

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**FENİLKETONÜRİ TANILI HASTALARDA
TEDAVİYE UYUMU ETKİLEYEN
FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. İdil AKAY HACI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2016

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**FENİLKETONÜRİ TANILI HASTALARDA
TEDAVİYE UYUMU ETKİLEYEN
FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İdil AKAY HACI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Nur ARSLAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi, deneyim ve rehberliğini esirgemeyen değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Murat DUMAN'a,

Bilimsel yaklaşımı, yapıcı, çözüm odaklı duruşu, tecrübelerini paylaşırken gösterdiği hoşgörü ve sabrı ile asistanı olmaktan kıvanç duyduğum, tıp etiği ve meslek sevgisiyle yol gösteren tez danışmanım, değerli hocam Sn. Prof. Dr. Nur ARSLAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmak onuruna ve şansına eriştiğim, çocuk hekimi olma yolunda eğitimim süresince önemli katkı ve desteklerini gördüğüm emeği geçen tüm değerli hocalarıma,

Çalışmam boyunca bilgi ve deneyimini benimle paylaşan Uzm. Dr. Engin KÖSE'ye, eğitimime katkıda bulunan uzmanlarıma, birbirinden değerli, fedakâr asistan arkadaşlarıma, uyum içerisinde çalıştığımız pediatri ailesindeki tüm hemşire ve personelimize;

Asistanlık yıllarımda her anında motivasyonu, enerjisi ve güleryüzü ile yanımda olan sevgili dostum Dr. Tuğba ÜÇÜNCÜ EGELİ'ye,

Eğitim hayatım boyunca sonsuz inanç ve koşulsuz sevgisiyle destekleyen, bilginin, özverinin olduğu kadar insani ve ahlaki değerlerin de önemini anlamamı sağlayan, yolumu aydınlatan ilk öğretmenim, değerli annem başta olmak üzere tüm aileme; tezimin şekillenmesinde yaratıcı çözüm önerileri ile yanımda olan sevgili kuzenim Can ÖZTAŞ'a,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi asistanlık sürecinde de hoşgörü ve desteğini hiç esirgemeyen, varlığından büyük bir mutluluk duyduğum; aynı zamanda motivasyonu, çalışma disiplini ve iş ahlakı ile örnek aldığım hayat arkadaşım Dr. Hüsnü HACI'ya;

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

İdil AKAY HACI

İzmir, 2016

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fenilketonüri	3
2.1.1. Fenilketonürinin Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Fenilketonürinin Sınıflandırılması	4
2.1.3. Klasik Fenilketonüri	5
2.1.4. Fenilketonüri ve Genetik	6
2.1.5. Fenilketonürinin Tarihçesi	7
2.1.6. Fenilketonüride Klinik Bulgular	8
2.1.7. Fenilketonüride Tarama ve Tanı	10
2.1.8. Fenilketonüride Tedavi	11
2.1.8.1. Fenilketonüri Tedavisinde Son Gelişmeler	16
2.1.9. Fenilketonürlü Bireylerde İzlem	18
2.1.10. Fenilketonürlü Bireylerde Tedaviye Uyum ve Önemi.....	19
2.2. Yaşam Kalitesi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1.Olgu Grubu.....	25
3.2. Kontrol Grubu	26
3.3. Veri Değerlendirme Formu ve Ölçekler.....	26
3.3.1. Veri Değerlendirme Formu	26
3.3.2. Yaşam Kalitesi Ölçeği.....	30
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	31
4. BULGULAR:.....	33
4.1. Tanı Yaşı	33
4.2. Tanı Sırasında Yakınma	33

4.3. Diyete Uyum ve Metabolik Kontrol.....	33
4.3.1. Hastaların Ailesel Özellikleri ve Ailesel Özelliklerin Diyete Uyumla İlişkisi	34
4.3.2. Ailenin Sosyal Yaşantısının, Hastanın Diyet Alışkanlıklarının ve Takip Parametrelerinin Diyete Uyum ile İlişkisi	36
4.3.3. Annelerin Bakış Açısından Diyete ve Tedaviye Uyumu Etkileyen En Önemli Problemler.....	40
4.3.4. Hastanın ve Annenin Hastalık ve Diyet Hakkındaki Bilgi Düzeyi ile Diyete Uyumun İlişkisi	41
4.3.5. Annenin Yaşam Kalitesi Parametrelerinin Diyetle Uyumunun İlişkisi ..	43
4.4. Fenilketonürlü Hastaların Annelerinin Bilgi Düzeylerini Artırmak İçin Sundukları Öneriler	46
5. TARTIŞMA	49
5.1. Diyete Uyum ile Yaş Arasındaki İlişki	49
5.2. Evin Hastaneye Uzaklığı ile Diyete Uyum Arasındaki İlişki.....	52
5.3. Ebeveynlerin Eğitim Durumu ile Diyete Uyum Arasındaki İlişki	52
5.4. Fenilketonürlü Kardeş Varlığının Diyete Etkisi	53
5.5. Hastaların Fenilalaninden Kısıtlı Diyet Uygulamaları ile Diyete Uyumun İlişkisi	54
5.6. Fenilalaninden Kısıtlı Diyetin Çocukların Sosyal Yaşamı Üzerine Etkisi	55
5.7. Annenin Sosyal Destek Almasının Çocuğun Diyete Uyumu Üzerine Etkisi... 56	
5.8. Annenin Hastalık ve Diyet Bilgisinin Diyete Uyum Üzerine Etkisi.....	57
5.9. Annelerin Bakış Açısından Diyete ve Tedaviye Uyumu Etkileyen En Önemli Problemler	59
5.10. Annenin Yaşam Kalitesi Parametrelerinin Diyetle Uyum ile İlişkisi	61
6. SONUÇLAR	67
7. ÖNERİLER.....	70
8. KAYNAKLAR.....	71
9. EKLER.....	90
Ek 1: Veri Kayıt Formu	90
Ek 2 : Yaşam Kalite Formu (SF-36).....	94
Ek 3 : Kontrol Grubu Değerlendirme Formu	97
Ek 4 : Hasta Onam Formu	100
Ek 5 : Etik Kurul Onayı	101

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1 : Hiperfenilalaninemi ve fenilketonürinin plazma fenilalanin düzeylerine göre sınıflandırması.....	5
Tablo 2 : Fenilketonüri hastalarında diyet tedavisi ile hedeflenen plazma fenilalanin konsantrasyonları	13
Tablo 3 : SF-36 ölçeğindeki soruların içeriğine göre değerlendirilen bölümleri	30
Tablo 4 : Fenilketonüri hastaların yaş gruplarına göre dağılımı ve farklı yaş gruplarında bulunan hastaların diyetle uyum oranları.....	34
Tablo 5 : Fenilketonüri tanılı çocukların ve sağlıklı kontrollerin ailelerinin sosyodemografik özellikleri	35
Tablo 6 : Fenilketonüri hastaların aile özelliklerinin diyetle uyum üzerine etkisi.....	36
Tablo 7 : Fenilketonüri hastaların randevusunu aksatma ve diyetle kaçak yapma ilişkisi	39
Tablo 8 : Fenilketonüri hastaların çevresel faktörler, diyetle uyum ve hastalık yönetimi ile ilgili uygulamalarının diyetle uyum üzerine etkisi.....	40
Tablo 9 : Annelerin fenilketonüri diyetine uymaları konusunda en çok problem olan parametreler hakkındaki görüşleri.....	41
Tablo 10 : Hastaların ve annelerinin hastalık ve diyet ile ilgili bilgi düzeyinin diyetle uyumluluk üzerine etkisi	42
Tablo 11 : Hastaların ve annelerinin FKU hastalığı ve diyet hakkındaki bilgi düzeyleri arasındaki ilişki düzeyleri.....	42
Tablo 12 : Hastaların ve annelerinin hastalık ve diyet hakkındaki bilgi düzeyleri ile son bir yıldaki fenilalanin düzeyi arasındaki ilişki.....	42

Tablo 13 : Fenilketonürlü hastalarının annelerinin SF-36 ölçeğinin alt ölçeklerine verdikleri yanıtların birbiri ile ve total skorlar ile ilişkisi	43
Tablo 14 : Sağlıklı çocukların annelerinin SF-36 ölçeğinin alt ölçeklerine verdikleri yanıtların birbiri ile ve total skorlar ile ilişkisi	43
Tablo 15 : Fenilketonürlü hastaların annelerinin ve sağlıklı çocukların annelerinin SF-36 yaşam kalitesi ölçeği skorları	44
Tablo 16 : Fenilketonürlü hastaların son bir yıldaki ortalama fenilalanin düzeyi ile annelerin SF-36 yaşam kalitesi ölçeği skorları arasındaki ilişki	44
Tablo 17 : Sosyal aktivitelerinde kısıtlılık olan ve olmayan fenilketonürlü çocuk sahibi annelerin SF-36 yaşam kalitesi ölçeği skorları	45
Tablo 18 : Fenilketonürlü hastaların annelerinin SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinde alt ölçekler ve total ölçeklerde skoru düşük olanlar ve olmayanların diyet uyum oranları arasındaki ilişki	46
Tablo 19 : Annelerin bilgi düzeylerini arttırmaya yönelik çözüm önerileri.....	47
Tablo 20 : Annelerin takipli oldukları bölüm ve diyetisyen ile ilgili görüşleri.....	47
Tablo 21 : Fenilketonürlü hastalarda diyet uyum üzerine etkili olabilecek risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi	48

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1: Fenilalanin hidroksilasyon sistemi	3
Şekil 2: 12. kromozom üzerinde FAH geni lokalizasyonu	6
Şekil 3: FAH geni mutasyon sıklığı	7
Şekil 4: Fenilketonüri için farklı organlara yönelik mevcut tedavi stratejileri	16
Şekil 5: Kronik hastalıklarda uyumun birbiri ile etkileşim halinde olan beş boyutu	22
Şekil 6: Fenilketonüri hastalığında tedaviye uyumu etkileyen etmenlerin ana başlıkları ..	23
Şekil 7: SF-36 ölçeğinin ana bölümleri ve alt ölçekleri	31
Şekil 8: Düşük proteinli tıbbi besinlerin kullanılmama nedenleri	38

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
Ark.	: Arkadaşları
ATP	: Adenozin trifosfat
BH4	: Tetrahidrobiyopterin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EC	: Enzyme Commission number (Enzim Komisyonu numarası)
EEG	:Elektroensefalografi
ESPKU	:European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders (Avrupa Fenilketonüri Birliği)
FAH	: Fenilalanin hidroksilaz
FAL	: Fenilalanin aminolizaz
FDA	: Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç İdaresi)
Fe3Cl	: Demir 3-klorür
FKU	: Fenilketonüri
HFA	: Hiperfenilalaninemi
HRQoL	:Health-related quality of life (Sağlık ilişkili yaşam kalite skoru)
HPLC	: High performance liquid chromatography (Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi)
GA	:Güven Aralığı
GMP	: Glikomakropeptid
IQ	: Intelligence quotient (Zeka katsayısı)
IUGG	: İntrauterin gelişme geriliği
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LNAAs	:Large Neutral Amino Acids (Büyük Nötral Aminoasitler)
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

- MSS** : Merkezi sinir sistemi
- OMIM** :Online Mendelian Inheritance in Man database
- OR** : Odds Ratio
- PQoL** :Parental quality of life (Ebeveyn yaşam kalite skoru)
- SD** : Standart Sapma
- SF-36** : Short form-36 (Kısa form-36)
- SPSS** : Statistical Package for Social Sciences
- WHOQOL**: Dünya Sağlık Örgütü- Yaşam Kalitesi Değerlendirme Anketi



ÖZET

Dr. İdil Akay Hacı. **Fenilketonüri Tanılı Hastalarda Tedaviye Uyumu Etkileyen Faktörlerin Araştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İZMİR 2016.**

Fenilketonüri, fenilalanin hidroksilaz enziminin eksikliği nedeniyle gelişen, otozomal resesif geçiş gösteren ve tedavi edilmez ise yüksek kan fenilalanin değerleri ve ağır mental motor gerilikle sonuçlanan kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Hastalık akraba evliliğinin ve doğum oranının yüksek olduğu ülkemizde diğer tüm dünya ülkelerinden daha sık görülmektedir. Tedavi yaklaşımının temelini fenilalaninden kısıtlı diyet oluşturmada ve erken dönemde başlanıp ömür boyu sürdürülmesi durumunda nörokognitif bozuklukların önüne geçilebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda fenilketonüri tanılı çocuk ve ailelerinin hastalık yönetimi sırasında karşılaştıkları engellerin belirlenmesi ve uyumun artırılması için yöntemler geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın örneklem grubunu Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğine Ağustos 2016-Kasım 2016 tarihleri arasında kontrol amaçlı başvuran, fenilalaninden kısıtlı diyet uygulanan 1-18 yaşları arasındaki 76 fenilketonüri tanılı hasta ve annesi, kontrol grubunu ise benzer yaş grubunda kronik bir hastalığı olmayan 71 çocuğun anneleri oluşturmaktadır. Çalışmamızda hasta ve bakımlarını üstlenen annelerine onamları alındıktan sonra demografik bilgileri içeren, hastalık ve diyet ile ilgili bilgi düzeyi, deneyim ve tutumlarına odaklanılarak hazırlanan anket formu ve annelerin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek üzere Kısa Form-36 (SF-36) ölçeği; sağlıklı çocukların annelerine ise sosyodemografik verileri içeren bir anket ve SF-36 ölçeği uygulanmıştır. İstatistiksel analiz için SPSS Version 20.0 for Windows programı kullanılmıştır. Veriler ki-kare testi, Student's t-testi ve Mann Whitney U-testi ile analiz edilmiş, bağımsız parametreler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson korelasyon analizi, diyete uyumu etkileyen bağımsız değişkenlerin tanımlanması için çoklu lojistik regresyon analizi kullanılmış ve $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hastaların %28.9'u (22 hasta) diyete uyumlu olup 12 yaşın altındaki ve üstündeki hastalar arasında diyete uyum açısından anlamlı fark saptandı (sırasıyla, %40 ve %7.7, $p = 0.002$). Hastanın evinin hastaneye uzaklığı ile son bir yıl içindeki ortalama fenilalanin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($r = -0.165$, $p = 0.154$). Randevularını aksatan

hastalarda diyetle uyum gösterenler %11.5 (3 hasta) iken, randevusunu aksatmayan 50 hastanın (%65.8) 19'u (%38.0) diyetle uyum gösteriyordu ($p= 0.017$). Ailesi sosyal destek alan hastaların diyetle uyum oranı %38.5 (20 hasta) iken, destek almadığını ifade eden 24 ailenin çocuğunun diyetle uyum oranı %8.3 (2 hasta) idi ($p= 0.007$). Hastaların 30 tanesinin (%39.4) aminoasit karışımlarını üç ve daha fazla öğünde tükettikleri; bu hastaların 18 tanesinin (%60) diyetle uyumlu olduğu; aminoasit karışımı tüketimi günlük 3 öğünden az olan 46 hastanın (%60.6) diyetle uyumunun ise %8.7 (4 hasta) oranında olduğu saptandı ($p= 0.001$). Diyetle fenilalanin hesabı yapmayı bilen annelerin çocuklarının daha yüksek oranda diyetle uyumlu olduğu saptandı ($p=0.015$). SF-36 yaşam kalitesi ölçeğindeki PF -fiziksel fonksiyonellik- skoru düşük olan annelerin çocuklarının daha yüksek oranda diyetle uyumsuz olduğu saptandı ($p=0.037$). Lojistik regresyon analizinde hastanın aminoasit karışımlarını gün içinde tüketme sıklığı (OR: 15.24, %95GA 3.02-76.95, $p= 0.001$), çocuğun yaşı (OR: 10.22, %95GA 1.93-54.15, $p= 0.006$) ve annenin çevreden sosyal destek alıp almaması (OR: 7.76, %95GA 1.49-40.31, $p= 0.015$) diyetle uyumu etkileyen ana faktörler olarak tespit edildi.

Sonuç olarak bu bulgular ışığında fenilketonürlü hastaların tedaviye uyumunu etkileyen faktörler göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmiş hasta odaklı yaklaşımlar sayesinde diyetle olan bağ güçlendirilmelidir. Özellikle ilerleyen yaş ile birlikte uyumun azaldığı ve sosyal desteğin diyetle uyumu doğrudan etkilediği akılda tutularak hasta ve ailelerine biyopsikososyal sağlık anlayışı içerisinde bütüncül bir yaklaşım sergilenmelidir.

Anahtar Kelimeler: fenilketonüri, diyet, uyum, metabolik kontrol, yaşam kalitesi, çocuk

ABSTRACT

İdil Akay Hacı, MD. Studying The Factors That Affect Adherence To Treatment In Patients With Phenylketonuria. Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Graduation, IZMIR 2016.

Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive inborn error of metabolism caused by the deficiency of hepatic phenylalanine hydroxylase. If untreated, PKU results in markedly elevated blood phenylalanine (Phe) concentrations, inadequate neuromotor development and severe mental retardation. Turkey is the country with the highest incidence amongst all countries of the world; because of extensive inbreeding and high level of birth. The cornerstone of current treatment is reducing blood Phe concentrations, achieved in most patients by Phe restricted dietary. When initiated early in life and followed continuously, this treatment prevents neurocognitive disorders. In our study, we aim to develop methods in order to determine difficulties of the patients and their families about managing disease and improving adherence to diet.

A total 76 mothers of patients with phenylketonuria, aged 1-18 years and treated with low phenylalanine diet, who have applied to Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Department of Child Health and Diseases Metabolism and Nutrition Unit between August 2016 – November 2016, make sample group of our study. The control group is composed of 71 mothers of patients that have no chronic diseases and similar aged as sample. In our study, the patients and their caregivers with a signed consent, have been requested to fill a questionnaire that evaluate their social demographic data, knowledge level, experiences and behaviors about the disease and diet; Short Form-36 (SF-36) scale that evaluate health related quality of life of the mothers. In parallel to this study, control group has been asked to complete SF-36 scale and a questionnaire that evaluate their social demographic data. The SPSS version 20.0 for Windows program has been used for statistical analysis. The data has been analysed by chi-square test, Student's T-test and Mann Whitney U test. We used Pearson correlation analysis in order to evaluate the correlations between independent parameters; multiple logistics regression analysis to define independent parameters that effect the adherence to diet. The values that $p < 0,05$ were determined statistically significant.

%28.9 (22 out of 76) of patients has been observed to be adherent to diet. We have specified a significant difference between under and over 12 aged patient groups (respectively %40 and %7.7, $p=0.002$) regarding adherence to diet. There has been no significant

correlation between the distance of the patient's house to the hospital and the mean blood phenylalanine concentration in the year prior the study ($r=-0.165$, $p=0.154$). The group of patients that have applied to the clinic for control on a regular basis has shown an adherence level to diet as 19 of 50 (%38.0). The other group that has irregularly applied to the clinic for control has been much lower, only 3 out of 26 ($p=0.017$).

Another point in adherence to diet is social support that the patients' families face; adherence of the patients whose families enjoy relatively sufficient social support was %38.5 (20 out of 52 patients), while adherence to diet of other group without social support was limited to %8.3 (2 out of 24 patients). We have stated that 18 of 30 patients who used their aminoacid mixtures in 3 or more portions a day was adherent to diet (%60). On the other hand only 4 out of 44 (%6.8) patients who used aminoacid mixtures in less than 3 portions a day was adherent to diet. The level of adherence to diet has been seen high in patients whose mothers know how to calculate the phenylalanine content in diet ($p=0.015$). Adherence to diet has been evaluated poor in patients whose mothers' Physical Functioning (PF) scores were low in SF-36 scale ($p=0.037$). In logistic regression analysis, the main factors that effect the adherence to diet have been detected as frequency of using aminoacid mixtures in daily basis (Odds Ratio (OR): 15.24, 95% Confidence Interval (CI): 3.02–76.95, $p=0.001$), the age of patient (OR: 10.22, 95% CI: 1.93-54.15, $p=0.006$) and level if social support that caregiver's enjoy (OR: 7.76, 95% CI: 1.49-40.31, $p=0.015$).

Based on the above mentioned findings, it is concluded that individualised patient-centered approaches should be developed in order to strenghten the dietary adherence of patients with phenylketonuria by considering all factors that directly effect the patients' adherence to diet.

Bearing in mind that adherence to diet is particularly affected in a negative manner by aging and social support makes a positive contribution, a comprehensive biopsychosocial approach should be implemented towards the patients and families.

Keywords: phenylketonuria, diet, adherence, metabolic control, quality of life, child

1. GİRİŞ VE AMAC

Fenilketonüri (FKU) fenilalanin hidrosilaz enziminin eksikliği sonucu gelişen ve tedavi edilmemesi durumunda ağır mental retardasyonla sonuçlanan otozomal resesif geçişli metabolik bir hastalıktır (1,2).

Fenilketonüri hastalığında tedavinin temelini ilk kez 1953 yılında Bickel ve arkadaşları tarafından ortaya konulan fenilalaninden kısıtlı diyet oluşturmaktadır (3). Fenilketonüri hastalarında kanda ve beyin omurilik sıvısında artan fenilalanin (FA) düzeyleri sonucu oluşan geri dönüşümsüz nörolojik hasarın önlenmesi için yenidoğan döneminden itibaren diyete başlanması ve diyetin yaşam boyu sürdürülmesi gerekmektedir (4). Diyete uyum özellikle erken çocukluk çağında oldukça önemlidir. Adolesan ve erişkin dönemde de nöropsikolojik bozuklukların ortaya çıkmaması için diyetin sürdürülmesi gereklidir (5-8). FKU tanılı hastalarda beslenme yönetiminde temel amaçlar normal büyüme ve gelişmenin sağlanması; mental fonksiyonların normal olarak gelişmesi için plazma fenilalanin konsantrasyonunun belirli bir aralıkta tutulması ve hastaların sağlıklı bireylerle benzer yaşam standardında mümkün olduğunca kaliteli bir hayat sürdürülebilmesidir (8-11).

Kronik hastalıklarda “tedaviye uyum” terimi, sağlık çalışanları ve hasta arasında kurulan işbirliğini, hastanın hekim tarafından tavsiye edilen tıbbi tedavi, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilerini kabul ederek bir bütün olarak hayata geçirmesini ifade etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan bir çalışma gelişmiş ülkelerde kronik hastalığı olan bireylerin tedaviye uyum oranlarının ortalama %50 olduğunu; farklı ülkelerde uyumsuzluk oranının ise %15-93 arasında değiştiğini göstermiştir (12).

FKU'nin tedavi süreci diyet tedavisine uyum sağlanması, fenilalanin içermeyen yeterli protein desteğinin alınması, besin alımının kaydedilmesi, düzenli klinik kontroller ile kan fenilalanin düzeyinin takibi ve büyüme-gelişiminin izlenmesini içeren kompleks bir süreçtir (13). Fenilketonürde kan fenilalanin düzeyi biyolojik bir sonuç olsa da diyete uyumu yansıtan en önemli göstergedir (14,15). Yükselen kan fenilalanin değerlerinin ciddi sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, FKU tanılı çocuk ve ailelerinin hastalık yönetimi sırasında karşılaştıkları engellerin belirlenmesi, bunların aşılması ve uyumun artırılması için yöntemler geliştirilmesi kritik öneme sahiptir.

FKU'de diyetin kısıtlı olması, tıbbi ürünlere ulaşılabilirlik ve ücretlendirme problemleri, besinlerin tadı ile ilgili sorunlar yaşanması, diyet konusundaki bilgi düzeyinin yetersizliği, diyetin öneminin yeterince kavranamaması, psikososyal problemler, sosyal izolasyon, hastane kontrollerinin sıklığı ve profesyonel desteğe ulaşılabilirliğin kolay

olmaması uyumu engelleyen faktörler arasında sayılmaktadır (13,16). Aynı zamanda klinik izlem sıklığının az olmasının, birey ve aileler tarafından diyet bilgisi ve öneminin kavranamamasının (17,18), etkin bir eğitim verilememesinin, akran ve ebeveyn baskısı gibi psikososyal sorunların (19), bölünmüş aile yapısının (20,21), profesyonel ve sosyal desteğin yeterince sağlanamamasının uyumu zorlaştırdığına dikkat çekilmektedir (11,22-25). Tedaviye uyum genellikle bebeklik ve çocukluk döneminde daha mümkün iken, diyetin toplumun normal yeme alışkanlıklarından farklılık göstermesi nedeniyle okul döneminden başlayarak tedavi önerilerinin dışına çıkılmakta, özellikle adölesan döneme geçişte bireyler diyet uyumunda güçlük yaşayabilmektedirler.

Bu araştırma, diyet tedavisi alan FKU'li hastaların tedaviye uyumunu etkileyen ailesel ve çevresel faktörleri incelemek amacıyla yapılmıştır. Bu çalışmada hastalar kan fenilalanin düzeyine göre tedaviye uyumlu ve uyumsuz olarak ayrılmış ve tedaviye uyumu etkileyen faktörler araştırılmış; ayrıca ailelerin hastalık hakkındaki bilgi düzeyini ve diyet uyumunu arttıracak, hastaların bilişsel gelişimine katkı sağlayacak çözüm önerilerinin oluşturulması amaçlanmıştır. Literatürde kronik hastalığa sahip çocuklarda yapılan çalışmalarda sıklıkla ebeveynlerin deneyimlerine yer verilmektedir. Bu çalışmada ise hem çocuğun tedavi yönetiminde birincil rolü üstlenen annelerin, hem de 10 yaşın üzerindeki hastaların düşünce ve algıları değerlendirilmiştir. FKU tanılı çocukların hastalığı tanımlama, hastalık ve diyet ile ilgili bilgi düzeyi, hastalığın günlük yaşantıya etkisi, kendini farklı hissetme, ayrımcılık, uyum ile ilgili konularda fikirleri ortaya konulmuştur.

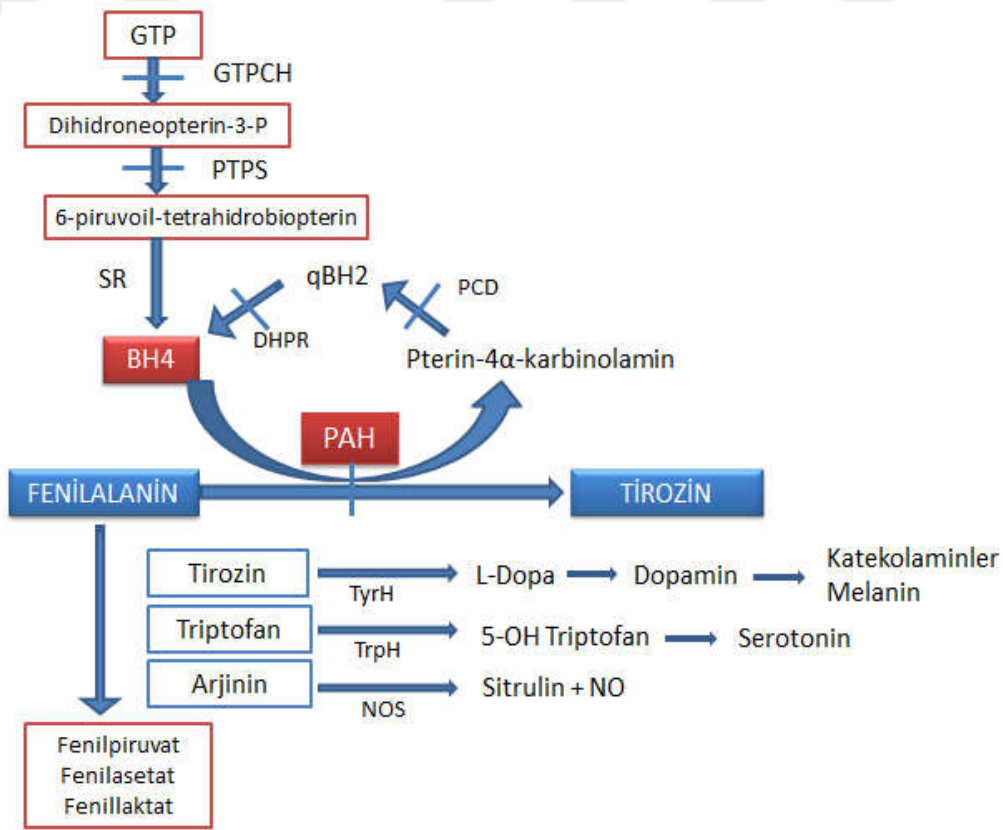
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fenilketonüri

2.1.1. Fenilketonürinin Tanımı ve Epidemiyolojisi:

İlk kez 1934 yılında Abjörn Fölling tarafından tanımlanan fenilketonüri (PKU OMIM 261600), karaciğerde fenilalanini tirozine çeviren fenilalanin hidroksilaz enziminin (FAH) (EC 1.14.16.1) eksikliği nedeniyle fenilalaninin vücut sıvılarında ve beyinde birikmesiyle ortaya çıkan, otozomal resesif olarak geçiş gösteren bir hastalıktır (1,26).

