslenmeni, beslenme tedavisine uyumunuzun artmasını, kaçaklarınız önlenmesini düşünüyoruz. Anne, baban ve bizlerle uyum içinde olacağını arzuladığımız bu süreçte bir sorunla karşılaşmayacağımızı öngörüyoruz. Eğer kan fenilalanin düzeyin herhangi bir nedenle normal aralığının üzerine çıkarsa gerekli müdahale yapılarak önlemler tarafımızdan alınacaktır. Araştırmamızda sebze ve meyvenin serbestleştirilmesi ile başarılı sonuç elde edilirse bu beslenme tedavisi senin tedavinde de kullanılacaktır.

Uygulama sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirsin (ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak amacıyla önceden bildirmen uygun olacaktır).Bu durum

birimizde olan takip ve tedavinde olumsuz bir durum yaratmayacaktır.Yine araştırma sırasında uygun görülmeyen bireyleryütücüler tarafından onayına bakılmaksızın uygulama dışı bırakabilirler.Bu durum da birimizce takip ve tedavinde olumsuz bir durum yaratmayacaktır.Bu araştırma sırasında sana ait bilgiler aramızda gizli kalacaktır; araştırmada görev alan ben bu bilgilerin gizliliği konusunda son derece özenli ve dikkatli hareket edeceğim. Araştırma sonuçları eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacak ve sana ait kişisel bilgiler özenle korunacaktır.

Herhangi bir sorunuz olduğunda ulaşabileceğinkişi ve telefon numarası aşağıda belirtilmiştir. Bu araştırmada gönüllü olarak yer aldığın ve bizimle birlikte olduğun için ... **teşekkür ederiz.**

Ulaşabileceğin araştırmacı

Dr. Alihan YEŞİL – İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Beslenme ve Metabolizma B.D. Fatih / İST.
(0212) 414 20 00 – 31439

KATILIMCININ / HASTANIN BEYANI

Sayın Dr. Alihan Yeşil tarafından İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim DalıBeslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim. Ayrıca araştırmacının uygun görmesi durumunda araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum, bana da herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli

güvence verildi. Araştırma sırasında bir sorunla karşılaştığımda; Dr. Alihan Yeşil'e verilen iletişim bilgilerinden ulaşabileceğini biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun birim takip ve tedavime, doktor ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararı verdim. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı soyadı:

Adresi:

Telefon no:

İmzası:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin

Adı soyadı:

Adresi:

Telefon no:

İmzası:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı soyadı: Dr. Alihan YEŞİL

İmzası:

**“KLASİK FENİLKETONÜRİLİ ERGEN HASTALARIN BESLENME TEDAVİSİNDE
SEBZE VE MEYVENİN SERBESTLEŞTİRİLMESİ” BAŞLIKLİ ARAŞTIRMA İÇİN
GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU**

SAYIN ANNE VE BABA;

Sizler fenilketonüri ve beslenme tedavisi konusunda çok tecrübelisiniz. Yıllardır anne ve baba olarak bu mücadelede yoğun emek verdiniz ve çocuğunuzu başarıyla büyüttünüz.

Sizlerin de bildiği gibi fenilketonüri kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Fenilketonüri bireyler doğumdan itibaren fenilalanin adı verilen bir amino asidi, vücudunda normalden az çalışan bir işçi (enzim) nedeniyle, parçalayamaz, metabolize edemez ve kullanamazlar. Bu amino asit proteinin yapıtaşı olduğundan, proteinli tüm gıdalarda bulunmaktadır. Beslenme tedavisi almayan, proteinli gıdaları kullanan fenilketonüri çocuklarda kanda ve diğer vücut sıvılarında fenilalanin ve onun artıkları (metabolitleri) birikir, bu da çocukların gelişmekte olan beynine zararvererek ileri derecede zihinsel engelli olmalarına ve sinir sistemini ilgilendiren daha bir çok belirtinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Oysa fenilketonüri erken yaşta tanı ile önlenebilen, tedavi edilebilen bir hastalıktır. Takibi sırasında amaç kan fenilalanin düzeyini yaşına uygun normal aralıkta tutabilmektir. Bu nedenle ömür boyu sürmesi gereken tedavinin temelini; özel tıbbi ürünler (fenilketonüri formülaları), fenilalaninden kısıtlı (düşük proteinli ürünler, porsiyonlama) beslenme tedavisi oluşturmaktadır.