Fenilalanin diyet ile alınan esansiyel bir aminoasit olup protein sentezi ve tirozin ile onun deriveleri arasında yer alan dopamin, norepinefrin ve melanin sentezi için gereklidir (Şekil 1) (26-28).



Şekil 1- Fenilalanin hidroksilasyon sistemi: Pterin ve diğer pterin bağımlı enzimlerin rejenerasyon ve sentezi (BH2: dihidrobiopterin (quinon), BH4: tetrahydrobiopterin, DHPR: dihidropteridin reduktaz, GTP: guanozin trifosfat, GTPCH: guanozin trifosfat siklohidrolaz, NO: nitrik oksit, NOS: nitrik oksit sentetaz, P: fosfat, PAH: Fenilalanin hidroksilaz, PCD: pterin-4 α -karbinolamin dehidrataz, PTPS: piruvoil-tetrahydrobiopterin sentaz, SR: sepiapterin reduktaz, TrpH: triptofan hidroksilaz, TyrH: tirozin hidroksilaz) (28)

Dünyada en sık görülen kalıtsal aminoasit metabolizma hastalığı olan fenilketonürinin sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte insidansı canlı doğumlar değerlendirildiğinde Avrupa'da 1:10000, ABD'de 1:15000'dir (16,29,30). Ülkemizde ise 4000-4500 canlı doğumda bir karşılaşılmakta, her yıl yaklaşık 250-300 çocuk bu hastalıkla doğmaktadır (31-33).

2.1.2. Fenilketonürinin Sınıflandırılması:

Hiperfenilalaninemi (HFA), kan fenilalanin düzeyinin 2 mg/dL'nin üzerinde (>120 µmol/L) olmasıdır. Hiperfenilalanineminin ciddiyeti genotip ve enzim eksikliğinin düzeyine bağlı olup çok yüksek plazma fenilalanin konsantrasyonlarından (>20 mg/dL) hafif artışlara (2-6 mg/dL) kadar değişkenlik gösteren farklı formları tanımlanmıştır (34,35).

İlk kez 1980 yılında kan fenilalanin düzeylerine göre fenilketonüri üç farklı fenotip olarak sınıflandırılmıştır: Tedavi öncesi fenilalanin düzeylerinin >1200 µmol/L (>20 mg/dL) olması klasik FKU, 600-1200 µmol/L (10-20 mg/dL) arasında olması varyant FKU, <600 µmol/L (<10 mg/dL) olması hafif hiperfenilalaninemi olarak adlandırılmıştır (36).

Literatürde birbirinden farklı sınıflamalar olmakla birlikte (Tablo 1) fenilalanin hidroksilaz eksikliği hastada var olan enzim aktivitesine, tedavi öncesi kan fenilalanin düzeyine, hastaların tolere edebildikleri günlük fenilalanin miktarına göre hiperfenilalaninemiler beş gruba ayrılabilir:

Klasik fenilketonüri: FAH enziminin tam ya da tama yakın eksikliği söz konusudur. Tanı anındaki kan fenilalanin düzeyi >20 mg/dL (>1200 µmol/L) olup rezidüel FAH aktivitesi <%1'dir. Hastaların tolere edebildikleri günlük fenilalanin miktarı 20 mg/kg civarındadır.

Orta derecede (moderate) fenilketonüri: Enzim aktivitesi %1'in üzerinde, kan fenilalanin düzeyi 15-20 mg/dL (900-1200 µmol/L) arasındadır. Hastaların tolere edebildikleri günlük fenilalanin miktarı 20-25 mg/kg'dır.

Hafif (mild) fenilketonüri: Enzim aktivitesi %5'in üzerinde, kan fenilalanin düzeyi 10-15 mg/dL (600-900 µmol/L) arasındadır. Hastaların tolere edebildikleri günlük fenilalanin miktarı 25-50 mg/kg'dır.

Hafif (mild) hiperfenilalaninemi (FKÜ olmayan HFA): Enzim aktivitesi %30'un üzerinde, kan fenilalanin düzeyi 2-10 mg/dL (120-600 µmol/L)'dir.

Tetrahydrobiopterin (BH4) metabolizması bozukluğuna bağlı hiperfenilalaninemi: BH4 biyosentezi (guanozin trifosfat siklohidrolaz, 6-pürivoil tetrahydrobiopterin sentaz eksikliği) veya rejenerasyonunda görevli enzimlerde (pterin-4α-karbinolamin dehidrataz, dihidropteridin redüktaz eksikliği) meydana gelen mutasyonlardan

dolayı ortaya çıkar. Kalıcı fenilalanin yüksekliği olan hastaların yaklaşık %1-3'ünde BH4 metabolizma bozukluğu görülür. BH4, FAH enziminin kofaktörü olmasının yanısıra beyin nörotransmitter (serotonin, dopamin) metabolizmasında görev alan triptofan hidroksilaz ve tirozin hidroksilaz için de gerekli olduğundan bu tip hiperfenilalaninemilere nörotransmitter eksiklikleri de eşlik eder ve daha ağır nörolojik bulgularla seyreder. Tanısında BH4 yükleme testi kullanılmaktadır (36-40).

Tablo 1: Hiperfenilalaninemi ve fenilketonürinin plazma fenilalanin düzeylerine göre sınıflandırması (1,41)

Plazma fenilalanin konsantrasyonu	Sınıflama
50-120 µmol/L	Normal
120-600 µmol/L	Hafif (mild) hiperfenilalaninemi
600-900 µmol/L	Hafif (mild) fenilketonüri
900-1200 µmol/L	Orta derecede (moderate) fenilketonüri
>1200 µmol/L	Klasik fenilketonüri

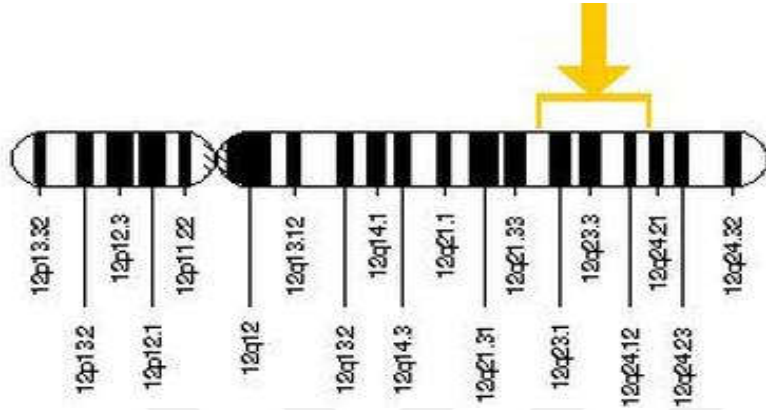
Tüm dünyada fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi tanılı 10220 hastanın genotip ve klinik fenotipine yer verilen BIOPKU veritabanında (güncel olarak 10625 hasta-23.05.2016) hastaların %55'i klasik fenilketonüri, %27'si ise hafif (mild) fenilketonüri olarak sınıflandırılmıştır (30.01.2016) (<http://www.biopku.org/home/biopku.asp>) (42).

2.1.3. Klasik Fenilketonüri:

Klasik fenilketonüri, fenilalanin hidroksilaz enziminin tam ya da tama yakın (normalin %1'inden az) eksikliği sonucu gelişen, plazma fenilalanin düzeyinin ≥ 20 mg/dL olduğu, erken dönemde tedavinin başlatılmadığı çocuklarda geri dönüşümsüz ağır zekâ geriliğine yol açan kalıtsal bir hastalıktır (26,43). Bu hastalarda biriken fenilalanin idrarla atılan ve tablonun *fenilketonüri* olarak isimlendirilmesine neden olan fenilketonlara (fenilpürivat ve fenilasetat) metabolize edilir. Yükselen plazma fenilalanin konsantrasyonu sonucu beyin dokusunda artan fenilalanin düzeyi merkezi sinir sistemi (MSS) hasarına neden olur.

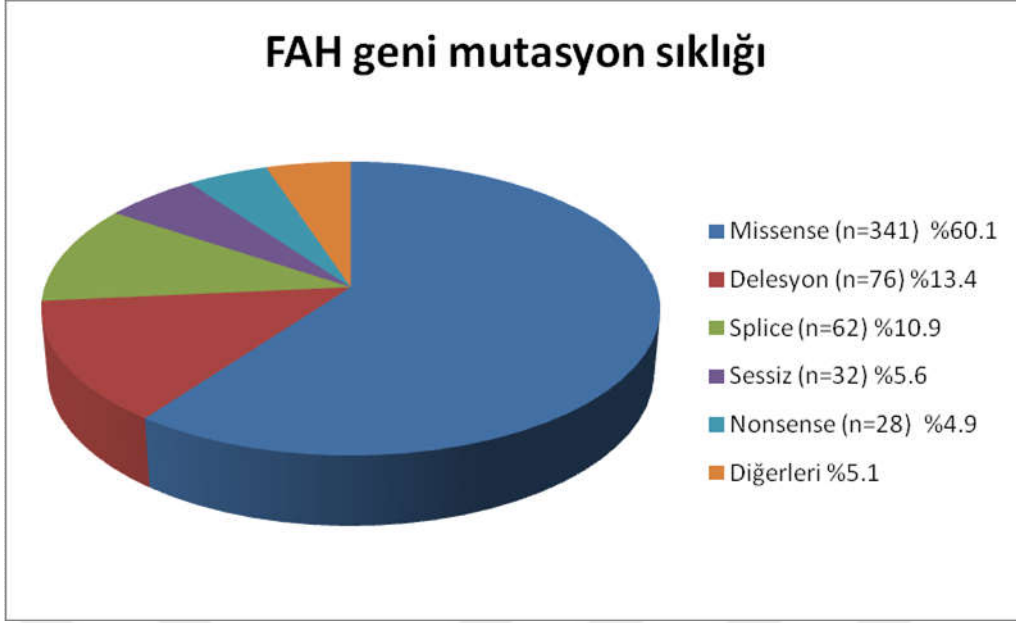
2.1.4. Fenilketonüri ve Genetik:

Fenilalanin hidroksilaz enzimini kodlayan gen 12. kromozomun uzun kolunun q22-q24.1 band bölgesinde lokalizedir (Şekil 2). Bu genin tüm gen sekansı 90 kb'dan fazla olup 13 ekzon içerir ve 2,4 kb'lık mRNA kodlar (26,44,45).



Şekil 2: 12. kromozom üzerinde FAH geni lokalizasyonu

McGill Üniversitesi tarafından oluşturulan fenilalanin hidroksilaz lokus veritabanında (Phenylalanine Hydroxylase (*PAH*) Locus Knowledgebase- PAHdb) tüm dünyadan klinisyen ve laboratuvarlardan bilgi aktarımı ile allel ve mutasyonlar güncellenmektedir (46). (<http://www.pahdb.mcgill.ca>) Şu anda bu veritabanında bildirilen toplam 567 fenilalanin hidroksilaz mutasyonu olup yaklaşık 200 tanesinin rezidüel enzim aktivitesi içeren mutasyonlar olduğu belirtilmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu iki farklı mutant allel bakımından birleşik heterozigottur. Bu mutasyonların içerisinde en sık missense (yanlış anlamlı) (%60.1) ve delesyon (%13.4) mutasyonları görülmektedir (Şekil 3).



Şekil 3:FAH geni mutasyon sıklığı (http://www.pahdb.mcgill.ca/cgi-bin/pahdb/mutation_statistics-1.cgi)

Fenilalanin hidroksilaz geninin 15. ekzonunda yer alan R408W mutasyonuna Avrupa’da, intron 9’daki IVS10-11G>A mutasyonuna ise Türkiye’de sıklıkla rastlanmaktadır (30,44,47,48).

Multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülen fenilketonürde genotip ile biyokimyasal fenotip, tedavi öncesi fenilalanin değerleri ve fenilalanin toleransı arasında hastaların çoğunda korelasyon gösterilmiştir (49). Klinikte mutasyon analizi pratik uygulamada sınırlı hastada yapılsa da BH4 yanıtı iyi olan genotiplerin tespit edilmesinde yararlı olabilir. (http://www.biopku.org/BioPKU_DatabaseBIOPKU.asp) Prenatal tanı, indeks vakanın mutasyonunun bulunduğu durumlarda koryonik villus biyopsisi ve amniyosentez ile elde edilen hücrelerde spesifik genetik problemler kullanılarak yapılabilmektedir (34,35,49,50).

2.1.5. Fenilketonürinin Tarihçesi:

Hastalık ilk kez 1934 yılında Dr. Asbjörn Fölling tarafından Norveç’li bir ailenin zekâ geriliği olan ve değişik bir vücut kokusuna sahip iki çocuğunda “phenylpiruvic oligophrenia” adıyla tanımlanmış; ağır mental retardasyonlu hastaların idrarlarındaki kokudan yola çıkılarak fenilpürivik asitin bulunduktan sonra hastalığın kognitif gelişim üzerine olan etkisini de vurgulamak amacıyla hastalığa “imbecillitas phenylpyruvica” adı verilmiştir (26,51,52). 1935 yılında İngiliz genetikçi Lionel Penrose tarafından hastalığın otozomal resesif kalıtımı ve mental geriliğe yol açan hastalıklar içinde biyokimyasal bir neden saptanabilen ilk hastalık

olduğu gösterilmiş; idrarla atılan fenilketonların tespit edilmesi ile hastalık “fenilketonüri” olarak adlandırılmıştır (53). 1937 yılında George Jervis metabolik bozukluğun fenilalanininden tirozin sentezi aşamasında olduğunu düşünmüş, 1952 yılında fenilalanin hidroksilaz enzimi keşfedilmiş ve 1953 yılında hastanın karaciğerinde FAH enzim eksikliğini göstermiştir (54, 55). İlk olarak 1953 yılında Horst Bickel tarafından proteinden kısıtlı diyet tedavisi önerilmiş ve ciddi mental motor geriliği olan hastalarda yanıt alındığı görülmüştür (56)

Tüm bu çalışmaların sonunda fenilketonüri hastalarda gelişim geriliği saptandıktan sonra tedavi başlandığında yalnızca kısmi bir başarı elde edilebildiği anlaşılmış, hastalığın asemptomatik olduğu dönemde tanı konulabilmesi için yenidoğan toplum tarama programları oluşturulmuştur (57). Fenilketonüri taraması için 1961 yılında Robert Guthrie tarafından bakteriyel inhibisyon metodu ile test geliştirilmiş, 1966’da Guthrie testi tarama amaçlı kullanılmaya başlatılmıştır (58). 1992 yılında Savio Woo tarafından PAH geni tanımlanmıştır. 1999 yılında Kure/Blau tetrahidrobiyopterin (BH4) tedavisini geliştirmiş ve 2007 yılında sapropterin tedavisi onaylanmış, 2008 yılında ise PEG-PAL (Pegvaliasin-PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase: ‘PAL’) klinik denemeleri başlamıştır.

2.1.6. Fenilketonüride Klinik Bulgular:

Doğumda normal olan bebeklerin bazılarında beslenmenin başlamasıyla plazma fenilalanin düzeyinde artış ile semptomlar ortaya çıkmaya başlar. İlk bulgu olarak 1-2 ay içinde pilor stenozu ile karışabilen inatçı kusmalar olabilir. Başını dik tutamama, göz teması olmaması en erken nörolojik bulgulardır.

Tedavisiz hastaların %50-70’inin IQ’sunun 35’in, %88-90’ının ise 65’in altında olduğu bilinmektedir, tedavi almayan hastaların sadece %2-5’i normal zekâyâ sahip olurlar. Mental motor retardasyon, gelişme geriliği, mikrosefali, derin tendon reflekslerinde artış, ekstremitelerde spastisitesi, hipertoniye, istemsiz kol ve bacak hareketleri, ritmik sallanma ve atetozu içeren otistik davranışlar, hiperaktivite, tremor, konvülsiyon (yaklaşık %25), agresyon, self mutilasyon atakları, anksiyete, sosyal gerilik sıklıkla saptanmakta, %50’sinden fazlasında elektroensefalografi (EEG) bozuklukları ortaya çıkmakta, tedavisiz olgularda Parkinson benzeri bulgulara rastlanabilmektedir (1,2,59).

Artan fenilalaninin tirozinazı inhibe etmesi nedeniyle tirozin ve melanin sentezinin azalmasına bağlı olarak anne-baba ve hastalıktan etkilenmemiş kardeşlere kıyasla bu çocuklarda giderek saç, deri ve gözlerde pigmentasyonda azalma dikkati çeker ve sarışın, ince saçlı, mavi gözlü olurlar. Tedavi edilmeyen çocuklarda maksiller prominensi, geniş ve ayrık

dişler, diş mine hipoplazisi, büyüme geriliği diğer sık görülen bulgulardır. Genellikle hafif olan ve çocuk büyüdükçe kaybolan seboreik ve egzematöz döküntüler, skleroderma benzeri deri lezyonları olabilir (26). Bu çocuklarda fenilasetik asite bağlı kötü bir küf veya faremsi koku vardır. İntoksikasyon tipi metabolik hastalıklardan biri olan fenilketonüride plazma fenilalanin düzeyi normalin 20-30 katı kadar artmakta, serebral protein sentezi baskılanmakta, dendritik proliferasyonun erken dönemi etkilenecek miyelin sentezi azalmakta, adenozin trifosfat (ATP) sülfirilaz inhibe olarak miyelin katabolizması artmakta, tirozin ve triptofan hidroksilasyonunun yarışmalı inhibisyonu sonucu serotonin, dopamin ve norepinefrin nörotransmitterlerinin üretimi azalmaktadır (60,61).

İntraserebral fenilalanin yüksekliğinin yol açtığı hasarın mekanizması henüz net olarak ortaya konulamamakla birlikte fenilalanin ve metabolitlerinin beyinde nörotoksin rolü oynadığı, fenilketonüride yüksek kan fenilalanin düzeylerinin kan-beyin bariyeri boyunca transport sistemini sature ederek tirozin ve triptofan gibi diğer büyük nötral aminoasitlerin beyne taşınmasını inhibe ettiği ve fenilketonürlü bireylerde tirozin metabolizmasındaki sorun nedeni ile sinaptik iletimin bozulduğu bilinmektedir (62,63). Fenilketonürlü hastalarda ana bulgular; korpus callosum, striatum ve kortikal değişiklikler ve hipomyelinizasyon ile entellektüel bozulma ve nörodejenerasyondur (64,65,66). Oksidatif stres, lipit ve protein metabolizması arasındaki dengede bozulma, kalsiyum homeostasisi ve beyinde nörotransmitter sentezindeki bozulma kognitif disfonksiyona yol açmaktadır (67). Bu nedenle en önemli bulgulardan birisi olan zekâ geriliği ortaya çıkmakta, bunun sonucu olarak bilişsel ve davranışsal gelişimlerinde sorunlar görülmektedir.

Tiroksin, melanin, dopamin ve norepinefrinin prekürsörü olan ve fenilketonüride esansiyel bir aminoasit haline gelen tirozin eksikliği de hastalık seyrinde nöropsikolojik problemlere yol açmaktadır. Tirozin replasmanı ile FKU hastalarında dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu ve depresyon semptomlarında iyileşme olduğu gösterilmiştir (68,69). Erken ve devamlı tedavi alan FKU hastalarındaki yönetimsel fonksiyonlardaki bozulma ile ilgili olarak araştırmalarda çoğunlukla kan fenilalanin düzeyleri üzerinde durulmakla birlikte, deneysel çalışmalar yüksek fenilalanin/tirozin oranının beyinde dopamin sentezini azaltarak yalnızca fenilalanin düzeyine göre yönetimsel işlevlerle daha güçlü şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir (70).

Diyete uyum göstermeyen, iyi metabolik kontrol sağlanamayan FKU tanılı kadınların dünyaya getirdiği yenidoğanlarda konjenital malformasyon riski daha yüksektir. Maternal fenilketonüride bebekte fetal alkol sendromuna benzer şekilde dismorfik yüz görünümü (küçük palpebral fissürler, epikantus, uzun filtrum, ince üst dudak), konjenital kalp anomalisi

(VSD, Fallot tetralojisi, aort koarktasyonu gibi), özefagus atrezisi, intestinal malrotasyon ve oküler bozukluk gibi gelişimsel defektler, mental retardasyon, mikrosefali, intrauterin büyüme geriliği veya premature doğum olabilir. Fetusun santral sinir sistemi ve kalp oluşumu 5-8. gestasyonel haftalar arasında olduğu için prekonsepsiyonel dönemde plazma fenilalanin düzeylerinin 120-360 µmol/L (2-6 mg/dL) arasında olması önerilmektedir (39).

2.1.7. Fenilketonüride Tarama ve Tanı:

Fenilketonüride idrar ve terde fenilasetik asit, fenillaktik asit, hidroksifenilasetik asit, fenilasetil glutamin ve fenilpürivik asit artar. Serumda artmış fenilalanini tespit etmek için tarama testi olarak topuk kanında *Bacillus subtilis*'in fenilalanini kullanarak üremesi esasına dayanan Guthrie testinden yararlanır. Kan fenilalanin düzeyinin yükselebilmesi ancak bebeğin beslenmesi sonrası mümkün olduğundan kan örneği 24-48. saatlerde alınmalıdır. Bu testin duyarlılığı >%90, yalancı pozitiflik oranı <%1'dir. Fenilketonüri dışında kan fenilalanin düzeyini yükselten diğer nedenler bioprotein yapımı ve döngüsü ile ilgili bozukluklar, karaciğer disfonksiyonu (kanda metyonin, tirozin, lösin, izölösün de artar) veya prematüre bebeklerin parenteral aminoasit desteği ile beslenmesidir (38). Daha sonraki dönemde tarama amaçlı kullanılacak bir diğer test ise FeCl₃ testidir. İdrara %10'luk FeCl₃ damlatıldığında fenilpürivik asit etkisiyle oluşan mavi-yeşil renk idrarda fenilketonların varlığını gösterir.

Fenilketonüri tanısı için yenidoğan bebeklerde etkili ve nispeten ucuz kütle tarama yöntemleri geliştirilmiştir; bir filtre kâğıdına emdirilen ve merkezi bir laboratuvara gönderilen birkaç damla kan analiz için yeterlidir. Bu amaçla ilk kez kullanılan Guthrie bakteriyel inhibisyon analizinin yerini artık daha kesin ve kantitatif yöntemler olan florometrik ve ardışık kütle kromatografisi almaktadır (71). Ardışık kütle kromatografisi düşük yanlış pozitiflik oranı ve mükemmel doğruluk ile hiperfenilalanineminin her formunu tanımlayan en iyi yöntemdir.

Ülkemizde 25.12.2006 tarihinden bu yana ulusal yenidoğan tarama programı kapsamında alınan topuk testi ile fenilalanin yüksekliği saptanıp erken tanı ile yaşamın ilk üç haftası içerisinde diyet tedavisine başlanabilmektedir. Yapılan tarama programları ile yılda 300-400 yeni fenilketonürlü bebek tedaviye alınmaktadır. Topuk kanı taramasının ülkeden ülkeye değişen bir cut-off değeri olmakla birlikte ülkemizde 120 µmol/L'nin üzeri pozitif olarak kabul edilmekte, taramada klasik fenilketonüri, kalıcı ve geçici hiperfenilalaninemi vakaları tespit edilebilmektedir. Tanı plazma fenilalanin konsantrasyonunun ölçülmesi ile doğrulanmalıdır (57,63,72). Kanda artmış fenilalanin seviyesinin yanısıra plazma tirozin

düzeyinin normal/düşük olması, normalde 0.6-1 olan fenilalanin/tirozin molar oranının 3'ün üzerinde olması anlamlıdır ve yanlış pozitif sonuçların sayısını azaltmaktadır (1,73). Dolayısıyla klasik fenilketonüri tanısını koymak için:

1. Plazma fenilalanin düzeyinin 20 mg/dL'nin üzerinde olması
2. Serum tirozin düzeyinin normal veya düşük olması
3. İdrarda fenilalanin metabolitlerinin artması
4. Plazmada kofaktör tetrahidrobiopterin konsantrasyonunun düşük olmaması (BH4 yükleme testinde tetrahidrobiopterin metabolizmasının normal saptanması) gereklidir.

2.1.8. Fenilketonüride Tedavi:

Fenilketonüri tedavi ile klinik bulguların önüne geçilebileceği anlaşılan ilk doğuştan metabolik hastalık olup 1953 yılında Bickel ve arkadaşları tarafından önerilen fenilalanin kısıtlı diyet tedavinin temelini oluşturmaktadır (3). Fenilketonüri olgularında en çarpıcı bulgu olan zekâ geriliği ve diğer nörolojik sorunlar, yaşamın ilk günlerinde başlanan diyet tedavisi ile önlenmektedir (4). Çalışmalar düşük fenilalanin diyetinin erken postnatal dönemde başlanmasının ve çok sıkı takip edilerek ömür boyu sürdürülmesinin normal veya normale yakın kognitif gelişmeyi sağladığını göstermektedir (22,26,74-76).

Fenilalanin kısıtlı diyetle en geç yaşamın ilk 20 günü içinde başlanması ve yaşam boyu sürdürülmesi amaçlanmaktadır (77). Tarama programı sırasında saptanan yüksek değerler plazma fenilalanin konsantrasyonunun ölçülmesi ile doğrulandıktan sonra fenilalanin kısıtlamasına başlanması açısından ülkeden ülkeye değişen farklı eşik değerler belirlenmiştir. Avrupa'da 10 ülkede yapılan bir çalışmada diyetle başlamak için en düşük değer 300 µmol/L olarak Belçika'da, en yüksek (600 µmol/L) Almanya ve Türkiye'de, tüm merkezler gözönünde bulundurulduğunda ise ortalama değerlerin 360-400 µmol/L arasında olduğu belirlenmiştir (78). Dolayısıyla ülkemizde tanı anında kan fenilalanin düzeyi 10 mg/dL (600 µmol/L) ve üzerinde olan tüm çocuklara diyet tedavisi uygulanmaktadır (38,79).

Fenilketonüri tanılı hastalarda beslenme yönetiminde temel amaç; sınırlı miktarda fenilalanin içeren normal büyüme, gelişme ve mental fonksiyonları sağlayacak bir diyetle plazma ve beyinde fenilalanin düzeyini azaltmak, beyin hasarını önleyecek veya en az düzeye indirecek şekilde plazma fenilalanin düzeylerinin 2-6 mg/dL (120-360 µmol/L) arasında korunmasını sağlamak, bunun yanı sıra hastaların sağlıklı bireylerle benzer yaşam standardı

ve hedeflere ulaşabilmesi için mümkün olduğunca kaliteli ve normal bir yaşam sunabilmektir (8-11).

Hastanın protein, enerji, vitamin ve eser element gereksinimlerini karşılayan diyetin aynı zamanda tat, çeşitlilik gibi yönlerden kabul edilebilir olmasını sağlamak, değişim listeleri ile diyetin tek düzelikliğini yok etmek, hastanın izlem sırasında ağırlık kaybı, enfeksiyon gibi katabolik olaylardan etkilenmemesini sağlamak, hastayı doyurabilmek, diyetisyen ve hekim tarafından hasta ve ailesine hastalık, diyet, beslenme tedavisi hakkında gereken eğitimi vermek diğer amaçlar arasındadır (79,80). Tedavi ile optimal metabolik kontrol ve optimal büyüme arasında denge kurulmalıdır. Aynı zamanda yetersiz fenilalanin, protein ve total enerji alımı, kilo kaybı olması, enfeksiyon hastalıkları, travma, büyüme döneminde artmış protein katabolizması ve negatif nitrojen dengesi ile PKU'lu hastalarda fenilalanin düzeyi yükselir. Bu nedenle hastada izlem sırasında enerji alımındaki yetersizliğin ya da aşırı enerji alımının değerlendirilmesini sağlayan kilo takibi ve büyüme-gelişme açısından yakın izlem gerekmektedir.

Özellikle infant ve erken çocukluk döneminde fenilalanin düzeylerinin yakın takibi konusunda fikir birliği olmakla birlikte hedef kan fenilalanin konsantrasyonları ve izlem sıklığı klinik merkezler arasında farklılık göstermektedir (Tablo 2) (1,11,81). Farklı Avrupa ülkelerinde farklı yaşlarda hedeflenen en üst plazma fenilalanin düzeyi 240-1200 $\mu\text{mol/L}$ arasında değişmektedir (1,41). ABD'de fenilketonüri ile ilgili ulaşılabilir kapsamlı bir rehber için 2000 yılında düzenlenen (NIH-National Institutes of Health) gelişim programında ortaya konulan görüşbirliği doğrultusunda optimal sonuçlar için yaşamın ilk 12 yılı boyunca birçok merkezdeki gibi kan fenilalanin düzeylerinin 2-6 mg/dL (120-360 $\mu\text{mol/L}$) arasında olması, adolesan ve erişkin dönemde de kognitif fonksiyonlar göz önünde bulundurularak 2-10 mg/dL (120-600 $\mu\text{mol/L}$) aralığında izlenmesi önerilmiştir. Bir başka rehberde ise ABD'de tüm yaşlarda hedeflenen üst plazma fenilalanin konsantrasyonu 360 $\mu\text{mol/L}$ olarak belirtilmiştir (82). Plazma fenilalanin kontrol sıklığı bireyin durumuna göre farklılık göstermekle birlikte rehberlerde ilk yıl boyunca haftada bir kez, 1-12 yaş arasında ayda iki kez, 12 yaşından sonra ayda bir kez, fenilketonüri tanılı bir kadının gebeliği boyunca ise haftada iki kez önerilmektedir (39,83,84). İngiliz rehberlere göre 0-2 yaş arasında haftalık, 3-9 yaşları arasında haftalık/15 günde bir, 10-15 yaşları arasında 15 günde bir/aylık, 16 yaşından sonra ise aylık/iki ayda bir yapılan kontrollerle kan fenilalanin düzeyi kontrol edilmelidir (85).

Tablo 2: Fenilketonüri hastalarında diyet tedavisi ile hedeflenen plazma fenilalanin konsantrasyonları (1,41)

	<2 yaş	2-6 yaş	7-9 yaş	10-12 yaş	13-15 yaş	>16 yaş
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 yaş)	120-400 (4-8 yaş)	120-600 (8-10 yaş)	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 yaş)	120-600 (>14 yaş)
İtalya	120-360	120-360	120-360	120-360	120-600	120-600
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
Türkiye	60-240	60-240	60-240	60-240	60-240	60-240
İngiltere	120-360	120-360	120-480	120-480	120-700	120-700

Yenidoğan tarama programında tanı alan FKU tanılı bireyler arasında Smith ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yaşamın ilk dört yılında kan fenilalanin düzeyindeki yükseklikler ve standardize edilen testler ile (Stanford Binet) saptanan IQ düzeyindeki düşüş arasında korelasyon olduğu gösterilmiş ve erken çocukluk döneminde kan fenilalanin değerlerinin 360 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında tutulmasına yönelik ilgi uyandıran bir kanıt elde edilmiştir (86). Ortalama kan fenilalanin düzeyinin 650 $\mu\text{mol/L}$ olması ise IQ skorunun yaklaşık 11 puan düşmesine neden olmuştur. *In vitro* çalışmalarda ise kan fenilalanin konsantrasyonu 200 $\mu\text{mol/L}$ düzeyinde iken kan-beyin bariyerinde diğer büyük nötral aminoasitlerin transportunun inhibe olduğu gösterilmiştir (87).

Huijbregts ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise erken ve düzenli tedavi alan 7-14 yaşları arasındaki 57 hastadan kan fenilalanin kontrolü kaybolan ve fenilalanin düzeyi >360 $\mu\text{mol/L}$ olanlar, iyi fenilalanin kontrolü sağlanan ve sağlıklı kontrol grup ile karşılaştırıldığında bilgi işlem hızının daha yavaş olması, uzun süreli performansın azalması gibi bazı nörokognitif bozuklukların ortaya çıktığı saptanmıştır. Kan fenilalanin düzeyi ≤ 360 $\mu\text{mol/L}$ olanların ise sağlıklı gruptan farklı olmadığı görülmüştür. Özellikle okul öncesi

dönemde ve 5-7 yaşları arasında fenilalanin düzeyi ve görev performansı arasında yakın ilişki bulunmuş ve kan fenilalanin konsantrasyonunun 360 µmol/L'nin altında tutulması önerilmiştir (88). Kan fenilalanin düzeyi 360 µmol/L'nin altına düştüğünde dikkat, hafıza, kompleks işlem performansının arttığı gösterilmiştir (89).

Bütün bu çalışmalar göz önüne alındığında, hastaların fenilalanin düzeyleri için sağlıklı bireylere en yakın değerlerin hedeflenmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Bu amaçla genel yaklaşım kan fenilalanin düzeyini 120–360 µmol/L (2-6 mg/dL) arasında dengede tutabilmektir (1,90-92).

Hastalara tanı konur konmaz fenilalanininden kısıtlı diyetle başlanmalı, fenilalanin alımı yaklaşık %25 oranında sınırlandırılmalıdır. Bu amaçla fenilketonüri bireylerin diyetlerinde fenilalanin miktarı yüksek olan süt ve ürünleri, yumurta, balık, et ve ürünleri, ekmek, kurubaklagiller, kuruyemişler, pirinç, mısır ve soya içeren besinler çıkarılmakta, orta düzeyde fenilalanin içeren besinler (30-100 mg fenilalanin/100 gr içeren patates, ıspanak, bazı tahıllar gibi) sınırlandırılmakta ve fenilalanin içeriği düşük olan karbonhidrat, sebze ve meyveler (<30 mg fenilalanin/100 gr içeren) bireyin yaşına ve alışkanlıklarına uygun miktarlarda verilmektedir. Yapay tatlandırıcılardan aspartam (L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester) metabolize edildiğinde fenilalanine dönüştüğü için kaçınılmalıdır. Fenilketonüri hastanın fenilalanin toleransı değişken olup hastalığın şiddetine (genotip ve rezidüel enzim aktivitesi), hedef kan fenilalanin düzeyleri, aminoasit karışımı tüketim miktarı, enerji alımı, çocuğun yaşı ve vücut ağırlığına, enfeksiyon, gebelik gibi katabolik olayların varlığına ve kullanılan diğer medikal tedavilere (BH4 ve büyük nötral aminoasitler gibi) göre değişmektedir (60,93).

Özellikle tanı anında kan fenilalanin düzeyi 15 mg/dL'nin üzerinde olan yenidoğanlarda ve takipte önerilen kan fenilalanin düzeylerinin çok yükseldiği durumlarda dokularda, kanda ve idrarda biriken fenilalaninin hızlıca vücuttan uzaklaştırılması için “boşaltma diyeti” adı verilen özel rejimler uygulanarak kan fenilalanin düzeyinin 24 saatte 5-8 mg/dL azaltılıp nörolojik hasarın önüne geçilmeye çalışılır (38,77).

Diyet yönetimi için besinler içerdikleri fenilalanin değerlerine göre sınıflandırılmış ve aynı miktarda fenilalanin içeren bir besinin farklı bir besin ile yer değiştirilmesi ilkesine dayanan değişim listeleri geliştirilmiştir. Bazı ülkeler fenilalanin içeren besinleri bir değişim sistemi içinde hesaplarken, bazı ülkelerde hastanın alması gereken fenilalanin miligram cinsinden hesaplanmaktadır. Her sistemin kendi kısıtlılıkları olup İngiltere, Hollanda gibi bazı ülkelerde daha ılımlı olan, kolayca anlaşılabilen “50 mg değişim sistemi”; Amerika, Kanada gibi ülkelerde daha keskin sınırlar çizen “15 mg'lık değişim sistemi” kullanılmaktadır. Ayrıca Almanya gibi bazı ülkelerde günlük diyetle fenilalanin alımı miligram olarak hesaplanırken,

ülkemizde her iki sistemin kombinasyonu tercih edilmektedir. Bu sistemlerin kendine özgü avantaj ve sınırlılıkları olmakla birlikte günümüzde en sık kullanılan 50 mg değişim sisteminde 50 mg fenilalanin 1 gr proteine eşdeğer kabul edilip besinin fenilalanin içeriği bilinmediği durumlarda bile etiketteki protein miktarına göre hasta ve aileler kolaylıkla hesap yapabilmektedir (51,94).

Diyetle doğal protein alımı sınırlandırıldığı için büyüme ve gelişmeyi sağlamak amacıyla günlük protein ihtiyacının yaklaşık %75'i fenilalanin içermeyen özel aminoasit karışımlarından sağlanmalıdır. Bu formüller özellikle esansiyel aminoasitlerden zengin olup vitamin, mineral ve çeşidine bağlı olarak esansiyel yağ asitlerini de içerebilir (1,93).

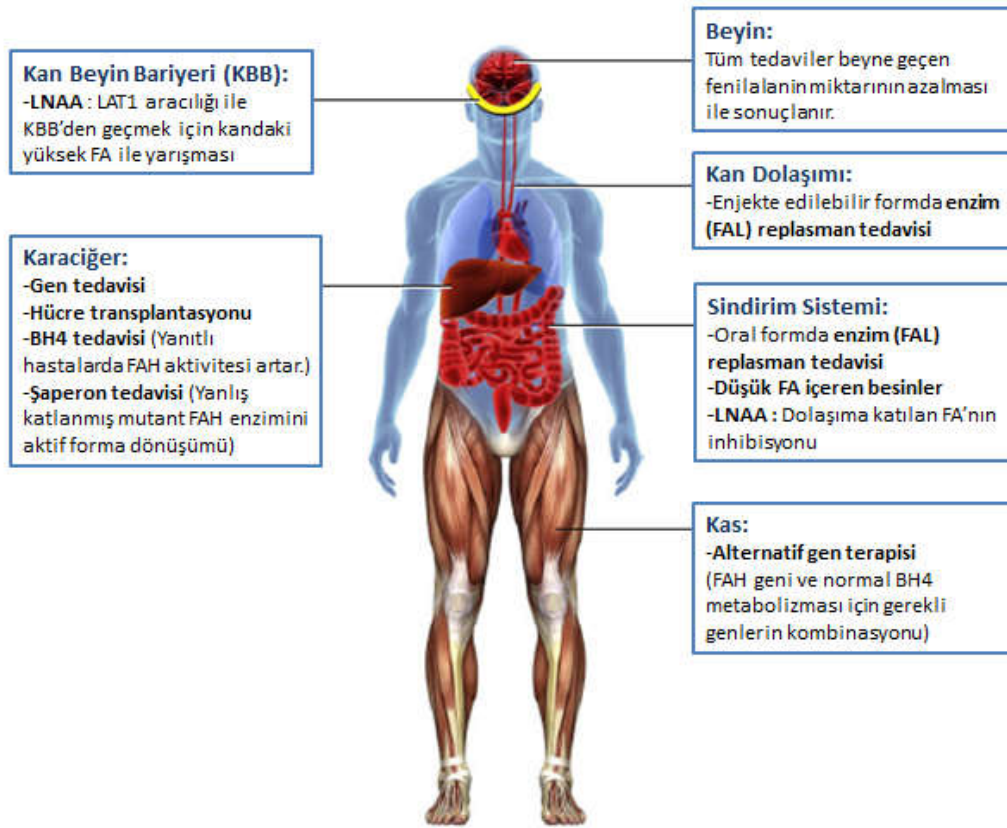
Sürekli yüksek fenilalanin değerlerinin yanısıra kan fenilalanin düzeylerindeki değişkenliklerin de kognitif performansı etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu değişkenlik yalnızca yüksek fenilalanin alımı ile ilişkili olmayıp protein kaynaklarının gün içinde öğünlere bölünerek alımı ile de bağlantılıdır (95,96). Teorik olarak günlük verilecek protein miktarının yenidoğanlarda ve süt çocuklarında altı-sekiz öğünde, bir yaşından büyük çocuklarda ise üç veya dört eşit öğünde verilmesi önerilmektedir. Önerilere rağmen fenilketonüri bireyler aminoasit karışımlarını genellikle günde bir veya iki doz halinde almaktadır. Ancak bu durum kan fenilalanin düzeylerinde hızlı değişimlere, idarla nitrojen atılımının artmasına, aminoasitlerin oksidatif kullanımına yol açmaktadır (97,98).

Düşük proteinli özel ürünler ise diyetle çeşitlilik ve normallik sağlayarak enerji kaynağı olarak görev yapar, büyüme gelişmeye destek olurlar. Birçok ülkede 100 gr'larında <15-20 mg fenilalanin içeren fenilketonüri için özel olarak üretilen düşük proteinli ürünler (özel şehriye, ekmek, un, pirinç, süt, çikolata gibi besinler) diyetle serbest olarak kullanılmaktadır (78). Ülkemizde ise sebze ve meyveler değişim sistemi içerisinde hesaplanarak kullanılmaktadır: 1 sebze değişimi=15 mg fenilalanin ve 0.6 gr protein, 1 meyve değişimi= 15 mg fenilalanin ve 0.5 gr protein içermektedir.

Fenilalanin endojen olarak sentezlenemediği için eksikliğini önlemek amacıyla az miktarda fenilalanin diyetle eklenmelidir. Fenilalanin alımının aşırı sınırlandırılması büyüme geriliği, anoreksi, megaloblastik anemi, döküntü, kemik iliği prekürsör hücrelerinde vakuolizasyon, osteolitik lezyonlar, konvulziyon, letarji, saç dökülmesi, ishal hatta ölüme sebep olabilir. Ayrıca tirozin bu bozuklukta esansiyel aminoasit haline geldiği için diyetle günde en az 100-120 mg/kg tirozin sağlayacak şekilde eklenmesi, kan düzeyinin takip edilmesi gerekmektedir (79,99).

2.1.8.1. Fenilketonüri Tedavisinde Son Gelişmeler

Fenilketonürinin yenidoğan döneminde tanısı ve erken dönemde fenilalanin kısıtlı diyet ile nörolojik bulguların ortaya çıkmasının engellenmesi hastalık ile ilgili büyük başarı olarak sayılmaktadır. Ancak ömür boyu fenilalaninden kısıtlı diyetle uymanın güçlüğü, tedavinin esnek olmaması fenilketonüri tedavisinde diyet dışı yeni alternatif tedavilerin geliştirilmesine yol açmıştır (5). Fenilketonüri hastalığında hedef olarak belirlenen tedavi yaklaşımları Şekil 4'te gösterilmiştir:



Şekil 4: Fenilketonüri için farklı organlara yönelik mevcut tedavi stratejileri (100)

(LAT1: Büyük nötral aminoasit taşıyıcı-1, LNAA: Büyük nötral amino asit, KBB: Kan beyin bariyeri, FA: Fenilalanin, BH4: Tetrahidrobiopterin, FAH: Fenilalanin hidroksilaz, FAL: Fenilalanin aminolizaz)

Hafif hiperfenilalaninemi olgularında daha etkin olduğu gösterilen, fenilalanin hidroksilaz enziminin doğal kofaktörü olan tetrahidrobiopterin (BH4) tedavisi fenilalanin hidroksilaz eksikliği olan bazı hastalarda plazma fenilalanin düzeylerini düşürmekte, böylece diyetle büyük değişiklikler yapıp kısıtlamalar azaltılabilmektedir. Kan fenilalanin düzeyine göre diyetle alınan fenilalanin miktarı artırılıp aminoasit karışımı ve düşük proteinli özel

ürünlerin miktarı azaltılmakta, bazı hastalarda ise aminoasit karışımı veya büyük nötral aminoasitlerin kullanılmasına gerek kalmamaktadır.

İlk olarak 1999 yılında Kure ve arkadaşları tarafından PAH geninde mutasyon olan bazı hastalarda 20 mg/kg dozunda BH4 tedavisinin kan fenilalanin düzeylerini düşürebildiği gösterilmiştir (101). Günümüzde ise rezidüel fenilalanin enzim aktivitesi olan mutasyonlara bağlı olarak hastaların %10-60'ında BH4 yanıtı olduğu bilinmektedir (102,103). Klinik uygulamalarda alternatif öneriler olmakla birlikte BH4 yanıtının en yaygın tanımı tek doz 10-20 mg/kg BH4 sonrasında kan fenilalanin konsantrasyonunda \geq %30 düşme olmasıdır (37). Ancak Avrupa'da bu önceki 24 saatlik test yerini 2008 yılı itibariyle üç günlük bir teste bırakmıştır. İlk gün fenilalanin düzeyi tespiti, ikinci ve üçüncü gün 20 mg/kg dozunda BH4 verilmeden önce ve verildikten sonraki 8, 16, 24. saatlerde kan fenilalanin konsantrasyonu ölçülür: en az %30 düşüş BH4 yanıtı olduğunu, %20'den az düşme yanıtı olmadığını, %85 ve daha fazla düşüş ise BH4 metabolizma bozukluğunu gösterir (104). Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayı alan, tetrahidrobiyopterin sentetik bir formu olan sapropterin dihidroklorür 2007 yılında önce ABD ardından tüm dünyada kullanılmaya başlanan bir tedavi seçeneğidir. Fenilalaninden kısıtlı diyetle veya tek başına, BH4 yükleme testine yanıt veren, PAH geninde belirli mutasyonları olan hafif hiperfenilalaninemi ve fenilketonüri vakalarında oral 5-20 mg/kg/gün tek doz şeklinde kullanılabilir (105,106).

Barsak ve kan beyin bariyeri boyunca fenilalaninin taşınmasında yarışmalı inhibisyon yapan büyük nötral aminoasit karışımlarının (Large Neutral Amino Acid -LNAA-) fenilalaninden kısıtlı diyet ile beraber verilmesi de güvenli bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilmektedir (107). Tirozin, izolösin, lösin, valin, triptofan gibi büyük nötral aminoasitlerin fenilalanini parankim hücrelerine taşıyan sistem (Na bağımsız L tipi taşıyıcı) için yarışmaları esasına dayanır. Kan fenilalanin düzeyini ve gastrointestinal sistemden fenilalanin emilimini azaltmakta, serebral nörotransmitter sentezini arttırmakta ve beyinde fenilalanin dışındaki büyük nötral aminoasit düzeyinin artmasına neden olmaktadır. Özellikle diyetle uyumu zayıf olan adolesan ve erişkinlerde kullanılması önerilmektedir. Etkinliği tam olarak kanıtlanmadığı için sekiz yaşın altında kullanımı önerilmemektedir (108,109).

Damak tadı açısından farklılıklar sunan, peynirde bulunan bir whey proteini olan glikomakropeptid (GMP) yapısında sınırlı aromatik aminoasit içeren, plazma ve beyindeki fenilalanin düzeyini düşürerek metabolik kontrol sağlayan formulalar da yenilikler arasındadır. Fenilketonüri hastaların GMP ürünlerin lezzetini diğer aminoasit formulalarına göre daha iyi bulmaları nedeniyle tüketimi kolaylaştırdığı düşünülmektedir (110,111). GMP diyetinin üre oluşumunu azalttığı, protein retansiyonunu ve fenilalanin kullanımını

düzenlediğini (111), kahvaltıda tüketilen GMP diyeti sonrası diğer aminoasit karışımlarına göre postprandial ghrelin konsantrasyonlarının daha düşük olduğu ve bunun tokluk hissi ile ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (112). Valin, izolösin ve treoninden zengin olan glikomakropeptidler az miktarda da olsa fenilalanin içermesi, tirozin ve triptofan gibi bazı aminoasitlerden fakir olması nedeniyle günümüzde kullanılan aminoasit bazlı enteral ürünlerin yerini tamamen alabilmesi mümkün olmamıştır, etkinlik ve güvenliğinin araştırılması için uzun dönem çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (110).

Fenilalaninin yıkımında rol oynayan fenilalanin aminolizaz enziminin subkutan, oral tedavi denemeleri ve son 30 yılda hız kazanan gen çalışmaları ise araştırmaları devam eden başlıca konulardır. Fenilketonüri fare modellerinde rekombinant fenilalanin aminolizaz (FAL) enziminin deaminasyon yolu ile kofaktöre ihtiyaç duymadan fenilalanini daha az toksik olan ve az miktarda oluşan amonyak ve trans-cinnamic asite çevirdiği, trans-cinnamic asitin de hippurik asite dönüşerek idrarla atıldığı gösterilmiştir (113). Anabaena variabilis adı verilen algden elde edilen, bitki ve mayalarda alternatif bir metabolik yol olarak bilinen fenilalanin aminolizaz enzimi proteolizise daha dayanıklı olup enzim yüzeyine polietilen glikol polimerlerinin de eklenmesiyle immün sistemden kaçıp eliminasyonu engellenerek “PEGylated recombinant Anabaena variabilis PAL” (rAvPAL-PEG) adıyla günümüzde faz 3 klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır (114,115).

Ayrıca üre siklus defektleri, glikojen depo hastalıkları, α -1 antitripsin eksikliği, Refsum hastalığı gibi bazı metabolik hastalıklarda hayvan modelleri üzerinde prelinik çalışmaları devam eden hepatosit transplantasyonu gibi hücre bazlı tedavi yaklaşımlarının belki de gelecekte fenilketonüri hastaları için bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir (116,117).

Sonuç olarak gelecekte uzun dönem çalışmalar ile tedavinin standardizasyonu, genotip, yaş, fenotip gibi değişkenler göz önünde bulundurularak fenilketonüri hastaları için kişiye özel alternatif maliyet-etkin tedavi planı geliştirmek mümkün olabilecektir (118,119).

2.1.9. Fenilketonüri Bireylerde İzlem:

Diyet tedavisi almakta olan bir hastada yüksek fenilalanin düzeylerinin nedenleri; araya giren enfeksiyon, travma, cerrahi girişimler sonucu artan katabolizma, diğer esansiyel aminoasitlerin ve/veya enerjinin yetersiz alınması, büyüme hızının yavaşlaması sonucu azalmış fenilalanin gereksinimi ve tedaviye uyumun iyi olmamasıdır. Buna karşılık normalden düşük fenilalanin düzeyleri de istenilen bir durum değildir; büyümenin

hızlanmasına bağlı fenilalanin ihtiyacında artış, enfeksiyonları izleyen anabolik dönem, diyetin iyi anlaşılabilmesi veya çocuğun önerilen besinleri tüketmemesi sonucu yetersiz alım nedeniyle fenilalanin düzeyleri düşük olabilir.

Fenilketonüride beslenme yönetimi oldukça kompleks, yakın takip ve zaman gerektiren bir durumdur. Nöroprotektif etkileri olduğu bilinen uzun zincirli poliansatüre yağ asitlerinden fakir olan diyetle bunun yanısıra sağlam çocuklarla karşılaştırıldıklarında mikrobesein öğelerinde eksiklik, (vitamin A, C, D, E, kalsiyum, magnezyum, selenyum, koenzim Q10, vitamin B2, B6, B12, folat, bakır, demir, çinko, karnitin, taurin gibi) demineralizasyon sonucu görülen kemik hastalıkları ve nörodejenasyona yol açtığı bilinen özellikle selenyum, vitamin E eksikliği sebebiyle antioksidan mekanizmalarda bozulma olduğu ortaya konulmuştur (120-123). Aynı zamanda, sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında fenilketonürlü hastaların hem diyet alışkanlıkları hem de genetik yatkınlıkları (apo B ve apo E polimorfizmi) nedeniyle daha düşük plazma kolesterol düzeylerine -özellikle LDL- sahip oldukları düşünülmektedir (124). Bu nedenle tedavinin yakın serum fenilalanin düzeyleri, nörolojik, fiziksel, entelektüel ve davranışsal gelişim testlerinin yanı sıra biyokimyasal testler ile izlenmesinin gerekliliği belirtilmektedir (112,125,126).

2.1.10. Fenilketonürlü Bireylerde Tedaviye Uyum ve Önemi:

Fenilketonüri hastalığının yönetimi diyet tedavisine uyum sağlanması, fenilalanin içermeyen yeterli protein desteğinin alınması, besin alımının kaydedilmesi, düzenli klinik kontroller ile kan fenilalanin düzeyinin takibi ve büyüme-gelişiminin izlenmesini içeren kompleks bir süreçtir (13). Yükselen kan fenilalanin değerlerinin ciddi sonuçları gözönünde bulundurulduğunda fenilketonüri tanılı çocuk ve ailelerinin hastalık yönetimi sırasında karşılaştıkları engellerin belirlenmesi, bunların aşılması ve uyumun artırılması için yöntemler geliştirilmesi kritik öneme sahiptir.

ESPKU (European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria- Avrupa Fenilketonüri Birliği) bünyesinde 15 ülkeden 21 üyenin katılımıyla oluşturulan çalışma grubunda, ülkeler arasında değişik yaş gruplarında hedef fenilalanin düzeylerinin farklılık göstermesi, hastalık ile ilgili rehberlerin sınırlı sayıda ülkede (Fransa, Almanya, İngiltere ve Polonya) düzenlenmiş olmakla birlikte güncellenmemesi, bazı ülkelerde aminoasit preparatları ve özel düşük protein içeren yiyeceklerin geri ödemesinin olmaması ve lezzeti nedeniyle tüketilirken isteksizlik duyulması, çocukluktan erişkin döneme geçerken genç hastaların hasta merkezli fenilketonüri yönetiminde daha çok desteğe ihtiyaç

duyması, diyetin sosyal hayatı etkilemesi ve sınırlandırmasının hastalık yönetiminde karşılaşılan zorluklar olduğu; hekim, diyetisyen, hasta ve ailesinin işbirliği içerisinde çalışabilmesi, tedavi merkezlerinin sayıca yeterli ve kolay ulaşılabilir olmasının tedavi başarısını arttıracığı sonucuna varılmıştır (41).

Fenilketonüri yönetiminde hedeflenen ortalama kan fenilalanin değerlerine ulaşılması dışında takip süresince fenilalanin düzeylerinin istenilen aralıkta seyretmesini sağlamak önemli bir tedavi stratejisidir (92,127). Erken dönemden itibaren tedavi başlanan ve fenilalanin kontrolü sağlanan hastalar normal gelişim göstermekte ve genellikle IQ düzeyleri normal olmaktadır (14). Ancak son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, hastaların tedavisi erken dönemde başlanmış olsa dahi bu hastaların yönetsel problemler ve duygu durum bozuklukları yaşayabildikleri saptanmıştır (89,128-130). Yönetsel fonksiyonlardaki gerilik planlama, organizasyon ve işlem hızında yavaşlama gibi gizli yetersizliklere, bu durum ise dolaylı olarak tedavi uyumunda bozulma, sosyal ilişkilerde gerileme ve mesleki performansta azalmaya sebep olmaktadır (131). Bu etkilerin rastlantısal farklı dönemlerdeki fenilalanin düzeyleri ile yakın ilişkili olduğu düşünülmekte, bu nedenle yaşam boyu fenilalanin seviyelerindeki değişkenliğin önüne geçilebilmesi için sıkı diyetin düzenli ve sürekli olarak yapılması önerilmektedir (127,132-134).