Bugün fenilketonüri alanında söz sahibi bazı önemli yurtdışı merkezler beslenme tedavisi konusunda yeni çalışmalar yürütmektedir. Sağlıklı yaşam için önemli olan sebze ve meyvenin serbestleştirilmesi önde gelen yaklaşımlardandır. Bu araştırmamızda biz de sebze ve meyvenin serbestleştirilmesinin kan PHE düzeyine etkisini inceleyeceğiz. Araştırmamızın 28 sürecek uygulamasını şu şekilde planladık; önce tüm katılımcıları rastgele olarak (randomize) iki gruba ayıracağız ve bu iki grubun farklı olarak beslenmesini sağlayacağız. Çocuğunuzu muayene edip bilgilendirici eğitim verdikten sonra 14 gün boyunca klasik olarak beslenmesini ya da sebze ve meyveyi serbestleştirerek beslenmesini isteyeceğiz. 14. gün ikinci bilgilendirme eğitiminin ardından çapraz değişim (cross-over) yapılarak çocuğunuzun 14 gün boyunca klasik olarak beslenmesini ya da sebze ve meyveyi serbestleştirerek beslenmesini isteyeceğiz. Uygulamanın bittiği gün (28. gün) üçüncü kez bilgilendirici eğitim vereceğiz. Bu 14 günlük uygulamaların ilk üç ve son üç gününde üç günlük besin tüketim kaydı almanızı, 28 gün boyunca her gün sabah parmak ucu kanı (kapiler kuru kan örneği) vermenizi isteyeceğiz.

Uygulama sırasında çocuğunuzun kan fenilalanin düzeyinde herhangi bir nedenle (enfeksiyon ... v.b.) yaşına uygun normal aralığının üzerine çıktığı tespit edilirse, müdahale edilerek (besinlerden alınan günlük PHE miktarını %50 azaltarak ... v.b.) önlem alınacaktır. Araştırmamızda sebze ve meyvenin serbestleştirilmesi ile başarılı bir sonuç elde edilirse, bu beslenme tedavisi çocuğunuzun tedavisinde uygulanacaktır.

Uygulama sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirsiniz (ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak amacıyla önceden bildirmeniz uygun olacaktır). Bu durum

birimimizde olan takip ve tedavinizde olumsuz bir durum yaratmayacaktır.Yine araştırma sırasında uygun görülmeyen bireyleryütücüler tarafından onayınıza bakılmaksızın uygulama dışı bırakabilirler.Bu durum da birimimizce takip ve tedavinizde olumsuz bir durum yaratmayacaktır.Bu araştırma sırasında size ait bilgiler aramızda gizli kalacaktır; araştırmada görev alanben bu bilgilerin gizliliği konusunda son derece özenli ve dikkatli hareket edeceğim. Araştırma sonuçları eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacak ve size ait kişisel bilgiler özenle korunacaktır.

Herhangi bir sorunuz olduğunda ulaşabileceğiniz kişi ve telefon numarası aşağıda belirtilmiştir. Bu araştırmada gönüllü olarak yer aldığınız ve bizimle birlikte olduğunuz için ...
teşekkür ederiz.

Ulaşabileceğiniz araştırmacı

Dr. Alihan YEŞİL – İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Beslenme ve Metabolizma B.D. Fatih / İST.
(0212) 414 20 00 – 31439

KATILIMCININ / HASTANIN BEYANI

Sayın Dr. Alihan Yeşil tarafından İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim DalıBeslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” ebeveyni olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca araştırmacının uygun görmesi durumunda araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum, bana da herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunu ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence

verildi. Araştırma sırasında bir sorunla karşılaşıldığında, Dr. Alihan Yeşil'e verilen iletişim bilgilerinden ulaşabileceğini biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun birim takip ve tedavime, doktor ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tım açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir dũřünme sũresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararıverdim. Bu konuda yapılan daveti bũyũk bir memnuniyet ve gũnũllũlũk içerisinde kabul ediyorum.

GŐNŐLLŐ ONAY FORMU

Yukarıda gũnũllũye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve szli açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gũnũllũnũn

Adı soyadı:

Adresi:

Telefon no:

İmzası:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin

Adı soyadı:

Adresi:

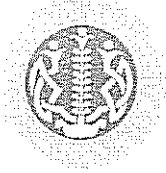
Telefon no:

İmzası:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı soyadı: Dr. Alihan YEŞİL

İmzası:

ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 211

Konu: Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL hk.