Günümüze kadar yapılan klinik çalışmalarda davranışsal sorunlarla, düşük zeka katsayısı ve kötü metabolik kontrol arasındaki ilişki net olarak ortaya konulmuştur (135). Yeterli kontrol sağlanamayan fenilketonüri hastalarında IQ'da düşme, dikkatte azalma, planlama, iş hafızası, inhibisyon, fleksibilite, davranışsal konular gibi yönetsel fonksiyonlar en çok etkilenen alanlardır. Diyet tedavisi kesildiğinde ya da tam olarak uyulmadığında kognitif fonksiyonlarda bozulma, konsantrasyon süresinde kısalma, unutkanlık, depresyon, anksiyete, agorafobi, benlik saygısında azalma ve ani gelişen demiyelinizasyon ile karakterize nöropsikolojik tablolar görülebilir (128,136,137). Fenilketonüride dopamin eksikliği nedeniyle yönetim ve sosyal alanlarda bilişsel fonksiyonlarda bozulma (1,128,138), serotonin eksikliği nedeniyle (orbitafrontal korteks aracılıklı) özellikle sosyal davranışlar ile ilgili problemler ve duygu durum bozuklukları (139,140) ortaya çıkmakta; bu durum ilerleyen dönemde hastalık sürecinde tedaviye uyum ve motivasyon konusunda problemlere neden olabilmektedir. Ayrıca çalışmalarda diyetle uyumu zorlaştıran nedenlerin içerisinde psikososyal ve duygusal faktörler, ekonomik açıdan getirdiği yük, özel besinlerin geri ödemesi ve sağlık sigortaları ile ilgili eksiklikler, ailenin desteği ve diyetle bağlılığı ile ilgili problemler, annenin eğitim ve bilgi düzeyi, sağlık ekibi ile iletişimi, özel ürünlere ulaşmakta zorluk da sayılmaktadır (16,20, 141,142).

Kronik hastalıklarda “tedaviye uyum” terimi, sağlık çalışanları ve hasta arasında kurulan işbirliğini, hastanın hekim tarafından tavsiye edilen tıbbi tedavi, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilerini kabul ederek bir bütün olarak hayata geçirmesini ifade etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan bir çalışma gelişmiş ülkelerde kronik hastalığı olan bireylerin tedaviye uyum oranlarının ortalama %50 olduğunu; farklı ülkelerde uyumsuzluk oranının ise %15-93 arasında değiştiğini göstermiştir (12). Bu sonuçtan yola çıkılarak kronik hastalıklarda uyumun birbiri ile etkileşim halinde olan beş boyutu tanımlanmıştır:

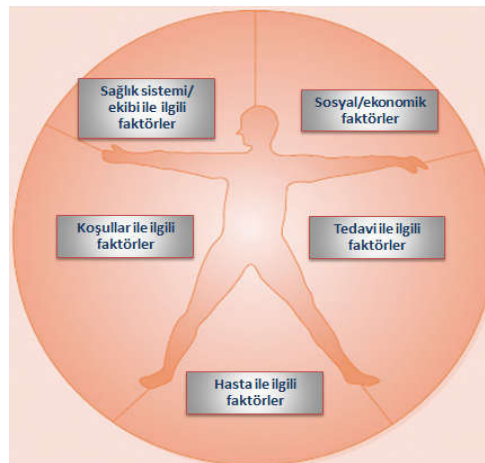
1. Sosyal ve ekonomik boyut : Aile, arkadaş ve bakım veren kişilerden sosyal destek alan hastaların tedaviye uyumu daha iyi iken, olumsuz yaşam koşulları, sağlık hizmetlerine erişimin kısıtlılığı, ekonomik kaynakların yetersizliği, tedavinin maddi yükü, ağır çalışma koşulları uyum oranını düşürmektedir.

2. Sağlık sistemi ile ilgili faktörler : Doktor-hasta arasındaki iletişimin güçlü olması gibi

3. Koşullar ile ilgili faktörler : Özellikle kısa dönemde tedavi uyumsuzluğunun herhangi bir yakınmaya neden olmadığı durumlarda hastanın tedaviye uyumu bozulabilmekte, bu nedenle hastanın uzun dönem etkileri konusunda ayrıntılı bilgilendirilmesi önem taşımaktadır.

4. Tedavi ile ilgili faktörler: Tedavinin uzun süreli, zahmetli olması ve yaşam tarzını doğrudan etkilemesi uyumu azaltabilmektedir.)

5. Hasta ile ilgili faktörler: Hastalığın kognitif fonksiyonları etkilemesi ve algının etkilenmesi, hastalıkla ilgili yeterli bilgiye sahip olunmaması, motivasyon eksikliği uyumu azaltabilmektedir (Şekil 5).



Şekil 5: Kronik hastalıklarda uyumun birbiri ile etkileşim halinde olan beş boyutu (12)
http://www.who.int/chronic_conditions/en/adherence_report.pdf.2003

Fenilketonürlü hastalarda uyumu değerlendirmek için hastanın veya ebeveynin düşüncesi (subjektif), gözlem teknikleri (video ile günlük hayatın gözlenmesi), laboratuvar metodları (hedef kan fenilalanin konsantrasyonları içerisinde olan değerlerin yüzdesi, yıllık ortalama veya ortanca kan fenilalanin düzeyi) ve laboratuvar ile ilişkisi olmayan diğer sayısal veriler (tütilen yiyeceklerin tartılması ve kaydedilmesi, klinik kontrollerinin sıklığı, protein kaynaklarının reçetelendirilme sıklığı gibi) kullanılabilir. Kontrol sıklığı ve değerlerin kaçının hedeflenen aralık içinde olması gerektiği konusunda net bir fikirbirliği olmasa da ortalama kan fenilalanin konsantrasyonlarının değerlendirilmesi bu yöntemler içinde en çok tercih edilen ve en güvenilir olanıdır (13,94).

Sonuç olarak hastanın biyopsikososyal açıdan iyilik hali fenilketonüri tedavisinin anahtar noktalarından biridir. Fenilketonüri hastalığında multifaktöriyel bir durum olan tedaviye uyumu etkileyen etmenler pek çok ana başlık içermektedir (Şekil 6).



Şekil 6: Fenilketonüri hastalığında tedaviye uyumu etkileyen etmenlerin ana başlıkları

2.2. Yaşam Kalitesi:

Yaşam kalitesi Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi (WHOQOL) grubu tarafından “hastanın, hem içinde yaşadığı kültürel yapı ve değerler sistemi bağlamında, hem de kendi

amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleri açısından yaşamdaki durumu ile ilgili kişisel algısı” olarak tanımlamaktadır (143,144).

Yaşam kalitesi kavramına karşı ilgi 20. yüzyılın sonlarına doğru Dünya Sağlık Örgütü'nün sağlığa getirdiği bütüncül bakış açısı ve hasta-hekim ilişkisinde hastanın giderek daha katılımcı ve paylaşımcı bir rol almasıyla birlikte son yıllarda oldukça artmış, 1970'li yıllara kadar sağlık çalışanları tedavi etkinliklerini morbidite, mortalite ve fizyolojik ölçümlere dayalı yaparken artık yaşam kalitesine de yer verilmeye başlanmıştır (145). Günümüzde tıbbi bakım ve tedavinin birincil amacı sadece yaşam süresini uzatmak ve kür sağlamak değil, aynı zamanda yaşam kalitesinin de iyileştirilmesidir. Bu amaçla hastanın bakış açısını içeren kriterlerin dâhil edildiği yaşam kalitesi ölçeklerine başvurulmaktadır. Klinik araştırmalarda kullanımı hızla artan yaşam kalitesi sağlıkla doğrudan ilgili olmayan ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi olarak iki sınıfa ayrılır. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi sağlığın fiziksel, psikolojik, sosyal yönlerini kapsayan ve bireyin yaşamını sağlığa ilişkin beklentileri, standartları ve kaygıları açısından nereye koyduğunu gösteren ölçütlerdir (146).

Yaşam kalitesi kavramı nesnel ve öznel olarak değerlendirilebilir ve bu değerlendirmeler yaşam kalitesinin saptanmasında kullanılan ölçeklerin oluşturulmasına rehberlik eder. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek için genel ve hastalığa özgü çeşitli ölçekler mevcuttur. Bu alanda geçerli ve oldukça yaygın kullanılan ölçeklerden birisi olan Kısa Form-36 (SF-36) dışında Dünya Sağlık Örgütü sağlık ilişkili yaşam kalite ölçeği (WHOQOL), Nothingam Sağlık Profili, Hastalık Etki Profili (Sickness Impact Profile) bu kategorideki diğer örneklerdir (144,147,148).

Fenilketonüri tedavisinde günlük diyet planlanması, sık kan kontrolleri ve metabolizma kliniklerine sık başvurular tedavinin kompleks, enerji ve zaman gerektiren, tüm aileyi yakından ilgilendiren bir hal almasını sağlamaktadır (39). Özellikle tanıdan sonraki birkaç ay ve ilk yıllar boyunca aileler fenilketonürinin çocuklarının gelişimini engelleyen ciddi bir problem olduğunu düşünmektedir. Sağlık kaynaklı endişeler veya çocuğun tedaviye uyum problemleri çoğunlukla çocukların bakımını üstlenen anneler başta olmak üzere aile için kronik stres kaynağı haline gelmektedir (149). Önceki çalışmalar kronik hastalığı olan çocukların ebeveynlerinin sağlıklı çocukların ebeveynleriyle karşılaştırıldığında daha çok psikolojik problemleri olduğunu ve genel sağlıklarının daha kötü olduğunu göstermiştir (150,151). Kronik hastalığı olan çocukların ebeveynlerinin uzun dönem uyum, adaptasyon ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde değişik metodolojik yaklaşımlar mevcut olup literatürde bu konuda yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (134,152-154). Öte yandan

Çalışmalarda ebeveynin fonksiyonelliğinin çocuklarının sağlık, gelişim ve adaptasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Babanın tutumu ve desteği de önem taşımakla birlikte genellikle çocuğun hastalıkla başa çıkabilme becerisi anneninkiyle uyumlu bulunmaktadır (155,156). Bu nedenle hastayı takip eden hekimlerin tedaviye uyumunun güçlendirilmesi için ebeveynlerin sağlığı konusunda gerekli yönlendirmeleri yapmaları, psikolojik açıdan gerekli motivasyon ve sosyal desteği sağlamaları önem taşımaktadır (134).



3. GEREK VE YÖNTEM

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma polikliniğinde fenilketonüri tanısı ile izlenen ve Ağustos 2016-Kasım 2016 tarihleri arasında rutin takip için başvuran çocuklarda diyet uyumu etkileyen faktörlerin araştırılması amacıyla planlanan kesitsel tanımlayıcı bir araştırmadır. Çalışmamızda hasta ve bakımlarını üstlenen annelerine demografik bilgileri içeren, hastalık ve diyet ile ilgili bilgi düzeyi, deneyim ve tutumlarına odaklanılarak hazırlanan anket formu (Ek-1) ve annelerin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek üzere Kısa Form-36 (SF-36) ölçeği uygulanmıştır (Ek-2).

Ayrıca karşılaştırma amacıyla sağlıklı çocukların annelerinin yaşam kalitelerini değerlendirebilmek için kontrol grubunu oluşturan annelere de sosyodemografik verileri içeren bir anket (Ek-3) ve Kısa Form-36 (SF-36) ölçeği uygulanmıştır. Çalışmaya uygun olan tüm çocuk ve anneler aile bilgilendirme formu verilerek çocuklar ve ailelerinden onam alındıktan sonra dahil edilmiş, bu amaçla her anket formuna aile bilgilendirme ve onam formu eklenmiştir (Ek-4). Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (04.08.2016 tarih, 2856-GOA protokol ve 2016/22-16 karar numaralı)

3.1.Olgu Grubu

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğinde fenilketonüri tanısı ile izlenen 1-18 yaş arasındaki 76 hasta ve annesi dahil edilmiştir. Fenilketonüri hastaları düzenli aralıklarla poliklinik kontrolüne gelmekte olup başvurdukları gün, muayene ve tetkik işlemleri tamamlandıktan sonra olgular ve anneleri ile birebir görüşülerek anket formları doldurulmuştur.

Sapropterin ve LNAA tedavisi başlanan 16 hasta, 18 yaşından büyük 15 hasta, evli olup annesi ile birlikte yaşamayan 3 hasta, bir yaşının altında olan 6 hasta, fenilketonüri dışında kronik hastalığı olan 5 hasta ve kontrole annesi ile başvurmayan 8 hasta (toplam 53 hasta) çalışma dışında bırakılmıştır. Ayrıca aynı annenin tekrar değerlendirilmesinin önüne geçebilmek için aynı ailede birden fazla kardeşin fenilketonüri tanısıyla takipli olması durumunda olgulardan mental retarde olmayan ve mümkünse daha uzun süredir izlenen hasta çalışmaya dahil edilmiş, bu nedenle kardeşi çalışmaya alınan 8 olgu çalışma dışında bırakılmıştır. Sonuç olarak kriterleri karşılamayan toplam 61 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Klasik fenilketonüri tanısıyla en az bir yıldır düzenli takipli olmak, (tanı anında kan fenilalanin düzeyinin ≥ 1200 $\mu\text{mol/L}$ (≥ 20 mg/dL) olması ve dihidropteridin reduktaz aktivitesinin normal olması)
- ≥ 1 ve ≤ 18 yaş arasında olmak,
- Fenilalaninden kısıtlı diyet tedavisi alıyor olmak,
- Anne ile birlikte yaşamak,

Dışlanma kriterleri;

- Diyet uygulamayan olgular, (Hiperfenilalaninemi tanılı olması, ilaç tedavisi başlanması nedeniyle diyetin tamamen açılması veya kendi isteği ile)
- Sapropterin ve LNAA tedavisi alan olgular,
- Olguların 1-18 yaş aralığı dışında olması,
- Anne refakatinde başvurulmaması, (Anne dışında diğer yakınları veya adölesan dönemde tek başına kontrole gelenler)
- Bilinen başka kronik hastalığın olması,
- Verilerde eksiklik saptanması,
- Onam formunun imzalanmaması şeklinde belirlendi.

3.2. Kontrol Grubu

Kronik hastalığı olmayan 1-18 yaşları arasındaki 71 sağlıklı çocuğun anneleri kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilip sosyodemografik verileri içeren bir anket ve yaşam kalitesi ölçeği olan Kısa Form-36 (SF-36) birebir görüşmelerle uygulandı.

3.3. Veri Değerlendirme Formu ve Ölçekler

3.3.1. Veri Değerlendirme Formu:

Çalışmamızda kullandığımız anket formu iki bölümden oluşmaktadır:

Birinci bölümde;

- Çocuk ve aileyle ilgili genel bilgiler
 - Çocuğun yaşı, cinsiyeti,
 - Tanı aldığı yaş, medikal problem öyküsü, zekâ açısından etkilenme durumu

(yapılmışsa Denver ve WISC-R sonucu),

- Anne-babanın yaşı, eğitim düzeyi, çalışma durumu, birliktelik ve akrabalık durumu, aylık hane geliri, nerede yaşadıkları, kliniğe ulaşım süresi, ailede başka fenilketonüri tanılı birey olup olmaması,
- Tedavi ve diyet ile ilgili tutum ve davranışlar
 - Düşük proteinli tıbbi besinlerin, fenilalanin içermeyen mamaların kullanılıp kullanılmaması, eğer tüketilmiyorsa sebepleri, mamaların kaç öğünde tüketildiği,
 - Medikal yiyeceklerin tadı ve kokusu ile ilgili problem yaşanıp yaşanmaması,
 - Okula gidiyorsa kaç öğün okulda, kaç öğün evde beslendiği ve okuldayken hangi tür gıdalarla beslendiği,
 - Diyetle kaçak yapıp yapmaması, yapıyorsa en sık hangi gıdalarda yaptığı, son bir yılda boşaltma diyeti uygulanıp uygulanmaması, hastaneye gelmeden önceki günlerde diyete daha sık uyulup uyulmaması, diyeti programlama aşamasında diyetisyen desteği alıp alamamaları,
 - Diyetle ilgili problem yaşandığında evde bu sorunları kimlerin çözdüğü,
 - Annenin bakış açısıyla diyete ve tedaviye uyumu en çok etkileyen problemlerin ne olduğu (birden fazla sebep belirtilerek),
 - Sosyal ortamlarda diyete uyum durumu, sosyal izolasyona sebep olup olmaması,
 - Evdeki diğer bireylerin beslenmesinin uyumlu olup olmaması ve evde yüksek fenilalanin içeren gıdaların olup olmaması
 - Yiyeceklerin üzerinde fenilalanin ve aminoasit içeriğine ait bilgilere ulaşıp ulaşılamaması,
- Hastalık ve diyet bilgisi sorgulama bölümü
 - 10 yaş ve üstü çocukların fenilketonüri (ilk 6 soru) ve diyete yönelik (son 4 soru) temel kurallar ile ilgili bilgi düzeyinin tespit edilmesi,
 - Annelerin bilgi düzeyinin tespit edilmesi (ilk 7'si hastalık ve son 8'i genel diyet bilgisi ile ilgili soru)

Hasta/annelerin hastalık ve diyet kategorilerinin her birinde soruların %50'sinden fazlasını doğru yanıtlaması durumunda ilgili bölüm açısından bilgi düzeyi yeterli, iki kategoride de %50'den fazlasını doğru yanıtlamaları durumunda ise genel bilgi düzeyinin yeterli olduğu sonucuna varılmıştır.

- Sosyal destek
 - Öğretmen, arkadaş ve akrabaların desteği
 - Diğer fenilketonürlü çocukların aileleri ile görüş alışverişi
 - Bilgi düzeylerinin arttırılabilmesi için beklentiler
 - Takip eden hekim, bölüm ve diyetisyen ile ilgili değerlendirme

Çalışmamızda fenilketonürlü hastaların annelerine yönlendirilen;

- Öğretmen, arkadaş ve akrabaları diyete uyumu konusunda hastayı destekliyor mu?
- Diğer FKU tanımlı çocukların anneleri ile görüş alışverişi yapabiliyor musunuz?

sorularının her ikisine de olumlu yanıt vermeleri durumunda “sosyal çevreden destek alınıyor” şeklinde değerlendirildi.

Özet olarak ilk bölüm (1) sosyoekonomik durum, sağlık, eğitim, sosyal aktiviteler; (2) hastalık yönetiminde tutum ve uygulamalar, diyet alışkanlıkları; (3) çocuk ve annenin hastalık ve diyet bilgisi; (4) hekim ve diyetisyenler ile ilişkiler, sosyal destek ve beklentiler ile ilgili hasta ve annesine yönlendirilen 98 sorudan oluşmaktadır.

İkinci bölümde ise hasta dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilen;

- Hastanın ilk bir yıllık, takip süresince ve son bir yıllık ortalama fenilalanin değerleri
- Son bir yıl içerisindeki başvuru sayısı,
- Zekâ durumunun net olarak ortaya konulması amacıyla rutin olarak hastalardan istenen Denver gelişimsel tarama testi ve/veya WISC-R (Weschler Intelligence Scale for Children -Revised) zeka ölçüğü sonuçları,
- Günlük alınan fenilalanin ve protein miktarlarına yer verilmiştir.

Orta/ağır mental retardasyon tanımlı 11 hastaya ve onların ebeveynlerine; “Hasta sosyal ortamlarda formül mama içmek konusunda istekli davranıyor mu?”, “Çocuğunuz yiyecek kısıtlaması olması nedeniyle yaşgünü partisi gibi bir sosyal ortama gitmeyi reddediyor mu?”, “Görsel ve işitsel uyarılara karşı tepkisini, isteğini (örneğin televizyondaki reklamları

izlediğinde) dışarıya yansıtıyor mu?”, “Restoran/alışveriş merkezi/kantin/arkadaş toplantıları gibi sosyal ortamlara girdiğinde kendini nasıl hissediyor? Dışlanmışlık hissine kapılıyor mu?”, “Okul çağı çocuklarında hastanın kendisinin fenilketonüri ve diyet ile ilgili bilgi düzeyi yeterli mi?” soruları sorulmamıştır. Ayrıca 6 yaşından küçük çocuklara da henüz algı düzeylerinin yeterli olmayabileceği öngörülerek “Hasta sosyal ortamlarda formula mama içmek konusunda istekli davranıyor mu?”, “Çocuğunuz yiyecek kısıtlaması olması nedeniyle yaşgünü partisi gibi bir sosyal ortama gitmeyi reddediyor mu?” ve “Restoran/alışveriş merkezi/kantin/arkadaş toplantıları gibi sosyal ortamlara girdiğinde kendini nasıl hissediyor? Dışlanmışlık hissine kapılıyor mu?” soruları yönlendirilmemiştir.

Tedaviye uyumu etkileyebileceği öngörülen parametreler aşağıda sıralanmış ve diyetle uyum üzerine etkisi araştırılmıştır:

Çocuğun yaşı	
Anne eğitimi	
Annenin çalışma durumu	
Aylık hane geliri	
Evde yaşayan kişi sayısı	
Eşlerin birlikte yaşayıp yaşamaması	
Evde başka fenilketonürlü kardeş varlığı	
Evin sağlık merkezine uzaklığı	
Çocuğun hastalık bilgi düzeyi	- Çocuğun genel bilgi düzeyi
Çocuğun diyet bilgi düzeyi	
Annenin hastalık bilgi düzeyi	- Annenin genel bilgi düzeyi
Annenin diyet bilgi düzeyi	
Randevularını aksatma durumu	
Mental retardasyon varlığı	
Diyette kaçak durumu	
FKU ile yaşamının ailenin sosyal aktivitelerini etkileme durumu	
Dışlanmışlık hissi	
Annenin sosyal destek alıp almaması:	
- Öğretmen, arkadaş ve akrabaları diyetle uyumu konusunda hastayı destekliyor mu?	
- Diğer FKU tanımlı çocukların anneleri ile görüş alışverişini yapabiliyor musunuz?	

Son bir yıl içerisindeki ortalama fenilalanin düzeyi diyetle uyumun biyolojik göstergesi olarak kabul edilip hedeflenen kan fenilalanin konsantrasyonları 2-6 mg/dL (120-360 µmol/L) arasında olan hastalar diyetle uyumlu (iyi metabolik kontrol), fenilalanin düzeyi 6 mg/dL'nin (360 µmol/L) üzerinde olanlar ise diyetle uyumsuz (kötü metabolik kontrol) olarak sınıflandırılmıştır (10,82). Plazma fenilalanin düzeyleri HPLC (high performance liquid chromatography) yöntemi ile tayin edilmiştir.

3.3.2. Yaşam Kalitesi Ölçeği:

Araştırmada fenilketonüri tanılı çocukların annelerinin yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi amacıyla, 1987 yılında Ware tarafından geliştirilen ve ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1999 yılında Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmış olan Kısa Form-36 (SF-36) ölçeği kullanılmıştır (157). Bu bölümde 36 sorudan oluşan ve katılımcıların genel ve son dört hafta içerisindeki yaşam kalitelerini ölçmeyi amaçlayan, Kısa Form-36 katılımcılar ile yapılan görüşmeler sırasında doldurulmuştur.

SF-36 ölçeği fiziksel ve mental olmak üzere iki ana boyuttan ve her biri ayrı sağlık göstergesi olan sekiz alt ölçekten oluşmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: SF-36 ölçeğindeki soruların içeriğine göre değerlendirilen bölümleri

ALT ÖLÇEKLER	DÜŞÜK PUAN	YÜKSEK PUAN
Fiziksel Sağlık Özet Skoru (Physical Health Component Summary Scale - PCS)		
Fiziksel fonksiyonellik (PF)	Yıkama ve giyinme dahil tüm fiziksel etkinlikleri yerine getirmede kısıtlılık	En zor olanlar dahil tüm fiziksel etkinlikleri herhangi bir kısıtlılık olmaksızın yerine getirebilme
Rol kısıtlılıkları -Fiziksel (RP)	Fiziksel sağlığın bozulmasının sonucu olarak işte ya da diğer günlük etkinliklerde sorunlar	Fiziksel sağlık olarak işte ya da diğer günlük etkinliklerde sorun olmaması
Bedensel ağrı (BP)	Aşırı şiddetli ve kısıtlayıcı ağrı	Ağrı olmaması ya da ağrıya bağlı kısıtlılık olmaması
Genel sağlık algısı (GH)	Sağlığının kötü olduğuna ve giderek kötüleşeceğine inanma	Sağlığının mükemmel olduğuna inanma
Mental Sağlık Özet Skoru (Mental Health Component Summary Scale - MCS)		
Sosyal fonksiyonellik (SF)	Fiziksel ve emosyonel sorunlara bağlı olağan toplumsal etkinliklerde aşırı ve sık kesinti olması	Fiziksel ya da emosyonel sorunlara bağlı kesinti olmaksızın olağan toplumsal etkinlikleri yürütme
Rol kısıtlılıkları-Emosyonel (RE)	Emosyonel sorunların sonucu işte ya da diğer günlük etkinliklerde sorunlar	Emosyonel sorunlara bağlı işte ya da diğer günlük etkinliklerde sorun olmaması
Canlılık (VT)	Sürekli yorgun ve bitkin hissetme	Sürekli canlı ve enerjik hissetme
Genel ruh sağlığı algısı (MH)	Sürekli sinirlilik, endişe ya da depresyon duyguları	Sürekli sakin, mutlu ve rahat hissetme

SF-36 ölçeği toplam 36 soru olup her bir bölümün puanı 0-100 arasında değişir ve puan ile yaşam kalitesi doğru orantılıdır. Bölüme dâhil edilen soruların skorları ağırlıklı toplanarak bölüm skoru elde edildikten sonra bu bölümlerden elde edilen skordardan özet sağlık skorları hesaplanır (158,159). Özet skorların elde edilmesindeki amaç yorumlama ve karşılaştırmalarda kolaylık sağlamasıdır (Şekil 7) (160).



Şekil 7: SF-36 ölçeğinin ana bölümleri ve alt ölçekleri

Herhangi bir yaş, hastalık veya tedavi grubuna özgü olmayan ve genel sağlık kavramlarını içeren bu ölçeğin işlevsellik vurgusu güçlü, değişime duyarlı ve kontrol soruları içeren bir form olması nedeniyle çalışmamızda SF-36'nın son dört haftayı değerlendiren standart versiyonunu kullandık.

Demiral ve ark. tarafından Türkiye'de yapılmış olan ve 1271 sağlıklı erişkini içeren bir çalışmada kadınlarda (n = 670) PCS skoru ortalama 46.6 ± 9.9 ve MCS skoru ortalama 47.3 ± 9.8 bulunduğundan çalışmamızın hasta grubundaki annelerin PCS ve MCS değerleri bu ortalamalar temel alınarak anneler PCS ve MCS skoru düşük olanlar ve normal olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ayrıca alt ölçeklerin de aynı çalışmada kadınlarda bulunan PF 80.6 ± 21.7 , RP 82.9 ± 28.6 , BP 81.0 ± 20.2 , GH 69.1 ± 16.9 , VT 63.4 ± 13.7 , SF 90.1 ± 12.9 , RE 89.0 ± 22.5 , MH 70.1 ± 11.4 ortalamalarına göre değerlendirildi (161).

3.4. İstatistiksel Değerlendirme:

İstatistik analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS v20) (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programında yapıldı. Grupların dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Normal dağılım gösteren grupların verileri ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen grupların verileri ortanca [interquartile range: 25-75 percentiller] olarak ifade edildi. Grup oranları ise sayı (%) olarak ifade edildi. Numerik olarak ifade edilen gruplar arasındaki farklılık Student-t testi (gruplar

normal dağılıyorsa) ve Mann-Whitney U-testi (gruplar normal dağılmıyorsa) ile analiz edildi. Grup oranlarının karşılaştırılmasında Ki-kare testi, gözlerde beklenen değerler 5'in altında ise Fisher'in kesin testi kullanıldı. Bağımsız parametreler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon, korelasyon katsayı değerine göre düşük (korelasyon katsayısı: 0.10-0.29 arasında), orta (0.30-0.49 arasında) ve yüksek korelasyon (>0.50) olarak sınıflandırıldı. Bağımsız değişkenlerin fenilketonurili hastalarda diyetle uyum üzerine etkisini araştırmak için istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanan 6 değişkeni içeren (yaş kategorisi "ergenlik öncesi-ergen", randevularını aksatma durumu "aksatıyor-aksatmıyor", annenin çevreden sosyal destek alma durumu "destek alıyor-almıyor", annenin diyetle fenilalanin hesabı yapmayı bilme durumu "biliyor-bilmiyor", annenin PF skoru "80.6'dan düşük-80.6'dan yüksek" ve hastanın aminoasit karışımlarını gün içinde tüketme sıklığı "3 kez ve üzeri-3 kezden az") bir lojistik regresyon analizi yapıldı. Değerler olasılıklar oranı (odds ratio "OR" ve %95 güven aralığı (GA) olarak verildi. Tüm p değerleri çift-yönlü (two-tailed) olarak değerlendirildi ve tüm analizlerde farklılığın 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR:

Çalışmaya katılan 76 hastanın ortalama yaşı 9.3 ± 4.9 yıl (ortanca: 10.0 [5.2-13.7] yıl, minimum 1-maksimum 18 yıl) idi. Hastaların 44'ü erkek (%57.9), 32'si ise kız (%42.1) idi.

4.1. Tanı Yaşı:

Hastaların tanı aldığı yaş ortalaması 87.8 ± 264 gün (ortanca: 28.5 [15.0-71.2] gün) olarak belirlendi. Hastaların 42 tanesi (%55.2) ilk bir ay içerisinde, 26 tanesi (%34.2) ilk 1-3 ay arasında, 8 tanesi ise (%10.5) 3 ay-6 yaş arasında tanı almıştır. İlk üç ayda tanı alan hastaların biri hariç tamamı yenidoğan tarama programında saptanarak tanı konulan hastalardır. Bu grupta bulunan ve en erken dönemde tanı alan hasta, ablası fenilketonüri tanısıyla takipli olduğu için kan fenilalanin düzeyi bakılmış ve postnatal ikinci gününde tanı almıştır. Olguların içinde en geç dönemde tanı ise hasta 6 yaşında iken nörolojik bulgularla başvuran bir hastaya konulmuştur.

4.2. Tanı Sırasında Yakınma:

Hastaların 10 tanesinin (%13.1) topuk taraması ile tanı almayıp nöromotor gelişim geriliği bulguları nedeniyle (başını tutamama, oturamama, yürüyememe) tetkik edilirken tanı aldığı; bu hastaların ikisinde ek olarak huzursuzluk, hırçınlık ve birinde şiddetli kusma yakınması olduğu, olguların içerisinde en geç tanı alan hastanın (6 yaş) ise konvülsiyon, mental retardasyon nedeniyle araştırılırken fenilketonüri tanısı konulduğu saptandı. Topuk testi ile tanı alan olguların ise tanı anında herhangi bir yakınması olmadığı tespit edildi.

4.3. Diyete Uyum ve Metabolik Kontrol:

Çalışmaya dahil edilen 76 hastanın son bir yıl içerisindeki ortalama kan fenilalanin değerleri 11.4 ± 5.9 mg/dL (ortanca: 10.1 [6.2-13.9] mg/dL), tüm takipleri boyunca ortalama değerleri 10.2 ± 4.3 mg/dL (ortanca: 8.7 [7.0-12.3] mg/dL) ve tanı konulduktan sonraki ilk bir yıl boyunca 8.9 ± 4.3 mg/dL (ortanca: 8.0 [6.1-10.3] mg/dL) olarak saptandı.

Kan fenilalanin düzeyi 2-6 mg/dL arasında olan, iyi metabolik kontrol sağlanan hasta sayısı 22 (%28.9) olup kızların 7'si (%21.9), erkeklerin ise 15'inin (%34.1) diyete uyum gösterdiği saptandı ($p= 0.310$).

Hastalar okul öncesi yaş grubu (1-6 yaş arası) çocuklar (24 hasta, %31.6), ilköğretim yaş grubu (6-12 yaş arası) çocuklar (26 hasta, %34.2) ve orta-lise grubu (12 yaş üzeri) adolesanlar (26, %34.2) olmak üzere üç kategoriye ayrıldı. Her üç grup arasında diyete uyum oranı açısından anlamlı fark saptandı ($p= 0.001$) (Tablo 4). Literatürde özellikle ergen yaş grubunda diyete uyum sorunu daha belirgin olduğundan hastalar ayrıca 12 yaşın altı (50 hasta,

%65.8) ve 12 yaşın üzeri (26 hasta, %34.2) olmak üzere iki gruba ayrılarak da diyeteye uyum oranları değerlendirildi. İki grup arasında diyeteye uyum açısından anlamlı fark saptandı (p= 0.002) (Tablo 4).

Tablo 4 : Fenilketonürlü hastaların (n=76) yaş gruplarına göre dağılımı ve farklı yaş gruplarında bulunan hastaların diyeteye uyum oranları

Yaş grubu		Diyete uyum oranı n (%)	Diyete uyum oranı n (%)	p değeri
		Yeterli	Yetersiz	
Yaş grubu (okul durumuna göre)	1-6 yaş (n= 24)	12 (%50.0)	12 (%50.0)	0.001
	6-12 yaş (n= 26)	8 (%30.8)	18 (%69.2)	
	>12 yaş (n= 26)	2 (%7.7)	24 (%92.3)	
Yaş grubu (ergenlik öncesi-ergen)	Ergenlik öncesi (<12 yaş) (n= 50)	20 (%40.0)	30 (%60.0)	0.002
	Ergen (>12 yaş) (n= 26)	2 (%7.7)	24 (%92.3)	

4.3.1. Hastaların Ailesel Özellikleri ve Ailesel Özelliklerin Diyeteye Uyumu İlişkisi:

Fenilketonürlü hastaların annelerinin yaşı ortalama 35.9 ± 5.8 (median: 35.5 [32-40]) yıl, babalarının ise 39.5 ± 6.0 (median: 38.5 [35-44]) yıl idi. Kontrol grubunda annelerin yaşı ortalama 35.7 ± 7.6 (median: 36 [31-41]) yıl idi. Fenilketonürlü hastaların ve sağlıklı kontrollerin ailelerinin sosyodemografik özelliklerine ait bilgiler Tablo 5'te yer almaktadır.

Tablo 5: Fenilketonüri tanılı çocukların ve sağlıklı kontrollerin ailelerinin sosyodemografik özellikleri

		FKU tanılı çocuklar n (%)	Sağlam çocuklar n (%)	p değeri
Annenin eğitim durumu	Ortaokul ve altı	59 (%77.6)	49 (%69.1)	0.387
	Lise ve üzeri	17 (%22.4)	22 (%30.9)	
Babanın eğitim durumu	Ortaokul ve altı	58 (%76.3)	48 (%67.6)	0.479
	Lise ve üzeri	18 (%23.7)	23 (%32.4)	
Annenin çalışma durumu	Anne çalışıyor	14 (%18.4)	25 (%35.2)	0.145
	Anne çalışmıyor	62 (%81.6)	46 (%64.8)	
Babanın çalışma durumu	Baba çalışıyor	69 (%90.3)	69 (%97.1)	0.168
	Baba çalışmıyor	7 (%9.2)	2 (%2.8)	
Aylık hane geliri	Asgari ücret altı	10 (%13.1)	9 (%12.6)	0.365
	Asgari ücret ve 2 katı	60 (%78.9)	50 (%84.5)	
	Asgari ücretin 2 katından fazla	6 (%7.8)	12 (%16.9)	
Evde yaşayan çocuk sayısı	2 ve daha az	50 (%65.8)	58 (%81.6)	0.132
	2'den daha fazla	26 (%34.2)	13 (%18.4)	
Evde yaşayan kişi sayısı	4 ve daha az	47 (%61.8)	51 (%71.8)	0.249
	4'ten daha fazla	29 (%38.2)	20 (%28.2)	
Anne baba birlikte mi?	Evet	71 (%93.5)	65 (%91.6)	0.452
	Hayır	5 (%6.5)	6 (%8.4)	
Anne-baba arasında akrabalık var mı?	Evet	43 (%56.5)	31 (%43.6)	0.139
	Hayır	33 (%43.5)	40 (%56.3)	

Fenilketonurili hastaların annelerinin 14'ü (%18.4) tam zamanlı olarak bir işte çalışıyordu. Çalışan annelerin 8'i (%57.1) ortaokul ve altı düzeyinde, 6'sı (%42.9) ise lise ve üzeri düzeyinde eğitim görmüş idi. Çalışmayan annelerin (62 anne, %81.6) ise 51'i (%82.3) ortaokul ve altı düzeyinde, 11'i (%17.7) lise ve üzeri düzeyinde eğitim görmüştü. Annenin çalışma durumu ile anne eğitim düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.071$). Anne eğitim düzeyi ile çocuğun diyete uyumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.212$) (Tablo 6). Çalışan annelerin çocuklarının diyete uyum oranı %50.0 (7 hasta), çalışmayan annelerin çocuklarının diyete uyum oranı ise %24.2 (15 hasta) idi. Annenin çalışma durumu ile çocuğun diyete uyumu arasında sınırda anlamlı ilişki saptandı ($p=0.059$) (Tablo 6).

Hastaların ailelerinin aylık gelirine göre dağılımları incelendiğinde 10 ailenin (%13.2) asgari ücretin altında, 60 ailenin (%78.9) asgari ücret ve asgari ücretin 2 katına kadar ve 6 ailenin (%7.9) ise asgari ücretin 2 katından fazla gelire sahip olduğu saptandı. Ailenin aylık geliri ile çocuğun diyete uyum oranı arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.577$) (Tablo 6).

Hastaların 47 tanesinin (%61.8) evde birlikte yaşadığı birey sayısı 4 ve 4'ün altında idi. Evde yaşayan kişi sayısı ile diyetle uyum arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p= 0.359) (Tablo 6).

Hastaların 5 tanesinin (%6.6) ebeveynleri boşanmış idi. Boşanmış ailelerin çocuklarının diyetle uyumu ile boşanmamış ailelerin çocuklarının diyetle uyumu arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0.587) (Tablo 6).

Hastaların 25 tanesinin (%32.8) akrabalarında da fenilketonüri tanısı olduğu belirtilmiştir. 16 hastanın (%21.1) kardeşinde de fenilketonüri tanısı mevcuttu ve bu hasta için de diyet yapılmakta idi. Kardeşinde fenilketonüri olan ve olmayan hastaların diyetle uyum oranı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0.522) (Tablo 6).

Tablo 6 : Fenilketonürlü hastaların (n= 76) aile özelliklerinin diyetle uyum üzerine etkisi

		Diyete uyum oranı n (%)	Diyete uyum oranı n (%)	p değeri
		Yeterli	Yetersiz	
Annenin eğitim durumu	Ortaokul ve altı (n= 59)	12 (%20.3)	47 (%79.7)	0.212
	Lise ve üzeri (n= 17)	6 (%35.3)	11 (%64.7)	
Annenin çalışma durumu	Anne çalışıyor (n=14)	7 (%50.0)	7 (%50.0)	0.059
	Anne çalışmıyor (n= 62)	15 (%24.2)	47 (%75.8)	
Aylık hane geliri	Asgari ücret altı (n= 10)	2 (%20.0)	8 (%80.0)	0.577
	Asgari ücret ve 2 katı (n= 60)	14 (%23.3)	46 (%76.7)	
	Asgari ücretin 2 katından fazla (n= 6)	2 (%33.3)	4 (%66.7)	
Evde yaşayan kişi sayısı	4 ve daha az (n= 47)	10 (%21.3)	37 (%78.7)	0.359
	4'ten daha fazla (n= 29)	8 (%27.6)	21 (%72.4)	
Anne baba birlikte mi?	Evet (n= 71)	16 (%22.5)	55 (%77.5)	0.587
	Hayır (n= 5)	2 (%40.0)	3 (%60.0)	
Kardeşinde FKU var mı?	Evet (n= 16)	5 (%31.3)	11 (%68.8)	0.522
	Hayır (n= 60)	17 (%28.3)	43 (%71.7)	

4.3.2. Ailenin Sosyal Yaşantısının, Hastanın Diyet Alışkanlıklarının ve Takip Parametrelerinin Diyetle Uyum ile İlişkisi:

Hastaların evlerinin hastaneye uzaklığı ortalama 128.2 ± 206.1 km (72 [34.7-127.0] km), hastaneye ulaşım süresi ise ortalama 2.0 ± 1.4 saat (1.7 [1.0-3.0] saat) idi. Hastanın evinin hastaneye uzaklığı ve hastaneye ulaşım süresi ile son bir yıl içindeki ortalama

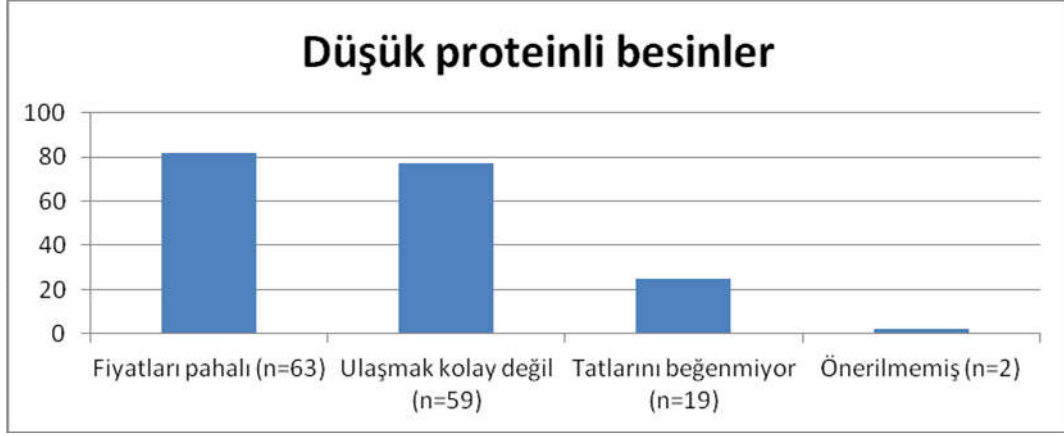
fenilalanin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla, $r = -0.165$, $p = 0.154$ ve $r = -0.121$, $p = 0.296$).

Çalışmaya dahil edilen 25 hastada (%32.9) mental gerilik mevcuttu. Hastaların 67 tanesine (%88.2) takipleri süresince Denver gelişimsel tarama testi ve/veya WISC-R (Weschler Intelligence Scale for Children -Revised) zeka ölçeği uygulandığı, 9 tanesinin ise (%11.8) zeka testine ulaşamadığı/testin yapılmadığı tespit edildi. Mental etkilenmesi olan hastalarda diyetle uyum oranı %16.0 iken, mental etkilenmesi olmayan hastaların diyetle uyum oranı %35.3 idi ($p = 0.083$).

Hastaların 26 tanesinin (%34.2) yıl içerisinde randevularını aksattığı, bunun sıklıkla araya giren hastalıklar nedeniyle olduğu saptandı. Bu 26 hastanın 10'unun (%38.4) araya giren hastalık dönemleri, 9 hastanın (%34.6) randevunun unutulması ve değerinin yüksek çıkacağına bilinmesi, 5'inin (%19.2) maddi olanaksızlıklar, 2'sinin (%7.8) ise hastaneye mesafenin uzak olması ve çocuğun ikna edilememesi nedeniyle gelmedikleri belirtildi. Randevularını aksatan hastalarda diyetle uyum gösterenler %11.5 (3 hasta) iken, randevusunu aksatmayan 50 hastanın (%65.8) 19'u (%38.0) diyetle uyum gösteriyordu ($p = 0.017$) (Tablo 8).

Hastaların aldıkları ortalama fenilalanin miktarı 27.8 ± 15.9 mg/kg/gün (ortanca: 20.0 [20.0-30.0] mg/kg/gün) ve protein miktarı ise 1.5 ± 0.44 gr/kg/gün (ortanca: 1.5 [1.0-2.0] gr/kg/gün) olarak belirlendi. Günlük protein ihtiyacının büyük çoğunluğunu karşılayan aminoasit karışımlarını tüketirken hastaların %44.7'sinin (34 hasta) lezzet ve tat problemi yaşadığı saptandı. Hastaların 30 tanesinin (%39.4) aminoasit karışımlarını üç ve daha fazla öğünde tükettikleri; bu hastaların 18 tanesinin (%60) diyetle uyumlu olduğu; aminoasit karışımı tüketimi günlük üç öğünden az olan 46 hastanın (%60.6) diyetle uyumunun ise %8.7 (4 hasta) oranında olduğu saptandı ($p = 0.001$).

Düşük proteinli tıbbi besinleri 4 hastanın (%5.2) hiç kullanmadığı, bunlardan ikisinin çok pahalı olması ve ulaşamaması nedeniyle, ikisinin ise henüz 12 aylık olup diyet şemasında önerilmemiş olması nedeniyle tüketmediği belirtildi. Ayrıca hastaların üretilen düşük proteinli tıbbi besinleri beslenme programlarına uygun olarak tüketememe nedenleri ve kullanımlarını sınırlandıran faktörler Şekil 8'de yer almaktadır.



Şekil 8: Düşük proteinli tıbbi besinlerin kullanılmama nedenleri

Hasta ailelerinin 7'si (%9.2) yurtdışından düşük proteinli tıbbi besin temin edebildiğini, bu şekilde diyet çeşitliliği sağlayabildiğini belirtti; ancak bu hastaların hiçbirinin kan fenilalanin değerleri hedeflenen normal aralıkta saptanmadı.

6-18 yaşları arasında olan ve mental retardasyonu olmayan 35 çocuğa (%46.0) dışlanmışlık hissi sorulduğunda 18 tanesinin (%51.4) restoran/alışveriş merkezi/kantin/arkadaş toplantıları gibi sosyal ortamlara girdiğinde kendisini dışlanmış ve farklı hissettiği saptandı. Hastaların 21'i okula gitmezken (%27.6), geri kalan 55 çocuk (%72.4) yaşlarıyla aynı okula, özel eğitim veya kaynaştırma okullarına devam etmekteydi. Okula giden çocukların 2 tanesinin (%3.6) okulda tükettiği yiyecek aminoasit karışımları iken, 5 tanesi (%9) hem aminoasit karışımları hem normal gıdalar, geri kalanı ise normal gıdalar tüketiyordu. Bu 35 hastanın 20 tanesi (%57.1) sosyal ortamda formül mama içmek konusunda istekli davranmıyordu ve 18 tanesi (%51.4) yiyecek kısıtlaması olması nedeniyle yaşgünü partisi gibi bir sosyal ortama gitmeyi reddediyordu. Çalışmaya katılan tüm annelerin 5 tanesi (%6.5) çocuğu sosyal bir aktiviteye katıldığında ara sıra sosyal ortama uyması için kaçaklar yapmasına izin vermesine karşın geriye kalan 71'i (%93.5) kesinlikle önceden kendi özel yiyeceklerini hazırladığını veya ortamda bulunan diyetine uygun besinleri tüketmesini sağladığını belirtti.

Hastaların ve annelerin 59 tanesi (%77.6) diyetlerinde değişik düzeylerde kaçaklar yaptıklarını ifade ettiler. Diyetle kaçak yapan hastalarda son bir yıldaki plazma fenilalanin düzeyine göre diyet uyum oranı %20.3 (12 hasta), kaçak yapmayan 17 hastada ise diyet uyum oranı %58.8 (10 hasta) idi ($p=0.005$) (Tablo 8).

Ayrıca randevusunu aksatan 26 hastanın 24'ünün (%92.3) diyetle kaçak yaptığı, randevusunu aksatmayan hastalarda bu oranın %70.0 (35 hasta) olduğu saptandı (p= 0.027) (Tablo 7).

Tablo 7: Fenilketonürlü hastaların randevusunu aksatma ve diyetle kaçak yapma ilişkisi

		Diyette kaçak		p değeri
		Evet (n= 59)	Hayır (n= 17)	
Randevu aksatma	Evet (n=26)	24 (%92.3)	2 (%7.7)	0.027
	Hayır (n=50)	35 (%70.0)	15 (%30.0)	

Annelerin 9 tanesi (%11.8) yiyeceklerin üzerinde fenilalanin içeriklerine ait bilgi bulabildiklerini, 28 tanesi (%36.8) nadiren bulduğunu, 39 tanesi (%51.3) ise bulamadığını ifade etti. Ailelerin 28 tanesi (%36.8) çocuğun beslenmesi ile uyumlu şekilde beslendiklerini, bunların 8 tanesi (%28.5) evde fenilalanin içeriği yüksek gıda bulundurmadığını belirtti.

Diyetle ilgili problemleri ailelerin 39 tanesi (%51.3) anne-baba-çocuk birlikte çözmeye çalışırken 36 tanesinde (%47.3) sadece anne ve çocuk, 1 tanesinde (%1.3) ise baba ve çocuğun çözmeye çalıştığı öğrenildi. Annelerin 42 tanesi (%55.2) çocuğun diyetle uyumu ile ilgili problemleri çözmenin zor olduğunu belirtti; bu hastaların 8 tanesinin (%19) diyetle uyumunun iyi, geri kalan 34 tanesinin (%81) ise kötü olduğu belirlendi.

Çalışmamızda fenilketonürlü hastanın öğretmeni, arkadaşları ve akrabalar diyetle uyum konusunda hastayı ve ailesini destekliorsa ve diğer FKU tanılı çocukların aileleri ile görüş alışverişi yapılabiliyorsa bu durum sosyal çevreden destek alınıyor olarak değerlendirildi. Aile tarafından öğretmen, arkadaş ve akrabaların konu ile ilgili bilgilendirilme oranı %90.7 (69 hasta), hastayı diyeti konusunda destekleme oranı %88.1 (67 hasta) olup diğer FKU tanılı çocukların aileleri ile görüş alışverişi yapılabilme oranı %75.0 (57 hasta) olarak belirlendi. Genel olarak değerlendirildiğinde sosyal çevreden destek alabildiğini ifade eden anne sayısı 52 (%68.4) idi. Ailesi sosyal destek alan hastaların diyetle uyum oranı %38.5 (20 hasta) iken, destek almadığını ifade eden 24 ailenin çocuğunun diyetle uyum oranı %8.3 (2 hasta) idi (p= 0.007).

Ailelerin 50'si (%65.8) çocuklarında fenilketonüri hastalığı olduğu için sosyal aktivitelere katılma konusunda kısıtlama yaptıklarını ifade ettiler. Sosyal aktivitelerinde kısıtlama yapan ailelerin 13'ü (%26.0) diyetle uyumlu iken, sosyal aktivitelerini kısıtlamayan 26 (%34.2) ailenin çocuklarının 9 tanesi (%34.6) diyetle uyumlu idi (p= 0.439).

Annelerin 9 tanesi (%11.8) diyetteki fenilalanin değişimleri ile ilgili soruları ve günlük fenilalanin hesabı ile ilgili soruları tam olarak yanıtladı. Diyette fenilalanin hesabı yapmayı bilen annelerin çocuklarının daha yüksek oranda diyete uyumlu olduğu saptandı (p= 0.015) (Tablo 8).

Tablo 8: Fenilketonürlü hastaların çevresel faktörler, diyete uyum ve hastalık yönetimi ile ilgili uygulamalarının diyete uyum üzerine etkisi

		Diyete uyum oranı n (%)	Diyete uyum oranı n (%)	p değeri
		Yeterli	Yetersiz	
Çevreden sosyal destek alıyor mu?	Sosyal destek alıyor (n= 52)	20 (%38.5)	32 (%61.5)	0.007
	Sosyal destek alamıyor (n= 24)	2 (%8.3)	22 (%91.7)	
Diyette kaçak yapıyor mu?	Yapıyor (n= 59)	12 (%20.3)	47 (%79.7)	0.005
	Yapmıyor (n= 17)	10 (%58.8)	7 (%41.2)	
Randevularını aksatıyor mu?	Aksatıyor (n= 26)	3 (%11.5)	23 (%88.5)	0.017
	Aksatmıyor (n= 50)	19 (%38.0)	31 (%62.8)	
Sosyal aktivitelere katılımda kısıtlama yapıyor mu?	Kısıtlama yapıyor (n= 50)	13 (%26.0)	37 (%74.0)	0.439
	Kısıtlama yapılmıyor (n= 26)	9 (%34.6)	17 (%65.4)	
Evdeki diğer bireylerin beslenmesi hastanın programıyla uyumlu mu?	Evet (n= 28)	7 (%25.0)	21 (%75.0)	0.379
	Hayır (n= 48)	15 (% 31.3)	33 (%68.8)	
Evde yüksek fenilalanin içeren gıda bulunduruluyor mu?	Evet (n= 68)	21 (%30.9)	47 (%69.1)	0.267
	Hayır (n= 8)	1 (%12.5)	7 (%87.5)	
Anne diyetle fenilalanin hesabı yapmayı biliyor mu?	Evet (n= 9)	6 (%66.7)	3 (%33.3)	0.015
	Hayır (n= 67)	16 (%23.9)	51 (%76.1)	

4.3.3. Annelerin Bakış Açısından Diyete ve Tedaviye Uyumu Etkileyen En Önemli Problemler:

Fenilketonürlü hastaların annelerine diyete uyumu en fazla etkileyen sorular yöneltildi. Anneler en fazla düşük proteinli besinlerin çok pahalı olduğunu, diyet tedavisinin hiç bitmeyecek olmasının hasta ve aileyi etkilediğini, beslenmenin çeşitlendirilmesi konusunda sıkıntılar yaşandığını, aynı zamanda hastane kontrollerinin de uyumu zorlaştırdığını belirttiler (Tablo 9).

Tablo 9: Annelerin fenilketonüri diyetine uymaları konusunda en çok problem olan parametreler hakkındaki görüşleri

	Evet n (%)
1. Düşük proteinli tıbbi besinler çok pahalı	67 (% 88.2)
2. Hastalığın tanısı ve diyetin hiç bitmeyecek olması bizi çok etkiliyor	64 (% 84.2)
3. Düşük proteinli tıbbi besin çeşitleri yeterli değil	64 (% 84.2)
4. Bıkmaması için her gün yiyecekleri çeşitlendirmek gerekiyor	64 (% 84.2)
5. Kan ölçümlerinin evde yapılamaması diyetle uyumu zorlaştırıyor	55 (% 72.4)
6. Diğer çocukların yediklerine özeniyor	50 (% 65.8)
7. Çocuğun diyetle uyumunu sağlamak çok zaman ve enerji gerektiriyor	40 (% 52.6)
8. Özel ürün ve aminoasit karışımlarına ulaşmak pek mümkün olmuyor	36 (% 47.4)
9. Sık sık hastaneye gitmek ve kan aldirmek hem zaman kaybettiriyor, hem de çocuğun canının acıyor olması tedirginlik yaratıyor	29 (% 38.2)
10. Çocuğun doyması zor oluyor	28 (% 36.8)
11. Diyeti hazırlamak gün içinde çok zaman alıyor	19 (% 25)

4.3.4. Hastanın ve Annenin Hastalık ve Diyet Hakkındaki Bilgi Düzeyi ile Diyetle Uyumun İlişkisi:

Mental retardasyonu olmayan ve 10 yaşın üzerinde olan 28 hastaya fenilketonüri hastalığı ve yaptıkları diyet hakkında sorular soruldu. Hastaların 17'si (%60.7) hastalık hakkında sorulan soruların, 18'i (%64.3) ise diyetle ilgili soruların %50'sinden fazlasına doğru yanıt verdi. Hastalık ve diyet hakkındaki bilgi soruları tüm yaş grubunda çocuğu olan annelere yöneltildi (n= 76). Annelerin 62'si (%81.6) hastalık ile ilgili soruların, 69'u (%90.8) ise diyet hakkındaki soruların %50'sinden fazlasına doğru yanıt verdi. Hasta ve annelerinin bilgi düzeylerinin diyetle uyumluluk üzerine etkisine Tablo 10'da yer verilmiştir.