Tarih : 27.02.2017

Sayın Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi: Çocuk Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı 11/10/2016 gün ve 365459 sayılı yazı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Alihan YEŞİL' in yürüteceği 2017/198 dosya numaralı "Klasik fenilketonürlü ergen hastaların beslenme tedavisinde sebze ve meyvenin serbestleştirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 24/02/2017 gün ve 04 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Klasik fenilketonürlü ergen hastaların beslenme tedavisinde sebze ve meyvenin serbestleştirilmesi"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Metabolizma Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz :				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Klasik fenilketonürlü ergen hastaların beslenme tedavisinde sebze ve meyvenin serbestleştirilmesi"
-----------------------	---

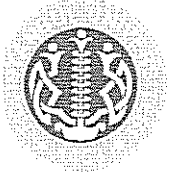
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	26.02.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	ŞİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgular Raporu Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:04	Tarih: 24/02/2017				
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalında görevli Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL' un sorumluluğunda ve Dr. Alihan YEŞİL' in yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

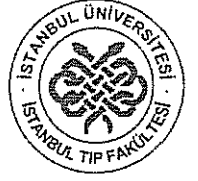
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Sevda ÖZEL YILDIZ	Biyostatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

- * :Araştırma ile ilişki
** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığında izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 342

Tarih : 28.03.2017

Konu: Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL hk.

Sayın Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : Çocuk Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı 09/03/2017 gün ve 95654 sayılı yazı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Alihan YEŞİL' in yürüteceği 2017/198 dosya numaralı "Klasik fenilketonürlü ergen hastaların beslenme tedavisinde sebze ve meyvenin serbestleştirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 24/02/2017 gün ve 04 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuştur.

İlgi değişikliği isteminiz, kurulumuzun 24/03/2017 tarih ve 06 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Klasik fenilketonürlü ergen hastaların beslenme tedavisinde sebze ve meyvenin serbestleştirilmesi"		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Metabolizma Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı		
	DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---		
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>		
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>		
	Diğer ise belirtiniz :			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Klasik fenilketonürlü ergen hastaların beslenme tedavisinde sebze ve meyvenin serbestleştirilmesi"
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	26.02.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	<input type="checkbox"/>	Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>				
	ILAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elementlerin Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:06	Tarih: 24/03/2017				
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalında görevli Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL' un sorumluluğunda ve Dr. Alihan YEŞİL' in yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Sevda ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

- * :Araştırma ile ilişki
** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığında izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

İNTİHAL ORANI

KLASİK FENİLKETONÜRİLİ ERGEN HASTALARIN BESLENME TEDAVİSİNDE SEBZE VE MEYVENİN SERBESTLEŞTİRİLMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

%**6**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**4**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	% 1
2	www.keyfimola.com İnternet Kaynağı	% 1
3	marassonhaber.com İnternet Kaynağı	% 1
4	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<% 1
5	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
8	Submitted to Gaziantep Aniversitesi	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Alihan	Soyadı	Yeşil
Doğum Yeri	İstanbul	Doğum Tarihi	11.08.1978
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	53986087916
E-mail	alihan.yesil@istanbul.edu.tr	Telefon	0532 616 12 49

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yüksek Lisans		
Lisans	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	2003
Lise	Çavuşoğlu Koleji	1996

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayım)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Doktor	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	2012 - halen
2.	Doktor	Özel Muayenehane	2010 - 2012
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	iyi	İyi	58,750	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	74,436	71,660	59,366
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Programları	İyi
SPSS Programı	Orta

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

1. Metabolic group study for consensus development on the management of phenylketonuria, JIMD 2015;38 (suppl 1): S31, Demirkol M, Balci M C, Ozer I, Aktuglu Zeybek A C, Saglam H, Yasar C, Onal H, Kıyıkım E, Erdol S, **Yesil A**, Cansever M S, Zubarioglu T, Turkoglu U, Gokcay G

2. Maternal phenylketonuria: Impact of nutritional treatment on the offspring outcome, JIMD 2015; 38 (suppl 1):, S113, Saglam T, **Yesil A**, Cakir Bicer N, Balci M C, Gokcay G, Demirkol M

Özel İlgi Alanları (Hobileri):Spor, Seyahat.