Tablo 10: Hastaların (n= 28) ve annelerinin (n= 76) hastalık ve diyet ile ilgili bilgi düzeyinin diyete uyumluluk üzerine etkisi

	Diyete uyumluluk oranı n (%)	
	Bilgi düzeyi yeterli	Bilgi düzeyi yetersiz
Çocuğun FKU hakkında bilgi düzeyi (n= 28)	6 /17 (%35.3)	0 /11 (%0.0)
Çocuğun diyeti hakkındaki bilgi düzeyi (n= 28)	6 /18 (%33.3)	0 /10 (%0.0)
Çocuğun total bilgi düzeyi (n= 28)	6 /17 (%35.3)	0 /11 (%0.0)
Annenin FKU hakkındaki bilgi düzeyi (n= 76)	22 / 62 (%35.5)	0 / 14 (%0.0)
Annenin çocuğunun diyeti hakkındaki bilgi düzeyi (n= 76)	22 / 69 (%31.9)	0 / 7 (%0.0)
Annenin total bilgi düzeyi (n= 76)	22 / 60 (%36.7)	0 / 16 (%0.0)

Annenin ve çocuğun FKU hastalığı ve uygulanan diyet ile ilgili bilgileri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo 11).

Tablo 11 : Hastaların ve annelerinin FKU hastalığı ve diyet hakkındaki bilgi düzeyleri arasındaki ilişki düzeyleri

	Çocuğun FKU hakkındaki bilgi düzeyi	Çocuğun diyeti hakkındaki bilgi düzeyi	Annenin FKU hakkındaki bilgi düzeyi
Çocuğun diyeti hakkındaki bilgi düzeyi	0.830**		
Annenin FKU hakkındaki bilgi düzeyi	0.535**	0.555**	
Annenin çocuğunun diyeti hakkındaki bilgi düzeyi	0.668**	0.683**	0.748**

*Korelasyon anlamlılık değeri 0.05'in altındadır, **korelasyon anlamlılık düzeyi 0.01'in altındadır

Hastaların ve annelerinin hastalık ve diyet hakkındaki bilgi düzeyleri ile son bir yıldaki fenilalanin düzeyi arasında da anlamlı negatif korelasyon saptandı (Tablo 12).

Tablo 12 : Hastaların ve annelerinin hastalık ve diyet hakkındaki bilgi düzeyleri ile son bir yıldaki fenilalanin düzeyi arasındaki ilişki

	Çocuğun FKU hakkındaki bilgi düzeyi	Çocuğun diyeti hakkındaki bilgi düzeyi	Annenin FKU hakkındaki bilgi düzeyi	Annenin çocuğunun diyeti hakkındaki bilgi düzeyi
Son 1 yıldaki ortalama fenilalanin değeri	-0.561**	-0.641**	-0.704**	-0.735**

*Korelasyon anlamlılık değeri 0.05'in altındadır, **korelasyon anlamlılık düzeyi 0.01'in altındadır

4.3.5. Annenin Yaşam Kalitesi Parametrelerinin Diyetle Uyumunun İlişkisi:

Fenilketonürlü hastaların annelerinin ve sağlıklı çocukların annelerinin SF-36 yaşam kalitesi ölçeğindeki alt ölçeklerden aldığı skorlar kendi içinde değerlendirildiğinde birbiri ile anlamlı pozitif korelasyon gösteriyordu (Tablo 13 ve Tablo 14).

Tablo 13: Fenilketonürlü hastalarının annelerinin (n=76) SF-36 ölçeğinin alt ölçeklerine verdikleri yanıtların birbiri ile ve total skorlar ile ilişkisi

	PF	RP	RE	VT	MH	SF	BP	GH	MCS
RP	0.724**								
RE	0.530**	0.608**							
VT	0.644**	0.673**	0.623**						
MH	0.542**	0.581**	0.670**	0.870**					
SF	0.638**	0.683**	0.608**	0.663**	0.701**				
BP	0.732**	0.838**	0.523**	0.613**	0.527**	0.673**			
GH	0.742**	0.844**	0.652**	0.835**	0.791**	0.775**	0.829**		
MCS	0.445**	0.544**	0.854**	0.799**	0.908**	0.753**	0.445**	0.714**	
PCS	0.857**	0.904**	0.439**	0.634**	0.488**	0.662**	0.928**	0.853**	0.362**

*Korelasyon anlamlılık değeri 0.05'in altındadır, **korelasyon anlamlılık düzeyi 0.01'in altındadır

Tablo 14 : Sağlıklı çocukların annelerinin (n=71) SF-36 ölçeğinin alt ölçeklerine verdikleri yanıtların birbiri ile ve total skorlar ile ilişkisi

	PF	RP	RE	VT	MH	SF	BP	GH	MCS
RP	0.303*								
RE	0.245*	0.313**							
VT	0.240*	0.277*	0.429**						
MH	0.199	0.170	0.501**	0.726**					
SF	0.340**	0.105	0.673**	0.565**	0.637**				
BP	0.438**	0.385**	0.091	0.339**	0.172	0.281*			
GH	0.483**	0.339**	0.255*	0.563**	0.495**	0.406**	0.504**		
MCS	0.110	0.113	0.812**	0.707**	0.854**	0.820**	0.054	0.364**	
PCS	0.671**	0.603**	0.082	0.218	0.023	0.056	0.786**	0.633**	0.213

*Korelasyon anlamlılık değeri 0.05'in altındadır, **korelasyon anlamlılık düzeyi 0.01'in altındadır

Fenilketonürlü çocukların annelerinin SF-36 yaşam kalitesi ölçeği alt grupları olan PF, RP, RE ve SF skorları ile sağlıklı çocukların annelerinin skorları arasında anlamlı fark saptandı. Diğer skorlar ve total skorlar açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15 : Fenilketonürlü hastaların annelerinin ve sağlıklı çocukların annelerinin SF-36 yaşam kalitesi ölçeği skorları (Ortalama \pm SD)

	Fenilketonürlü hastaların anneleri (n=76)	Sağlıklı çocukların anneleri (n= 71)	<i>p</i> değeri
PF	83.6 \pm 24.6	86.6 \pm 14.6	0.049
RP	63.1 \pm 45.5	85.5 \pm 26.9	0.001
RE	54.8 \pm 48.5	73.2 \pm 36.7	0.01
VT	61.1 \pm 23.6	61.0 \pm 16.7	0.312
MH	67.4 \pm 20.2	68.4 \pm 17.0	0.752
SF	68.7 \pm 33.4	78.5 \pm 22.8	0.039
BP	65.7 \pm 35.0	69.4 \pm 22.8	0.448
GH	62.5 \pm 31.7	66.1 \pm 21.4	0.420
MCS	44.0 \pm 12.7	46.5 \pm 11.0	0.221
PCS	47.1 \pm 13.6	50.6 \pm 7.8	0.155

Fenilketonürlü hastaların son bir yıldaki ortalama fenilalanin düzeyi ile annelerin SF-36 yaşam kalitesi ölçeği skorları arasındaki ilişki araştırıldığında, son bir yıldaki fenilalanin düzeyi ile annenin PF ve PCS skorları arasında anlamlı negatif ilişki olduğu saptandı (Tablo 16).

Tablo 16 : Fenilketonürlü hastaların son bir yıldaki ortalama fenilalanin düzeyi ile annelerin SF-36 yaşam kalitesi ölçeği skorları arasındaki ilişki

	PF	RP	RE	VT	MH	SF	BP	GH	MCS	PCS
Son 1 yıldaki ort. fenilalanin değeri	-0.328**	-0.140	-0.153	-0.174	-0.134	-0.201	-0.208	-0.182	-0.121	-0.229*

*Korelasyon anlamlılık değeri 0.05'in altındadır, **korelasyon anlamlılık düzeyi 0.01'in altındadır

Çalışmaya katılan 76 anne içerisinde fenilketonüri hastalığı ve diyeti nedeniyle sosyal hayatlarının kısıtlandığını ifade eden 50 anne (%65.7), sosyal hayatlarında herhangi bir sınırlama tariflemeyen 26 (%34.3) anne ile karşılaştırıldığında yaşam kalitesi ölçeğindeki tüm parametrelerde anlamlı farklılık olduğu, fenilketonüri hastalığı ile yaşamının ailenin sosyal aktivitelerini kısıtlandığını ifade eden annelerin yaşam kalite skorunun daha düşük olduğu saptandı (Tablo 17).

Tablo 17 : Sosyal aktivitelerinde kısıtlılık olan ve olmayan fenilketonürlü çocuk sahibi annelerin SF-36 yaşam kalitesi ölçeği skorları (Ortalama \pm SD)

	Sosyal aktivitede kısıtlılık		<i>p</i> değeri
	Evet (n= 50)	Hayır (n= 26)	
PF	79.1 \pm 27.0	92.3 \pm 16.4	0.01
RP	55.0 \pm 47.3	78.8 \pm 37.8	0.02
RE	44.6 \pm 48.3	74.3 \pm 43.5	0.01
VT	54.5 \pm 23.6	73.8 \pm 18.0	0.001
MH	60.1 \pm 19.5	81.5 \pm 13.2	0.001
SF	59.4 \pm 34.3	86.5 \pm 23.1	0.001
BP	58.5 \pm 36.2	79.6 \pm 28.3	0.007
GH	54.7 \pm 32.9	77.3 \pm 23.3	0.001
MCS	39.9 \pm 12.5	51.7 \pm 9.1	0.001
PCS	45.7 \pm 14.6	52.1 \pm 10.2	0.03

Türkiye’de yapılmış olan ve 1271 sağlıklı erişkini içeren bir çalışmada (Demiral ve ark.¹⁶¹) kadınlarda (n = 670) PCS skoru ortalama 46.6 \pm 9.9 ve MCS skoru ortalama 47.3 \pm 9.8 bulunduğundan, hasta grubundaki annelerin PCS ve MCS değerleri bu ortalamalar temel alınarak PCS ve MCS skoru düşük olanlar ve normal olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ayrıca alt ölçekler de PF 80.6 \pm 21.7, RP 82.9 \pm 28.6, BP 81.0 \pm 20.2, GH 69.1 \pm 16.9, VT 63.4 \pm 13.7, SF 90.1 \pm 12.9, RE 89.0 \pm 22.5, MH 70.1 \pm 11.4 değerlerine göre incelendi (Tablo 18) (161).

Tablo 18 : Fenilketonürlü hastaların annelerinin SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinde alt ölçekler ve total ölçeklerde skoru düşük olanlar ve olmayanların diyetle uyum oranları arasındaki ilişki

		Diyete uyum oranı n (%)	Diyete uyum oranı n (%)	p değeri
		Yeterli	Yetersiz	
PF	Skor düşük (n= 23)	3 (%13.0)	20 (%87.0)	0.037
	Skor yüksek (n= 53)	19 (%35.8)	34 (%64.2)	
RP	Skor düşük (n= 33)	8 (%24.2)	25 (%75.8)	0.297
	Skor yüksek (n= 43)	14 (%32.6)	29 (%67.4)	
RE	Skor düşük (n= 36)	10 (%27.8)	26 (%72.2)	0.517
	Skor yüksek (n= 40)	12 (%30.0)	28 (%70.0)	
VT	Skor düşük (n= 34)	11 (%32.4)	23 (%67.6)	0.368
	Skor yüksek (n= 42)	11 (%26.2)	31 (%73.8)	
MH	Skor düşük (n= 38)	12 (%31.6)	26 (%68.4)	0.4
	Skor yüksek (n= 48)	10 (%26.3)	28 (%73.7)	
SF	Skor düşük (n= 46)	12 (%26.1)	34 (%73.9)	0.334
	Skor yüksek (n= 30)	10 (%33.3)	20 (%66.7)	
BP	Skor düşük (n= 39)	11 (%28.2)	28 (%71.8)	0.542
	Skor yüksek (n= 37)	11 (%29.7)	26 (%70.3)	
GH	Skor düşük (n= 36)	11 (%30.6)	25 (%69.4)	0.483
	Skor yüksek (n= 40)	11 (%27.5)	29 (%72.5)	
MCS	Skor düşük (n= 40)	12 (%30.0)	28 (%70.0)	0.517
	Skor yüksek (n= 36)	10 (%27.8)	26 (%72.2)	
PCS	Skor düşük (n= 30)	7 (%23.3)	23 (%76.7)	0.272
	Skor yüksek (n= 46)	15 (%32.6)	31 (%67.4)	

4.4. Fenilketonürlü Hastaların Annelerinin Bilgi Düzeylerini Arttırmak İçin Sundukları Öneriler:

Çalışmaya katılan fenilketonürlü çocukların annelerin bilgi düzeylerini arttırmak için sundukları beklenti ve çözüm önerileri, takipli oldukları bölüm ve diyetisyen ile ilgili görüşleri Tablo 19’da özetlenmiştir.

Tablo 19 : Annelerin bilgi düzeylerini arttırmaya yönelik çözüm önerileri

	Evet n (%)
Bireysel hasta görüşmeleri planlanması	73 (%96.1)
Yeni yiyecek tarifleri ile diyetin çeşitlendirilmesi	66 (%86.8)
İnternet sitesi ve forumların güncellenmesi	60 (%78.9)
Sosyal medya aracılığıyla oluşturulan gruplarda paylaşımların artırılması	58 (%76.3)
Video yayınları	53 (%69.7)
Eğitim toplantıları	48 (%63.2)
Kitapçıkların güncellenmesi, bastırılıp dağıtılması	47 (%61.8)
Kamplar/piknik günleri	29 (%38.1)

Fenilketonürlü hastaların annelerinden, hastalarının takip ve tedavisini yürüten Çocuk Metabolizma hekimleri ve diyet tedavilerini düzenleyen ve anlatan diyetisyenler hakkındaki görüşlerini de değerlendirmeleri istendi. Annelerin hekim ve diyetisyenlerden büyük oranda memnun oldukları saptandı (Tablo 20).

Tablo 20 : Annelerin takipli oldukları bölüm ve diyetisyen ile ilgili görüşleri (1: hiç memnun değilim, 5: çok memnunum)

		Kişi sayısı (n) ve yüzde (%)
Çocuk Metabolizma Bilim Dalı hekimleri	3 puan ve altı	2 (%2.6)
	3 puan üzeri	74 (%97.4)
Diyetisyen	3 puan ve altı	4 (%5.2)
	3 puan üzeri	72 (%94.8)

Bu bulgular ışığında yapılan lojistik regresyon analizi sonuçlarında hastanın aminoasit karışımlarını gün içinde tüketme sıklığı (OR: 15.24, %95GA 3.02-76.95, p= 0.001), çocuğun yaşı (OR: 10.22, %95GA 1.93-54.15, p= 0.006) ve annenin çevreden sosyal destek alıp almaması (OR: 7.76, %95GA 1.49-40.31, p= 0.015) diyete uyumu etkileyen faktörler olarak saptandı (Tablo 21).

Tablo 21 : Fenilketonürlü hastalarda diyetle uyum üzerine etkili olabilecek risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

Değişken	OR	%95 GA	p değeri
Aminoasit karışımının tüketim sıklığı (≥ 3 kez/gün- < 3kez/gün)	15.24	3.02-76.95	0.001
Yaş (ergen-ergenlik öncesi)	10.22	1.93-54.15	0.006
Sosyal destek (almıyor-alıyor)	7.76	1.49-40.31	0.015
Annenin diyetle fenilalanin hesabını bilme (bilmiyor-biliyor)	6.14	0.80-46.92	0.080
Annenin PF (fiziksel fonksiyonellik) skoru (80.6'dan düşük-80.6'dan yüksek)	2.12	0.44-10.05	0.344
Randevularını aksatma (aksatıyor-aksatmıyor)	2.04	0.43-9.49	0.363

OR: Odds ratio, GA: güven aralığı

5. TARTIŞMA

Fenilketonüri ülkemizde görülme oranı en yüksek olan kalıtsal metabolik hastalıktır (3,162). Yükselen kan fenilalanin değerlerinin ciddi sonuçları göz önünde bulundurulduğunda fenilketonüri tanılı çocuk ve ailelerinin hastalık yönetimi sırasında karşılaştıkları engellerin belirlenmesi ve uyumun artırılması için yöntemler geliştirilmesi kritik öneme sahiptir. Bu araştırma, diyet tedavisi alan fenilketonüri hastaların kan fenilalanin değerleri dikkate alınarak diyete uyumu etkileyen faktörleri ortaya koymak, ailelerin bilgi düzeyini ve diyete uyumunu arttıracak, bilişsel gelişime katkı sağlayacak çözüm önerileri oluşturmak amacıyla planlanmıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile nöropsikolojik hasarların önüne geçebilmek için iyi metabolik kontrolün önemli olduğunun vurgulanması, diyet önerilerinin daha net ve hedeflenen kan fenilalanin konsantrasyonlarının daha düşük sınırlarda tutulmasına neden olmuştur (86-89). Bütün bu çalışmalar göz önüne alındığında, hastaların fenilalanin düzeyleri için sağlıklı bireylere en yakın değerlerin hedeflenmesi gerektiği sonucu ortaya çıkmıştır. Yapılan birçok çalışmada özellikle adolesan yaş grubunda bu sınır değerlerin daha yüksek tutulduğu görülmüş olmakla birlikte çalışmamızda metabolik kontrolün sağlanması için hedef kan fenilalanin düzeyi tüm yaş grupları için 120–360 µmol/L (2-6 mg/dL) olarak belirlenmiştir (1,90).

5.1. Diyete Uyum ile Yaş Arasındaki İlişki:

Çalışmamızda 12 yaşın altındaki 50 hastanın 20'sinin (%40) diyete uyum oranı yeterli iken, 12 yaşın üzerindeki 26 hastanın sadece 2 tanesinin (%7.7) diyete uyumunun yeterli olduğu görüldü ve iki grup arasında diyete uyum açısından anlamlı fark saptandı ($p= 0.002$). Fenilketonüride erken dönemden itibaren tedavi başlanan ve fenilalanin kontrolü sağlanan hastaların normal gelişim gösterdiği, genellikle IQ düzeylerinin sağlıklı çocuklarıkiyle benzer olduğu bilinmektedir (14). Ancak rastlantısal farklı dönemlerdeki yüksek fenilalanin düzeyleri ile yakın ilişkili olduğu düşünülen geç dönem yönetimsel problemler ve duyu durum bozukluklarının engellenmesi için yaşam boyu fenilalanin seviyelerindeki değişkenliğin önüne geçilmesi önerilmektedir (89,128,129,132,133). Besin alımının ebeveynin kontrolünde olduğu infant ve okul öncesi çocukluk döneminde tedaviye uyum genellikle daha kolay olmaktadır (81). Diyetin toplumun normal yeme alışkanlıklarından farklılık göstermesi nedeniyle özellikle okul döneminden başlayarak adolesan dönemde tedavi önerilerinin dışına çıkılmaktadır. Ömür boyu diyete uyum gerektiren kronik bir hastalık olan

fenilketonüride diğer kronik hastalıklarla benzer şekilde özellikle adölesan döneme geçişte bireylerin diyet uyumları bozulabilmektedir (16,163-165).

Walter ve ark. tarafından 1994-2000 yılları arasında İngiltere ve Avustralya'da dört bölgesel klinikte 0-19 yaşları arasındaki 330 fenilketonüri hastasının değerlendirildiği bir çalışmada; 10 yaşından küçük hastaların %30'unun, 10-14 yaşları arasındakilerin %50'sinin, buna karşılık 15 yaş ve üzerindeki bireylerin ise %79'unun yaşa göre istenen fenilalanin düzeyinin üzerinde değerlerinin olduğu ortaya konulmuştur. Benzer şekilde kan kontrollerinin sıklığı açısından uyum yaşa göre önerilen sayılar göz önünde bulundurulduğunda 10 yaşından küçük hastalarda %80'in üzerinde, 15 yaş ve sonrası içinse %50'den az bulunmuş ve fenilketonüride diyet uyumun daha büyük çocuklarda zor hale geldiği görülmüştür (83).

Ozel ve ark.'nın fenilketonüri tanısıyla takipli 1-15 yaş arasındaki 144 çocuğu ve annelerini değerlendirdikleri bir çalışmada hastaların %60.4'ünün ortalama kan fenilalanin değerleri önerilen aralığın (120-360 $\mu\text{mol/L}$) üzerinde olup okul öncesi dönemdeki çocukların (1-5 yaş) son 3 yıllık ortalama kan fenilalanin konsantrasyonları 387 $\mu\text{mol/L}$ (25.2-1486.8 $\mu\text{mol/L}$ arasında) ve okul çağı çocuklarında (6-15 yaş) 540 $\mu\text{mol/L}$ (110.4-1042.8 $\mu\text{mol/L}$ arasında) olarak saptanmış, okul çağındaki çocuklarda uyumun daha kötü olduğu görülmüştür (166). Crone ve ark.'nın 170 fenilketonüri tanılı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada kan fenilalanin konsantrasyonlarının 13 yaşına kadar kontrol altında tutulduğunu (400 $\mu\text{mol/L}$), fakat 13 yaşından sonra artmaya başladığını vurgulamışlardır (141).

ABD'de Colorado Üniversitesinde 21 yaşından küçük 76 fenilketonüri hastasının değerlendirildiği bir çalışmada adölesan ve genç erişkinlerde yaş ve fenilalanin değerleri arasında güçlü pozitif korelasyon bulunurken, yaş ve fenilalanin takip sıklığı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (167). Ahring ve ark. 10 Avrupa ülkesinin katılımıyla yapılan bir anket çalışmasında 1921 hasta değerlendirildiğinde 11-16 yaşları arasındaki hastaların %89'unun, 16 yaşının üzerindeki hastaların ise %65'inin kan fenilalanin düzeylerinin hedef değerler arasında olduğunu ortaya koymuştur (90). Ancak bu çalışmada belirlenen hedef değerler her bir merkezin lokal veya ulusal hedef değerleri olup değişkenlik göstermektedir.

Kural ve kısıtlamaların kabullenilmek istenmediği, ebeveynler veya başka bir otorite tarafından istenen rejimlere en çok tepki duyulduğu adölesan dönemde hastaların diyet uyumunun sürdürülmesi zor olmaktadır. Bunun sonucu olarak özellikle adölesan dönemde yüksek kan fenilalanin değerleri ile karşılaşmakta ve diyetin dışına çıkıldıktan sonra tekrar uygun diyet geri dönebilmek zor olmaktadır (83,141,165). Hastalığı kabullenip önemsemek tedaviye uyumun olmazsa olmaz koşullarındandır. Bu noktada üre siklus defektleri, akçağağaç şurubu hastalığı astım gibi kronik hastalıklarda semptomların kısa dönemde ortaya çıkması

kişinin otokontrolü ve kendi bakımını üstlenmesi konusunda uyarıcı olmaktadır (168,169). Ancak akut dekompanzasyonun olmadığı fenilketonüri, homosistinüri, tip 1 ve 2 tirozinemi gibi hastalıklarda tedaviye uyumsuzluk söz konusu olduğunda gelecekte sağlığı tehdit edebilen sonuçlar ortaya çıkmakla birlikte kısa dönemde çok belirgin bir semptom görülmemesi yanıltıcı olmakta ve kimi zaman hem hasta hem de ebeveynlerin diyetle uyumunu sekteye uğratabilmektedir. Adolesan dönem boyunca temel problem; önerilen aksine diyetin hafifletilmesi, kısa dönemde bir zararının görülmemesi ve yiyeceklerden alınan zevkin birey için daha önemli hale gelmesi nedeniyle bu şekilde devam edilmesidir.

Çölyak, diyabet, konjenital metabolik hastalık gibi kronik hastalığı olan adolesanlar önerilen diyetle uyabilmek için henüz kendilerini yeni yönetmeye başladıkları aşamada aynı zamanda kendi kendini monitorize etmek ve denetlemek durumunda kalmaktadır (170). Bir yandan demografik, sosyoekonomik, psikolojik, eğitim, aile ilişkileri ve kuralları gibi uyumu etkileyen birçok değişken olmakla birlikte adolesan dönemdeki motivasyon eksikliği, yasak yiyeceklerin cazip gelmesi, arkadaş ortamı, sosyal konular ve “normal” olma isteği, akran baskısı bu dönemde diyetle uyumu zorlaştırabilmektedir (19,171-173). İlerleyen yaşlarda özellikle okul çağı ve adolesan dönemde çevresindeki insanlara durumunu açıklamak, arkadaşlık kurabilmek, aile içerisinde fenilketonüri ile ilgili tartışabilmek zor hale gelmektedir. Bu dönemde fenilalanin içermeyen protein desteklerinin tüketilirken utanılması, sosyal ortamlarda tüketilmek istenmemesi, diyet kısıtlılığı nedeniyle özgürce ve önceden planlanmadan hareket edilememesi, dışarıda rahatça besin tüketilememesi, seyahat durumu veya sosyal ortamlarda besin temini konusunda güçlük yaşanması diyetle ilgili kısıtlayıcı aşamalarıdır.

Ayrıca fenilalanin düzeyleri yükseldiğinde hastaların özbakım ve kendini yönetme konusunda zorluk yaşadıkları, bu durumun duygu durum ve kognitif fonksiyonlarında geçici etkiler bıraktığı ve bu durumda çocuklarının içgörülerini ve denetimlerini kayb ettikleri yönünde aileler endişelerini bildirmişlerdir (174-176). Kronik hastalık ile yaşamının stresi, kısıtlayıcı diyetin yarattığı sıkıntı gibi psikososyal faktörlerin yanısıra artan fenilalanin düzeylerinin biyolojik etkisi nedeniyle nöropsikolojik bazı problemlerle karşılaşıldığı düşünülmektedir (177). Miyelin anormallikleri, kan-beyin bariyerinde tirozin, triptofan gibi aminoasitlerin transportunun engellenmesi ve nörotransmitter yapımındaki azalma bu semptomlara zemin hazırlamaktadır (7,131,178). Yüksek fenilalanin düzeyleri agresiflik, kurallara karşı gelme gibi problemlere; depresyon, anksiyete, dikkat eksikliği gibi psikiyatrik semptomlara yol açarak fenilketonüri bireylerin diyetle uyumunu daha çok engellemekte ve semptomların kötüleşmesine neden olmaktadır. Birçok çalışmada diyeti bırakmanın zeka

katsayısında düşüş, nöropsikolojik ve davranışsal sorunlarda artış ile sonuçlandığı gösterilmiştir (174,179).

5.2. Evin Hastaneye Uzaklığı ile Diyete Uyum Arasındaki İlişki:

Çalışmamızda hastaların evlerinin hastaneye uzaklığı ortalama 128.2 ± 206.1 km (72 [34.7-127.0] km), hastaneye ulaşım süresi ise ortalama 2.0 ± 1.4 saat (1.7 [1.0-3.0] saat) idi. Hastanın evinin hastaneye uzaklığı ve hastaneye ulaşım süresi ile son bir yıl içindeki ortalama fenilalanin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla, $r = -0.165$, $p = 0.154$ ve $r = -0.121$, $p = 0.296$).

Vieira ve ark. tarafından Güney Brezilya'da 56 hastanın tedaviye uyumu ile ilgili yapılan bir araştırmada ise hastaların yaşadıkları yerin metabolizma polikliniğine uzaklığı ortalama 329.57 ± 95.45 km olup ortalama fenilalanin konsantrasyonları ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durumun fenilketonüri hastaları için yerel yönetimlerin, belediyelerin kliniklere ücretsiz ulaşım hizmeti sağlaması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (22). Bu sonuç Colorado Üniversitesinde 76 hasta ile yapılan bir başka çalışmanın bulguları ile uyumludur (167). Freehauf ve ark.nın yaptığı ABD'de 21 yaşından küçük 76 fenilketonüri hastasının değerlendirildiği bu çalışmada adolesan ve genç erişkinlerde yaş ve fenilalanin değerleri arasında güçlü pozitif korelasyon bulunurken yaş ve fenilalanin takip sıklığı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca fenilalanin düzeyleri ve kliniğe uzaklık arasında önemli bir ilişki olmadığı gösterilmiş, ancak daha uzak mesafelerde (>100 mil) yaşayan hastaların klinik rehberlere göre önerilen fenilalanin tetkik sıklığının azaldığı tespit edilmiştir (167). Çalışmamızda elde edilen veriler literatür bilgileriyle uyumludur.

5.3. Ebeveynlerin Eğitim Durumu ile Diyete Uyum Arasındaki İlişki:

Çalışmamızda anne eğitim düzeyi ile çocuğun diyete uyumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p = 0.212$). Bu durum günümüzde ulaşılabilir yaygın eğitim araçları, sosyal destek ve kontroller sırasında etkili bilgilendirme ile annelerin hastalık ve diyet bilgileri arttırılarak yetkin hale gelebilmeleri ile açıklanabilir. Çalışan annelerin çocuklarının diyete uyum oranı %50, çalışmayan annelerin çocuklarının diyete uyum oranı ise %24.2 olup annenin çalışma durumu ile çocuğun diyete uyumu arasında sınırda anlamlı ilişki saptandı ($p = 0.059$). Görüşmeler sırasında çalışmayan annelerin büyük çoğunluğunun çocuğu fenilketonüri tanısı aldıktan sonra diyeti ile ilgilenebilmek için işten ayrıldığı, bir kısmının ise çalışırken

diyet kontrolünü sağlayamadığı için iş hayatını sonlandırdığı öğrenilmiştir; dolayısı ile çalışan anneler genel olarak hastalık yönetimi ile baş edebilen, kontrolü sağlayabilen kişiler olabilir.

Ebeveynlerin eğitim durumunun diyetle uyumu ve klinik sonuçları doğrudan etkileyen faktörler olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen (17,21,180) literatürde annenin eğitim düzeyi ve diyetle uyum arasında anlamlı bir ilişki saptamayan çalışmalar da yer almaktadır (181). Olsson ve ark.'nın yaptıkları çalışmayla benzer şekilde Alaei ve ark. da ebeveynlerin eğitim düzeyi ile kan fenilalanin düzeyleri arasında ilişki saptamamış ve bu durumu diyetisyen ve beslenme uzmanlarının ailelerin eğitim seviyesinden bağımsız olarak ebeveynleri bu konuda yetiştirmeleri ve eğitmeleri ile ilişkilendirmişler, eğitim seviyesi ile karşılaştırıldığında özellikle diyet bilgisinin yeterli olmasının daha önemli olduğunu vurgulamışlardır (20,21). Vieira ve ark. tarafından Güney Brezilya'da 56 hastanın (ortanca:12 yaş ve 31 çocuk 0-13 yaşları arasında, 13'ü 13-18 yaşları arasında, 12'si 18 yaşından büyük) tedaviye uyumu ile ilgili yapılan bir araştırmada (son bir yıllık hedef fenilalanin konsantrasyonu ortanca değeri <13 yaş için ≤ 360 $\mu\text{mol/L}$, ≥ 13 yaş için ≤ 900 $\mu\text{mol/L}$) 18 hastanın (%32.1) tedaviye uyum gösterdiği; mental retardasyon, aile ile yaşamak ve annenin eğitim düzeyinin tedaviye uyum ile ilişkili bulunduğu, her iki ebeveynle birlikte yaşamının tedaviye uyum açısından koruyucu bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır. Tanı yaşının ortanca değeri 3 ay olup en sık klinik başvuru sebebinin mental retardasyon olduğu, sadece 4 hastanın (%22.2) yenidoğan taraması ile tanı aldığı belirtilmiştir. Bu çalışma hastaların geç tanı alması, ailelerin sosyodemografik özellikleri, uyumu değerlendirme ölçütü (≥ 13 yaş için belirlenen kan fenilalanin değeri) bakımından çalışmamızdan farklılık göstermektedir (22).

5.4. Fenilketonürlü Kardeş Varlığının Diyetle Etkisi:

Fenilketonürlü akraba evliliklerinin sık yapıldığı toplumumuzda aynı ailede birden fazla kardeşte görülebilmektedir. Çalışmamızda 16 hastanın (%21.1) kardeşinde de fenilketonürlü tanısı mevcuttu ve bu hasta için de diyet yapılmakta idi. Kardeşinde fenilketonürlü olan ve olmayan hastaların diyetle uyum oranı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu ailelerde çocukların beslenme programının benzer olup annenin deneyimli olması, hastalıkla yaşamaya adapte oldukları, hatta ebeveynlerin de benzer şekilde beslenmeye başlaması nedeniyle diyetle uyumun kolaylaştığı; ancak ailelerin özellikle düşük protein içerikli gıdaları temin ederken zorluk yaşadıkları öğrenilmiştir. Alaei ve ark. ailede fenilketonürlü kardeş sayısının artması ile ortalama kan fenilalanin konsantrasyonlarının da arttığını, bunun özel yiyeceklerin ücretsiz olmaması nedeniyle aile üzerinde finansal yükün ağırlaşmasına neden olarak diyetle uyumun zorlaşmasına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (21). Vieira ve ark.

tarafından yapılan çalışmada ise ailesinde fenilketonürlü yakını olmanın tedaviye uyum açısından farklılık yaratmadığı belirtilmiştir (22).

5.5. Hastaların Fenilalanininden Kısıtlı Diyet Uygulamaları ile Diyete Uyumun İlişkisi:

Çalışmamızda günlük protein ihtiyacının büyük çoğunluğunu karşılayan aminoasit karışımlarını tüketirken hastaların %44.7'sinin lezzet ve tat problemi yaşadığı saptandı. Ayrıca literatürle uyumlu olarak diyetin kısıtlılıkları arasında düşük proteinli besin fiyatlarının yüksek olması, ulaşılabilirliğinin sınırlı olması, ürün çeşitliliğinin az olması, düşük proteinli tıbbi besin ve aminoasit karışımlarının tadı ve kokusunun beğenilmemesinin yer aldığı gösterildi (13,16).

Hastalarımızın %39.4'ünün aminoasit karışımlarını üç ve daha fazla öğünde tükettikleri; bu hastaların %60'ının diyete uyumlu olduğu; aminoasit karışımı tüketimi günlük üç öğünden az olan 46 hastanın diyete uyumunun ise %8.7 oranında olduğu saptandı (p= 0.001). Olsson ve ark'nın 8-19 yaşları arasındaki 41 fenilketonürlü hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada aminoasit karışımlarını en az üç öğünde içenlerin metabolik kontrolünün daha iyi olduğu belirtilmiştir (20). Crone ve ark. da benzer şekilde en az üç öğünde tüketen hastaların ortalama kan fenilalanin konsantrasyonlarının daha düşük olduğunu saptayarak bu şekilde diyetin daha sıkı kontrol edildiği düşünülmüş, ebeveynlerin çocuklarına bölünmüş dozlarda aminoasit tüketimi konusunda istikrarlı bir şekilde yol göstermeleri gerektiği belirtilmiştir (141). Fenilalanininden kısıtlı beslenme şemasında günlük protein ihtiyacının karşılanmasında aminoasit karışımlarının büyük önemi olup yapılan çalışmalarda diyet yönetiminin temellerinin anlaşılması, diyetin kısıtlılığı, tat ve kokusunun hastaların hoşuna gitmemesi, yaşam şeklini sınırlandıran sosyal etkileri nedeniyle diyete uyumu etkilenebildiği belirtilmiştir (78,182-185). Fenilketonürlü için özel yiyecekler genellikle lezzet açısından yeterli bulunmamakla birlikte son yıllarda çeşit, tad, sunum şekli, kolay tüketilebilirlik, besin öğeleri ve içerik açısından yenilenmekte, uyumu arttırmak için geliştirilmeye devam edilmektedir (41,186). Schulz ve arkadaşları 12-29 yaşları arasındaki 99 hastayı değerlendirmiş; %20'sinin (19/93) düşük protein içerikli diyete devam etmelerine rağmen özel aminoasit karışımlarını içmediğini ortaya koymuş ve bu hastaların fenilalanin düzeylerinin daha yüksek olup aynı zamanda tiamin, riboflavin, folat, kalsiyum ve demir eksikliği olduğunu tespit etmiştir (187).

Yapılan çalışmalarda, önerilerin aksine bazı hastaların protein kaynaklarını günde bir veya iki öğünde tükettikleri gösterilmiştir (95,96,188). Formüllerini okulda tüketmek, hem farklı görünümü, kendine özgü koku ve tadı nedeniyle çocuklar ve özellikle adolesanlar

açısından problem olarak görülmektedir. Okulda aminoasit formulları tüketmeyi reddeden hastalar yaklaşık sekiz saatin sonunda protein katabolizma dönemine girerler ve kandaki fenilalanin düzeyi yükselmeye başlar. Bu açlık dönemi sonunda yasak yiyecekleri çokça tüketmeye eğilimli olurlar ve bu sebeple plazma fenilalanin konsantrasyonu yükselir. Ayrıca bu durum hızlı plazma fenilalanin düzeyi değişimi, katabolizma artışı, üriner azot kaybı, insülin düzeyinde hızlı yükselme ve hipoglisemi ile sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle aminoasit karışımlarının en az üç doza bölünerek verilmesi önerilmektedir (96,188).

Çalışmamızda hastaların ve annelerin 59 tanesi (%77.6) diyetle değişik düzeylerde kaçaklar yaptıklarını ifade etmiş olup diyetle kaçak yapan hastalarda son bir yıldaki ortalama plazma fenilalanin düzeyine göre diyetle uyum oranı %20.3, kaçak yapmayan 17 hastada ise diyetle uyum oranı %58.8 olup istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.005$). Randevusunu aksatan 26 hastanın 24'ünün (%92.3) diyetle kaçak yaptığı, randevusunu aksatmayan hastalarda bu oranın %70.0 (35 hasta) olduğu saptandı ($p= 0.027$). Bulgularla uyumlu olarak randevusunu aksatan hastaların bir kısmının değerin yüksek çıkacağı tahmin edilmesi nedeniyle gelmedikleri bilinmektedir. Hastaların randevularını aksatmalarının diyetle uyum üzerine etkisi ilk kez bu çalışmada gösterilmiş bir bulgudur.

5.6. Fenilalaninden Kısıtlı Diyetin Çocukların Sosyal Yaşamı Üzerine Etkisi:

Çalışmamızda okula giden hastaların %57.1'inin sosyal ortamda formula mama içmek konusunda istekli davranmadığı; %51.4'ünün ise yiyecek kısıtlaması olması nedeniyle yaşgünü partisi gibi bir sosyal ortama gitmeyi reddettiği saptandı. Çalışmaya katılan annelerin 5 tanesi (%6.5) çocuğu sosyal bir aktiviteye katıldığında ara sıra sosyal ortama uyması için kaçaklar yapmasına izin vermesine karşın, geriye kalan 71'i (%93.5) kesinlikle önceden kendi özel yiyeceklerini hazırladığını veya ortamda bulunan diyetine uygun besinleri tüketmesini sağladığını belirtti.

Kendini farklı algılama ve bunun sosyal olarak kabullenilme ve damgalanma üzerine etkisi sağlık alanında yapılan çalışmalarda giderek ilgi çekmektedir (189-191). Ciommo ve arkadaşları tarafından 8-23 yaşları arasındaki fenilketonüri olgular değerlendirildiğinde büyük çoğunluğunun kendisini "farklı" hissetmesi şeklinde tariflenen durumun altında yatan duyguların utanma, öfke, kıskançlık, akranlarının tepkileriyle ilgili endişe olabildiği düşünülmüştür (172).

Kemper ve ark. tarafından 12-52 yaşları arasında (ortalama yaş: 22, %42'si 18 yaşından küçük) fenilketonüri, metilmalonik asidemi, akçaağaç şurubu hastalığı tanılı (15'i fenilketonüri tanılı) 2008 yılında eğitim kampına katılan 19 kadın hastanın değerlendirildiği

bir çalışmada hastaların çoğunluğu özellikle ilkokul ve ortaokul döneminden itibaren kendisini farklı hissetmesinin en önemli zorluk olduğunu belirtmiştir. Aile ve arkadaşların diyetin sürdürülebilmesinde önemli rolü oynadıkları, ilgili bir diyetisyenin tedaviye destek konusunda önem taşıdığı, ayrıca medikal yiyecekler ile ilgili sağlık sigortası ve geri ödeme problemlerinin kaygı yarattığı, hastaların büyük çoğunluğunun pediatri kliniklerinden erişkin bölüme geçerken endişe duyduğu ifade edilmiştir (192).

Landolt ve ark. ise erken dönemden beri devamlı tedavi alan fenilketonüri tanılı çocuk ve adolesanların yaşam kalitesini araştırmış, çocukların sağlıklı kontrol grubu gibi psikolojik açıdan iyi durumda olduklarını, fakat daha az pozitif duygu gösterdiklerini, ebeveynlerin ise çocuklarının daha az mutlu, daha az eğlenceli, daha az özgüveni olan bireyler olduklarını düşündüklerini tespit etmiştir (193).

Fenilketonüri tanılı 95 hasta (yaş ortalaması: 21.6 ± 10.2 yıl) ve 95 sağlıklı kontrol (yaş ortalaması 19.6 ± 8.7 yıl) ile erken tanı alan hastalarda sosyal kognitif işlevsellik ve sosyal yeteneklerin değerlendirilmesi amacıyla Hollanda'da yapılan çok merkezli PKU-COBESO (Phenylketonuria COgnition, BEhavior, SOcial functioning study) çalışmasında fenilketonüri hastalarının sosyal-kognitif işlevselliğinin ve sosyal yeteneklerin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha kötü olduğu belirtilmiştir. Sosyal-kognitif işlevsellik kalitesi en son fenilalanin düzeyleri ve adolesanlar için 8-12 yaş arasındaki düzeyleri ile negatif ilişkili, erişkin hastalarda ise sosyal yeteneklerin kalitesi yaşam boyu fenilalanin düzeyleri -özellikle 0-7 yaş, 8-12 yaş arası- ile negatif ilişkili bulunmuştur. Sosyal kognitif işlevsellik ve sosyal yetenekler ile ilgili problemler daha çok adolesan ve erişkin yaş grubunda karşımıza çıkarken, çocukluk çağı boyunca ve erken adolesan dönem içerisindeki yüksek fenilalanin düzeylerinin şu anki veya son dönemde saptanan fenilalanin değerlerine göre bu sonuçlar üzerinde daha etkin rol oynadığı vurgulanmıştır (194).

5.7. Annenin Sosyal Destek Almasının Çocuğun Diyete Uyumu Üzerine Etkisi:

Çalışmamızda annesi hastalık ve diyet konusunda çevresinden sosyal destek alığını ifade eden hastaların diyete uyum oranı %38.5 olarak anlamlı derecede yüksek iken, destek almadığını ifade eden 24 ailenin çocuğunun diyete uyum oranı %8.3 bulundu ($p= 0.007$). Henüz otonomi kazanma evresindeki bireylere diyetine yönelik geribildirimler, sosyal destek, tedavi önerileri konusunda pozitif tutum, etkili yönlendirmeler uyumu arttıran faktörlerdir. Crone ve ark.'nın yaptıkları çalışmada çocuğun diyetin dışına çıkması durumunda yakın çevresinden destek alamadığını ifade eden ebeveynlerin çocuklarının kan fenilalanin konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (141). Fenilketonüri tanılı 89 hastanın

ebeveynlerine yönelik yaşam kalitesi, stres düzeyi, sosyal destek ve hastalıkla başa çıkabilme durumunu değerlendirmek amacıyla yapılan kesitsel bir çalışmada ise sosyal desteğin aile içi stresi azaltarak yaşam kalitesini yükselttiği, bu konuda özellikle daha küçük yaşta çocukların ailelerinin yardıma ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir (153).

Bilginsoy ve ark. tarafından Kuzey Amerika'da 2-18 yaşları arasındaki 50 fenilketonürlü çocuk ve onlara bakım veren yakınları ile yapılan bir anket çalışmasında diyetle uyum konusundaki en büyük problemin özel yemekler hazırlamak, kayıt tutma aşamasında zamana ihtiyaç duyulması, yaşanan stres ve sosyal hayata etkileri olduğu ortaya konulmuştur (16). Yine benzer şekilde sekiz yaşından küçük fenilketonüri hastası çocuğu olan Alman ebeveynler ile yapılan görüşmelerde ailenin sosyal aktivitelerinde ve ilişkilerinde kısıtlılık olduğu belirtilmektedir (195). Bizim çalışmamızda da ailelerin 50'si (%65.8) çocuklarında fenilketonüri hastalığı olduğu için sosyal aktivitelere katılma konusunda kısıtlama yaptıklarını ifade etmelerine rağmen, kısıtlama yapan ve yapmayan ailelerin çocukları arasında diyetle uyum açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sosyal aktivitelerinde kısıtlama yapan ailelerin %26'sı, sosyal aktivitelerini kısıtlamayanların %34.6'sı diyetle uyumlu bulunmuş, bu sonucun çocuk ve ailenin işlevselliği ile hastalık yönetimi ve adaptasyonun sağlanmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

5.8. Annenin Hastalık ve Diyet Bilgisinin Çocuğun Diyetle Uyumu Üzerine Etkisi:

Çalışmamızda fenilketonüri ve fenilalaninden kısıtlı diyet hakkında yetersiz bilgiye sahip hastaların ve annelerin hiçbirisi diyetle uyum göstermiyordu. Bu nedenle yeterli bilgi sahibi olanlarla bilgi sahibi olmayan grup arasında istatistik analiz yapılamamıştır. Diyet bilgisinin bir göstergesi olarak annelere fenilalanin hesabı yapmayı bilip bilmedikleri sorulmuştur. Literatürde ağırlıklı olarak saptandığı gibi diyetle fenilalanin hesabı yapmayı bilen annelerin çocuklarının daha yüksek oranda diyetle uyumlu olduğu görülmüş, ayrıca hastaların ve annelerinin hastalık ve diyet hakkındaki bilgi düzeyleri ile son bir yıldaki fenilalanin düzeyi arasında da anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($p= 0.015$). Yiyeceklerin fenilalanin içeriği ile ilgili bilgi sahibi olmak ve günlük fenilalanin alımını planlayıp takip etmek tedaviye uyum ve uygun kan fenilalanin konsantrasyonlarına ulaşmak için gereklidir (82). Fenilketonüride uygun tedavi ve kontrol için ebeveynlerin ve çocukların hastalık ve diyet bilgisinin yeterli olması son derece önemlidir. Vieira ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da ebeveynlerin çoğunun hastalık ve diyetle ilgili bilgi düzeyi yeterli bulunmuş ve diyetle uyum ile ilişkisi ortaya konulmuştur (22).

Özel ve ark.nın fenilketonüri tanısıyla takipli 1-15 yaş arasındaki 144 çocuk ve anneleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada annelere yöneltilen FKU, genel diyet bilgisi ve diyetle spesifik fenilalanin değişimi ile ilgili 20 soruluk anket sonuçları değerlendirildiğinde annenin bilgi düzeyi ve çocuğun metabolik kontrolünü yansıtması açısından son üç yıllık kan fenilalanin konsantrasyonunun ortanca değeri arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Çocukların 87 tanesinin (%60.4) son üç yıllık kan fenilalanin konsantrasyonunun ortanca değeri önerilen aralığın üzerinde saptanmış, özellikle annenin diyetteki 15 mg standart fenilalanin değişim bilgisinin diyetle uyum ile korele olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle annelerin diyet bilgisini arttırabilmek için daha kolay bir fenilalanin değişim metodu geliştirilebileceği düşünülmüştür (166).

MacDonald ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise 1-10 yaşları arasındaki 46 fenilketonüri tanılı hastanın 5-6 yaşları arasındaki yıllık kan fenilalanin konsantrasyonunun ortanca değeri ile annenin diyet bilgisi arasında korelasyon saptanmıştır. Aylık hane geliri, ebeveynlerin yaşı ve ailede yaşayan birey sayısının diyetle uyum ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada son bir yıllık kan fenilalanin konsantrasyonunun ortanca değeri yüksek olarak belirlenen (>500 µmol/L) sadece 4 hasta ve 3 yaşında iken ortanca kan fenilalanin konsantrasyonu yüksek olan 3 hasta olup özellikle ilk 3 yaştaki kan fenilalanin kontrolü, ebeveynlerin düşük eğitim düzeyi ve annenin yetersiz diyet bilgisinin çocuklarda uzun dönem kan fenilalanin konsantrasyonları üzerine etkili olabileceği belirtilmiştir (17).

Bekhof ve ark.'nın 12-22 yaşları arasındaki 62 fenilketonürlü çocuğa ve 161 fenilketonürlü çocuğun ebeveynlerine bilgi düzeylerini ölçmek için uyguladıkları bir ankette ebeveynlerin %52'si, çocukların ise %29'unun 14 sorudan 11 ve daha fazlasını doğru yanıtlayabildiği görülmüştür. Üç yıllık fenilalanin konsantrasyonlarının ortalamaları uyum göstergesi olarak değerlendirildiğinde ebeveynlerin olduğu grupta bilgi düzeyi ile kan fenilalanin konsantrasyonları arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Ancak karıştırıcı faktörler (tedavi öncesi fenilalanin konsantrasyonları, diyetle fenilalanin toleransı, hastanın yaşı, ebeveynlerin eğitim durumu ve etnik köken) düzenlendikten sonra bu ilişki ortadan kalkmıştır. Fenilalanin konsantrasyonu açısından en önemli belirleyicilerin tedavi öncesi fenilalanin düzeyi, diyetle fenilalanin toleransı (enzim eksikliğinin ciddiyetini göstermesi açısından) ve etnik köken olduğu belirtilmiştir. Hastalık ve diyet bilgisinin psikososyal, duygusal faktörlerden etkilendiği, hastanın diyet kurallarını bilmesine karşılık bunu benimseyip davranış şekli haline getirmesi durumunda işlevsellik kazanacağı düşünülmüştür (142).

Rawlinson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 50 fenilketonürlü çocuğa hastalık ve tedavi bilgilerini değerlendirmeye yönelik sorular yöneltilmiştir. 25'i (% 50) 7-11 yaş, diğer yarısı ise 12-15 yaş grubunda yer alan çocukların yanıtların değerlendirilmesi sonucu, 7-11 yaş arasındakilerin % 76'sının, 12-15 yaş arasındakilerin ise % 60'ının diyet değişimlerini bilmedikleri gösterilmiştir. Sonuçlar fenilketonüri bilgisinin yetersiz olduğunu ve tedavinin etkinliği için eğitim araç-gereçlerinin geliştirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur (23).

Vieira ve ark. tarafından yapılan çalışmada fenilketonüri ile ilgili bilgi düzeyini ölçen sorular 37 ebeveyn ve 19 hastaya yönlendirilmiş; tedaviye uyum gösteren (18/56) hastaların 9'u (%50) yeterli, 6'sı (%33.3) orta ve 3'ü (%16.7) yetersiz yanıt vermiştir. Tedaviye uyumsuz grupta ise (n=38/56) bu sayılar sırasıyla 14 (%41.8), 20 (%54.1) ve 3 (%8.1) olup olguların hastalık bilgisi ile uyum durumları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (22). Bu çalışmada tedaviye uyum göstergesi olarak belirlenen son bir yıllık fenilalanin değerlerinin ortancasının ≥ 13 yaş için ≤ 900 $\mu\text{mol/L}$ olması çalışmamızla karşılaştırıldığında oldukça yüksektir. Kronik hastalıklarda olguların hastalık ve tedaviyle ilgili bilgi sahibi olması gerekli, ancak tedaviye uyum açısından tek başına yeterli olmayacağını düşündüren başka çalışmalar da mevcuttur (196).

Ciommo ve ark. tarafından 8-23 yaşları arasındaki 20 çocuk üzerinde yapılan bir araştırmada ise hastaların bilgi düzeyinin yeterli olduğu ortaya konulmuş, diyetle uyumu azaltan faktörlerin başında ciddi mental etkilenme olasılığı olup diyetin kısıtlayıcı yönleri lezzet aşamasında yaşanan zorluklar ve özel yiyeceklere ihtiyaç duyulması olarak belirtilmiştir (172). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 10 yaşının üzerinde olan ve mental retardasyonu olmayan 28 hastanın 17'si (%60.7) hastalık hakkında sorulan soruların, 18'i (%64.3) ise diyet ile ilgili soruların %50'sinden fazlasına doğru yanıt verdi ve hastaların fenilketonüri ve diyet hakkındaki bilgi düzeyleri ile son bir yıldaki fenilalanin düzeyi arasında da anlamlı negatif korelasyon saptandı.

5.9. Annelerin Bakış Açısından Diyete ve Tedaviye Uyumu Etkileyen En Önemli Problemler:

Çalışmamıza katılan fenilketonürlü hastaların annelerinin diyete ve tedaviye uyumu etkileyen en önemli problemlerin ne olduğu hakkındaki görüşleri özel düşük proteinli besinlerin çok pahalı olması, diyet tedavisinin hiç bitmeyecek olmasının hasta ve aile üzerinde yarattığı stres, beslenmenin çeşitlendirilmesi konusunda sıkıntılar yaşanması ve sık hastane kontrolleri olduğu saptandı.

Yapılan çalışmalar gelişmiş ülkeler de dahil olmak üzere fenilketonürlü hasta yönetiminin aile için zaman alıcı ve pahalı bir tedavi olduğunu ortaya koymaktadır (5,197). Fenilketonürlü diyetinde kullanılan düşük protein içerikli besinler, aminoasit karışımları, ilaçlar, laboratuvar tetkikleri, klinik ziyaretleri gibi giderler dışında hem hasta hem de ebeveynlerin iş konusunda üretkenliğinin azalması sonucu indirekt giderler de söz konusu olmaktadır. Fenilketonürlü tanılı 22 erişkin hasta ve 24 çocuğun ebeveynlerinin katıldığı Eijgelshoven ve ark. tarafından Hollanda'da yapılan bir çalışmada fenilketonürlü tedavisi nedeniyle hastaların ödediği ücret yıllık 604 Euro olup düşük protein içerikli ürünler fenilketonürlü diyetinin ayrılmaz bir parçası olarak ekstra giderlerin %99'unu oluşturmaktadır (197).

Bilginsoy ve ark.'nın ABD'de 2-18 yaşları arasındaki 50 fenilketonürlü çocuğun aileleri ile yaptıkları bir çalışmada ailelerin %45'inin hastalığın ekonomik yükünün ağır olduğunu belirttikleri, düşük protein içerikli özel besinlerin ailelerin %83'ünün özel sigortaları tarafından karşılanmadığı bildirilmiştir (16).

Giderler ve geri ödemeler ile ilgili ülkeler arasında farklılıklar bulunmakla birlikte ülkemizde fenilketonürlü hastalara devlet tarafından bir miktar diyet ve tedavi yardım bütçesi ayrılmıştır (198). Sağlık sistemi kapsamında yalnızca fenilalanin içermeyen aminoasit karışımları tamamen ödenmekte olup özel düşük protein içerikli yiyeceklerin ülkemizde sınırlı ürünler için ve az sayıda satış yerinde bulunması, fiyatlarının yüksek olması diyetin esnekliği ve kalitesini etkilemektedir (39).

Kan fenilalanin düzeyinin takibi diyete uyumun değerlendirilmesinde mutlaka gerekli olup diyabet hastalarında olduğu gibi kendi kendini izleme yöntemi son yıllarda tartışılmakta, anında kan düzeylerinin sonucunu alarak tedaviyi düzenleme ve metabolik kontrolü optimize edebilme kolaylığı sağlayacağı düşünülmektedir (199,200). Bilginsoy ve ark.'nın Kuzey ABD'de 2-18 yaşları arasındaki 50 fenilketonürlü çocuğun aileleri ile yaptıkları çalışmada ailelerin 2/3'ü (10 yaşının altındaki çocukların annelerinin %73.7'si, 10 yaşının üstündekilerin %61.5'i, 10 yaşının üstündeki fenilketonürlü çocukların ise %66.7'si) evde kan fenilalanin monitörizasyonu teknolojisinin istek ve merak uyandırdığını, hızlıca güncel değerlere ulaşılarak diyetle gerekli değişikliklerin yapılabileceğini belirtmiştir (16). Fenilketonürlü yönetiminde daha aktif rol almak konusundaki ailelerin isteği hasta ve klinik arasında daha az hiyerarşik ilişkinin tercih edilmesi ve bu kronik süreçte daha etkin rol alma isteği ile ilişkilendirilmiştir (39). Bizim çalışmamızda da annelerin %72.4'ü (n=55) kan ölçümlerinin evde yapılamamasının diyetle uyumu zorlaştırdığını ifade ettiler.

Diyete uyumu arttırabilmek, yakın düzey takibi ile diyet önerilerini daha motive takip edebilmek açısından taşınabilir, az kan örneği ile çalışan fenilalanin ve tirozin ölçüm cihazı geliştirilmesi potansiyel adımlardan biri olarak düşünülmektedir (201,202). Ev monitörizasyonunu sağlayabilecek bir kan fenilalanin kiti iyi motive, bilgi düzeyi yüksek ve uyumlu hastalarda diyet yönetiminde yararlı olabilir; çünkü hastalığın kendi kendine yönetimi hasta ve ailesinin günlük sorumlulukları üstlenip gerekli durumlarda destek ve görüş alabildiği klinisyen ve diyetisyen ile arasında kurulan iyi bir işbirliğini gerektirir. Ancak bu yaklaşımın şu aşamada tedavi merkezindeki düzenli kontrollerin yerini alabilmesi güçtür. Son dönemde yapılan randomize bir çalışmada kan fenilalanin sonuçlarına erişimin artması bireysel yönetim konusunda popüler olsa da, kan fenilalanin düzeyleri konusunda bir gelişme sağlamamıştır (129). Bu nedenle ev monitörizasyonunun fenilketonürideki yeri henüz netleştirilememiştir.

Avusturya, Bosna-Hersek, Hırvatistan, Danimarka, Finlandiya, Yunanistan, Polonya, Çek Cumhuriyeti, Sırbistan, İsviçre, Norveç, İsveç, Hollanda, İngiltere, İtalya, İspanya, Türkiye, Fransa ve Almanya'nın yer aldığı 19 ülke ve 93 merkezin katılımıyla Mayıs-Ekim 2008 tarihleri arasında gerçekleştirilen, aralarında metabolizma kliniğimizin de bulunduğu bir çalışmada katılan fenilketonüri merkezlerinin yalnızca %12'sinde metabolizma uzmanı, diyetisyen, uzman hemşire, psikolog, klinik biyokimya uzmanı ve sosyal sağlık çalışanından oluşan bir takım olduğu saptanmış ve bu yaklaşımın diğer merkezlerde de yaygınlaştırılması gerektiği, ayrıca merkezlerin %33.7'sinin evde, %44.6'sının ise hastanede kan örneği aldığı, fenilketonüri merkezinin etkinliğini ve hasta uyumunu arttırabilmek için evde kan örneği alma imkanı sağlanmasının faydalı olabileceği belirtilmiştir (81).

5.10. Annenin Yaşam Kalitesi Parametrelerinin Diyetle Uyumunun İlişkisi:

Çalışmamızda fenilketonürlü çocukların annelerinin SF-36 yaşam kalitesi ölçeği alt grupları olan PF, RP, RE ve SF skorlarının sağlıklı çocukların annelerinin skorlarından anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Son yıllarda kronik hastalıklar ve fenilketonüride olduğu gibi yaşam boyu diyet gerektiren diyabet, Çölyak hastalığı, besin allerjileri, diğer kalıtsal metabolik hastalıklarda bakım veren ebeveynlerde anksiyete ve depresyon sıklığının arttığını, yaşam kalitesinin etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (203-208).

Gündüz ve ark.'nın 61 fenilketonüri tanılı hasta ve 36 sağlıklı kontrol grubundaki çocukların ebeveynlerine yönelik yaptıkları çalışmada fenilketonürlü çocukların annelerinin kaygı düzeyleri ve depresyon skorlarının daha yüksek olup depresyon için düşük eğitim düzeyinin bağımsız bir risk faktör olduğu ortaya konulmuştur. Annelere yönelik

planlanabilecek destekleyici görüşmelerle stres düzeyinin azaltılabileceği ve bunun fenilketonüri hastalarında diyetin başarısını arttıracığı vurgulanmıştır (151). Hatzmann ve ark. Hollanda’da yaşayan kronik hastalığı olan çocuklarının ebeveynlerinin sağlıklı çocuk sahibi ebeveynlere göre oldukça düşük sağlık ilişkili yaşam kalite skoruna sahip olduklarını, hatta bu kronik hastalıklar içerisinde de metabolik hastalığı olan çocukların ebeveynlerinin son dönem renal yetmezlik ve Duchene muskuler distrofi gibi diğer kronik hastalıklara göre yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu göstermiştir (209,210).

Metabolik hastalıklarda olasılıkla sınırlı yaşam beklentisi ve hastalık sürecinin net bilinmemesi nedeniyle ebeveynlerin sağlık ilişkili yaşam kalitesi daha düşük bulunduğu düşünülmektedir. Bu nedenle yaşam süresi beklentisi değişmeyen fenilketonüri ve galaktozemi tanılı hastaların ebeveynlerinin yaşam kalitesi ile sağlıklı çocuklara sahip ebeveynler ve diğer metabolik hastalık tanısı olan çocukların ebeveynlerinininki ile karşılaştırılması için 1-19 yaş arasında 185 fenilketonüri (n=116) ve galaktozemi (n=69) tanılı çocuğun ailesine yönelik planlanan kesitsel bir çalışmada; bu ebeveynlerin sonuçlarının sağlıklı çocuklara sahip ebeveynlerinkiyle benzer olduğu, aynı zamanda diğer metabolik hastalık tanılı çocukların ebeveynlerinki ile karşılaştırıldığında daha iyi olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ebeveynlerin mental açıdan sağlık ilişkili yaşam kalite skorlarının (HRQoL - health-related quality of life)- en önemli belirleyici etkenlerinin psikososyal faktörler, duygusal destek ve hastalıkla tanıştıktan sonra arkadaşlıklarının kaybı olduğu belirtilmiştir. Ebeveynin zihinsel işlevselliği tedavi aşamasındaki desteğini etkileyeceğinden sosyal ilişkilerinin devam etmesi, sosyal ağlarının güçlü olması, HRQoL skorlarında düşüklük saptandığında uygun desteği alabilmeleri için yönlendirilmeleri önerilmektedir (134).

Fenilketonüri tanılı 89 hastanın ebeveynlerine yönelik (76 anne ve 13 baba) yaşam kalitesi, stres düzeyi, sosyal destek ve hastalıkla başa çıkabilme durumunu değerlendirmek amacıyla yapılan kesitsel bir çalışmada sosyal destek ve aile içi stresin yaşam kalitesini belirleyen en önemli faktörler olduğu belirtilmiştir (153). Ebeveyn yaşam kalite anketi (parental quality of life -PQoL-) ile yapılan bu çalışmada özellikle daha küçük yaşta çocukların ailelerinin yardıma ihtiyaç duyduğu ortaya konulmuş, sosyal desteğin ailenin stres düzeyi ve ebeveynin yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi düzenleyici rol oynadığı belirtilmiştir. ten Hoedt ve ark.’nın Hollanda’da yürüttükleri bir çalışmanın bulgularıyla benzer şekilde ailelerin fonksiyonelliğinin ve yaşam kalitesinin iyi olduğu ortaya konulmuştur (134). Bu çalışmada ailelerin yaşam kalitesinin yüksek olmasının açıklanabilir bazı yanları olduğu belirtilmiştir: Fenilketonürinin yaşamı tehdit eden konjenital kalp hastalıkları, diyabet gibi diğer kronik hastalıklara göre tedaviye oldukça iyi yanıt vermesi, bu nedenle seyri ve yaşam

beklentisi açısından umut verici olması, diğer yandan çalışmaya katılan ebeveynlerin çoğunun oryantasyon ve rehabilitasyon programına katılan büyük oranda seçilmiş ailelerden oluşmasıdır. Bu görüşmelerin ailenin uyum ve yaşam kalitesini arttırdığı, kistik fibrozis, kardiyak hastalıklar gibi diğer kronik hastalıklara yönelik de planlanması gerektiği vurgulanmıştır (211).

Kronik hastalığı olan çocukların ebeveynlerinin uzun dönem uyum, adaptasyon ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde değişik metodolojik yaklaşımlar olup fenilketonürlü ebeveynlerin yaşam kalitesi ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (134,152-154). Bu çalışmaların bazılarında aileler tarafından başarılı adaptasyon ve başa çıkma yöntemleri geliştirildiği gösterilmiş (134,153); bazı çalışmalarda ise fenilketonürlü çocukların ebeveynleri incelendiğinde önemli bir kısmının (annelerin %12'si, babaların %5'i) tanıdan yıllar sonra bile posttravmatik bozukluklar sergileyebildikleri görülmüştür (212). Hastaların kendi yaşam kalitesinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda ise fenilketonürlü hastalarında psikopatolojik özellikler ile davranışsal problemlerin riskinin arttığı ve ailenin yaşam kalitesinin bozulduğu bildirilmiştir (154,213). Bu karşıt sonuçların çalışmaların metodolojik farklılıklarından ve örnek gruplarının diyetle uymayan, düşük zekaya sahip hastaların da dahil edildiği heterojen yapısından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca çalışmalar arasındaki farklı sonuçlar fenilketonürlü hastaların ve ebeveynlerinin yaşam kalitelerini saptayabilmek için kullanılan ölçeklerin fenilketonürlü hastalarda spesifik problemleri değerlendirememesinden kaynaklanabilir. Bu nedenle hastalığa uyumun değerlendirilmesinde fenilketonürlüye özgü soruların yöneltilmesi önem taşımaktadır. Bu amaçla fenilketonürlü ve tedavisinin hasta ve ailelerinin yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırıldığı Fransa, Almanya, İtalya, Hollanda, İspanya, Türkiye ve İngiltere'den oluşan yedi farklı Avrupa ülkesinde 2015 yılında yapılan, 559 katılımcıdan oluşan (306 hasta: 92 çocuk, 110 adolesan, 104 erişkin ve 253 ebeveyn) çok merkezli bir çalışmada fenilketonürlüye özel sonuçların değerlendirilebilmesi için içerisinde Kısa Form-36'nın (SF-36) da yer aldığı PKU-QOL isimli bir anket düzenlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda hastalık ilişkili yaşam kalite skorlarının (HRQoL) hem genel hem de fenilketonürlüye özgü kategorilerde iyi olduğu yalnızca hastaların tüm yaş gruplarında duygusal açıdan etkilendiği gösterilmiştir. İlimli fenilketonürlü formları (tanı anında fenilalanin düzeyi 360–1200 µmol/L olan hastalar) ve BH4 tedavisi alan hastalarda daha az diyet kısıtlanmasının bir sonucu olarak daha az etkilenme olduğu belirtilmiştir (214). Bir başka çalışmada ise her yaş grubunda hastaların algısı farklı olduğundan cevapların yaş ile değişebileceği göz önünde bulundurulup sorular kategorize edilerek yedi ülkede kullanılmak

üzere çocuk, adolesan, erişkin ve ebeveyn PKU-QOL adı altında dört farklı anket geliştirilmiştir. Bu şekilde fenilketonürinin hastalar ve ebeveynler üzerine etkisi konusunda daha detaylı ve doğru bilgi edinilip tedavi stratejilerinin etkilerinin karşılaştırılabileceği düşünülmüştür (152).

Çalışmamızda işlevsellik vurgusu güçlü, değişime duyarlı ve kontrol soruları içeren bir form olması nedeniyle kullandığımız SF-36 ölçeğine göre fenilketonürlü çocukların annelerinin alt gruplar olan fiziksel fonksiyonellik (PF), fiziksel rol kısıtlılıkları (RP), emosyonel rol kısıtlılıkları (RE) ve sosyal fonksiyonellik (SF) skorları ile sağlıklı çocukların annelerinin skorları arasında anlamlı fark saptandı. Fenilketonürlü hastaların son bir yıldaki ortalama fenilalanin düzeyi ile annelerin SF-36 yaşam kalitesi ölçeği skorları arasındaki ilişki araştırıldığında ise son bir yıldaki fenilalanin düzeyi ile annenin PF ve PCS (fiziksel sağlık özet skoru) skorları arasında anlamlı negatif ilişki olduğu tespit edildi. Çocukların bakımını üstlenen annelerin fiziksel işlevselliğinin sağlık problemleri nedeniyle kesintiye uğradığı ve bunun çocuğun diyetle uyumunu etkilediği sonucuna ulaşıldı. Bu bulguyu destekleyecek şekilde fenilketonürlü hastaların annelerinin SF-36 yaşam kalitesi ölçeğindeki ana bölüm ve alt ölçeklerde hesaplanan skorları Demiral ve ark. tarafından ülkemizde yapılan 670'i kadın olmak üzere 1271 sağlıklı erişkini içeren kapsamlı bir çalışmanın ortalamaları temel alınarak düşük olanlar ve olmayanlar şeklinde ikiye ayrılıp diyetle uyum oranları arasındaki ilişki incelendiğinde PF -fiziksel fonksiyonellik- skoru düşük olan annelerin çocuklarının daha yüksek oranda diyetle uyumsuz olduğu saptandı ($p=0.037$) (161). Çalışmaya katılan 76 anne içerisinde fenilketonüri hastalığı ve diyeti nedeniyle sosyal hayatlarının kısıtlandığını ifade eden annelerin yaşam kalite skorlarının daha düşük olduğu saptandı. Bu sonuç sadece hastalıkla ilgili eğitimin değil, aynı zamanda ebeveynlerin sosyal desteğini arttırmaya yönelik girişimlerin gerekliliğini ortaya koyan çalışmaları destekler niteliktedir (215).

Fenilketonürlü hastalarda diyetle uyumu etkileyen bağımsız değişkenlerin tanımlanması için çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı. Bireysel karşılaştırmalarda anlamlı çıkan altı tane risk faktörü (yaş, aminoasit preparatlarının günlük kullanım sıklığı, sosyal destek durumu, annenin diyetle fenilalanin hesabını bilip bilmemesi, annenin PF -fiziksel fonksiyonellik- skoru, randevularını aksatma durumu) lojistik regresyon analizinde karşılaştırıldı. Bu modelde hastanın aminoasit karışımlarını gün içinde tüketme sıklığı (OR: 15.24, %95GA 3.02-76.95, $p= 0.001$), çocuğun yaşı (OR: 10.22, %95GA 1.93-54.15, $p= 0.006$) ve annenin çevreden sosyal destek alıp almaması (OR: 7.76, %95GA 1.49-40.31, $p= 0.015$) diyetle uyumu etkileyen ana faktörler olarak tespit edildi. Literatürle uyumlu olarak çocuğun adolesan dönemde olması diyetle uyumsuzluk riskini arttırmakta iken, hastanın

aminoasit karışımlarını günlük üç ve daha fazla dozda tüketmesi ve annenin sosyal destek alması diyete uyum olasılığını arttırmakta idi.

Çalışmamızda hastaların geri plandaki değişkenleri (yaşı, fenilketonürlü kardeş sayısı, ebeveynlerin eğitim düzeyi gibi sosyodemografik veriler), çocuğun ve annelerin günlük hayattaki diyete uyum ile ilgili tutum ve davranışları, hastalık ve diyet ile ilgili bilgi düzeyleri, çocuklara bakım veren annelerinin yaşam kalitesini içerecek şekilde subjektif ve objektif birçok faktöre yer verilmiş olması ve onların perspektifinden uyumu engelleyen problemlerin saptanarak çözüm önerilerinin oluşturulması yönüyle geniş kapsamı açısından ve literatürde az sayıda benzer çalışma olması bakımından önem taşımaktadır. Ayrıca anne ve babalar arasında yaklaşım farkı olabileceği, genellikle çocuğun hastalıkla başa çıkabilme becerisinin anneninkiyle uyumlu bulunması gözönüne alınarak homojen bir grup seçilip yalnızca annelerin değerlendirildiği çalışmamız bu yönüyle de öne çıkmaktadır (155,156).

Araştırmamızın Kısıtlı ve Geliştirilebilir Yönleri:

Tanımlayıcı, kesitsel olarak planlanan çalışmamızın bazı kısıtlayıcı yönleri bulunmaktadır: Dışlama kriterleri de göz önüne alınarak çalışmaya dahil edilen örneklem grubunun küçük olması sonuçlardaki %95 güven aralığının geniş olmasına ve veri güvenilirliğinin azalmasına yol açmıştır. Diğer olası kısıtlılık ise yüz yüze yapılan görüşmeler nedeniyle annelerin yanlış davranarak arzu edilen ve beklenen yanıtları vermiş olma riskidir; ancak bu olasılık görüşme başlangıcında katılımcıların isimlerinin paylaşılmayacağı belirtilip anketlerin aynı kişi tarafından uygulanması ve birbirinin kontrolü olan sorular içermesi sayesinde en aza indirilmeye çalışılmıştır. Ayrıca hasta ve annelerinin diyete uyum konusundaki zorlukları paylaşma isteğinin ön planda olduğu görülmüş, anketin bazı açık uçlu sorular içermesi de görüşmenin akışını ve detaylı bilgi alınmasını kolaylaştırıp hastaları belli kalıplarla sınırlandırmamıştır. Çalışmamızda subjektif sorulara da yer verilmiş olmakla birlikte ailelere yönlendirilen soruların bazıları (son bir yıl içindeki başvuru sayısı, randevuları aksatma durumu gibi) hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sisteminden doğrulanarak yanılma payının önüne geçilip objektif hale getirilmeye çalışılmıştır.

Ayrıca çalışmanın kesitsel olarak planlanması nedeniyle zaman içerisinde değişen problemlerin yansıtılmaması; problemlerin aile ve çocuğun işlevselliği sayesinde süreç iyi idare edildiği için mi ortadan kalktığı veya bazı sorunların çocuk büyüdükçe, gelişim basamakları içerisinde kendiliğinden ortadan kalıp yeni sorunların mı oluştuğunu ayırt etmek mümkün olmamaktadır. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalarda çocuk ve annelerin hastalık ve diyet bilgisini sorgulayacak daha detaylı sorulara (ilaç kullanımı, kilo kaybı ve uzun süreli

açlığın fenilalanin düzeyi üzerine etkisi gibi) yer verilebileceği düşünülmüştür. Bir diğer kısıtlayıcı yön ise örneklem grubunun geniş yaş aralığı nedeniyle grubun kendi içerisinde problemlerinin farklı olabileceği; kontrol sıklığı, çocuk ve annelerin hastalıkla ilgili deneyimleri, koşulları değişkenlik gösterebileceği için sorunlarının da aynı olmayabileceğidir, o nedenle yaşa özgü ölçek ve anketler uygulanabilir. Ayrıca tedaviye uyumu ve kan fenilalanin konsantrasyonlarını etkileyebilmesi açısından fenilalanin toleransının göz önünde bulundurulduğu, aile içi dinamiklerin, daha detaylı sorgulandığı, annelerin problemlere yaklaşım şeklini incelemeye yönelik davranışsal-analitik model olarak bilinen uygulamalara yer verilen çalışmalar planlanabilir.

Fenilketonürlü çocuğa sahip annelerin yaşam kalite skorları değerlendirilirken SF-36 ölçeğinin ilk kez kullanıldığı çalışmamızda iyi ve kötü skor ayrımı yapabilmek için bir sınır değer olmaması nedeniyle toplum normlarını yansıttığı düşünülen geniş bir çalışmanın bulguları göz önünde bulundurulmuş ve populasyon kendi içinde karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda toplumdaki sağlam çocukların annelerinin de yaşam kalite skorlarına yer verilmesi fenilketonürlü hastaların annelerine özgü yorumların yapılabilmesini sağlamıştır. Bu konuda prospektif çalışmalar planlanarak ebeveynlere yönelik oryantasyon ve rehabilitasyon programları düzenlendikten sonra yaşam kalitesi skorlarının gelişip gelişmediğinin araştırılması merak uyandırıcı olabilir. Ayrıca sağlık ilişkili yaşam kalite formları genel kapsamlı anketler olup fenilketonürlü ile ilgili spesifik sorular içermemesi nedeniyle kısıtlayıcıdır, bu nedenle hastalığa özgü sorular ile zenginleştirilen ebeveyn yaşam kalite anketleri ile çalışmaların geliştirilmesi faydalı olabilir.

Sonuç olarak; bu bulgular ışığında fenilketonürlü hastaların tedaviye uyumunu etkileyen faktörlerin göz önünde bulundurulması, önlenebilirliğinin incelenmesi, bireyselleştirilmiş hasta odaklı yaklaşımlar sayesinde diyetle olan bağı güçlendirmeye yönelik gelişmeler üzerinde durulması ömür boyu diyet tedavisinin devamlılığı için önem taşımaktadır. Amaç; fenilketonürlü hastalara normal nörokognitif fonksiyonların yanısıra sağlıklı bireylerle benzer yaşam standardı ve hedeflere ulaşabilmesi için mümkün olduğunca kaliteli ve normal bir yaşam sunabilmektir.

6. SONUÇLAR

Diyet tedavisi alan fenilketonürlü hastaların kan fenilalanin değerleri göz önünde bulundurularak diyetle uyumu etkileyen faktörlerin ortaya konulmasının ve ailelerin bilgi düzeyini, diyetle uyumunu arttıracak, bilişsel gelişime katkı sağlayacak çözüm önerileri oluşturulmasının amaçlandığı bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğinde takipli rutin kontrol için başvuran 1-18 yaşları arasındaki 76 çocuk ve annesi çalışma evrenini oluşturmuştur. Kontrol grubu olarak aynı yaş grubunda bilinen bir hastalığı ve yakınıması olmayan 71 çocuğun anneleri çalışmaya alınmıştır. Yapılan değerlendirmeler sonucunda literatüre katkıda bulunacağını düşündüğümüz aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Kan fenilalanin düzeyi 2-6 mg/dL arasında olan, diyetle uyumlu ve iyi metabolik kontrol olarak değerlendirilen hasta sayısı 22 (%28.9) idi.
2. On iki yaşın altındaki 50 hastanın 20'sinin (%40) diyetle uyum oranı yeterli iken, 12 yaşın üzerindeki 26 hastanın 2 tanesinin (%7.7) diyetle uyumunun yeterli olduğu görüldü ve iki grup arasında diyetle uyum açısından anlamlı fark saptandı (p= 0.002).
3. Çalışan annelerin çocuklarının diyetle uyum oranı %50 (7 hasta), çalışmayan annelerin çocuklarının diyetle uyum oranı ise %24.2 (15 hasta) idi. Annenin çalışma durumu ile çocuğun diyetle uyumu arasında sınırdan anlamlı ilişki saptandı (p= 0.059).
4. Hastaların 26 tanesinin (%34.2) yıl içerisinde randevularını aksattığı, bunun sıklıkla araya giren hastalıklar nedeniyle olduğu saptandı. Randevularını aksatan hastalarda diyetle uyum gösterenler %11.5 (3 hasta) iken, randevusunu aksatmayan 50 hastanın (%65.8) 19'u (%38.0) diyetle uyum gösteriyordu (p= 0.017).
5. Hastaların 30 tanesinin (%39.4) aminoasit karışımlarını üç ve daha fazla öğünde tükettikleri; bu hastaların 18 tanesinin (%60) diyetle uyumlu olduğu; aminoasit karışımı tüketimi günlük üç öğünden az olan 46 hastanın (%60.6) diyetle uyumunun ise %8.7 (4 hasta) oranında olduğu saptandı (p= 0.001).
6. Hastaların ve annelerin 59 tanesi (%77.6) diyetlerinde değişik düzeylerde kaçaklar yaptıklarını ifade ettiler. Diyetle kaçak yapan hastalarda son bir yıldaki plazma fenilalanin düzeyine göre diyetle uyum oranı %20.3 (12 hasta),

- kaçak yapmayan 17 hastada ise diyetle uyum oranı %58.8 (10 hasta) idi ($p=0.005$).
7. Randevusunu aksatan 26 hastanın 24'ünün (%92.3) diyetle kaçak yaptığı, randevusunu aksatmayan hastalarda bu oranın %70 (35 hasta) olduğu saptandı ($p=0.027$).
 8. Randevularını aksatan hastalarda diyetle uyum gösterenler %11.5 (3 hasta) iken, randevusunu aksatmayan 50 hastanın (%65.8) 19'u (%38.0) diyetle uyum gösteriyordu ($p=0.017$).
 9. Sosyal çevreden destek alabildiğini ifade eden anne sayısı 52 (%68.4) idi. Ailesi sosyal destek alan hastaların diyetle uyum oranı %38.5 (20 hasta) iken, destek almadığını ifade eden 24 ailenin çocuğunun diyetle uyum oranı %8.3 (2 hasta) idi ($p=0.007$).
 10. Mental retardasyonu olmayan ve 10 yaşının üzerinde olan fenilketonüri hastalığı ve yaptıkları diyet hakkında soruları yanıtlayan 28 hastanın 17'si (%60.7) hastalık hakkında sorulan soruların, 18'i (%64.3) ise diyetle ilgili soruların %50'sinden fazlasına doğru yanıt verirken tüm yaş gruplarında çocuğu olan 76 annenin ise 62'si (%81.6) hastalık ile ilgili soruların, 69'u (%90.8) diyet hakkındaki soruların %50'sinden fazlasına doğru yanıt verdi. Hastaların ve annelerinin bilgi düzeyleri ile son bir yıldaki fenilalanin düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.
 11. Annelerin 9 tanesi (%11.8) diyetle günlük fenilalanin hesabı ile ilgili soruları tam olarak yanıtladı. Diyetle fenilalanin hesabı yapmayı bilen annelerin çocuklarının daha yüksek oranda diyetle uyumlu olduğu saptandı ($p=0.015$).
 12. Fenilketonüri çocukların annelerinin SF-36 yaşam kalitesi ölçeği alt grupları olan PF, RP, RE ve SF skorları, sağlıklı çocukların annelerinin skorları ile karşılaştırıldığında hasta grubunda daha düşük olduğu belirlendi, istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.049, 0.001, 0.01$ ve 0.039).
 13. Fenilketonüri hastaların son bir yıldaki ortalama fenilalanin düzeyi ile annelerin SF-36 yaşam kalitesi ölçeği skorları arasındaki ilişki araştırıldığında, son bir yıldaki fenilalanin düzeyi ile annenin PF ve PCS skorları arasında anlamlı negatif ilişki olduğu saptandı.
 14. Fenilketonüri hastaların annelerinin SF-36 yaşam kalitesi ölçeğindeki ana bölüm ve alt ölçeklerde skoru düşük olanlar ve olmayanların diyetle uyum

oranları arasındaki ilişki incelendiğinde PF -fiziksel fonksiyonellik- skoru düşük olan annelerin çocuklarının daha yüksek oranda diyeteye uyumsuz olduğu saptandı (p=0.037).

15. Çalışmaya katılan fenilketonürlü çocukların annelerin bilgi düzeylerinin artırılması için sundukları beklenti ve çözüm önerilerinin başında bireysel hasta görüşmeleri planlanması (n=73, %96.1), yeni yiyecek tarifleri ile diyetin çeşitlendirilmesi (n=66, %86.8), internet sitesi ve forumların güncellenmesi (n=60, %78.9), sosyal medya aracılığıyla oluşturulan gruplarda paylaşımların artırılması (n=58, %76.3) geldiği tespit edildi.
16. Fenilketonürlü hastalarda diyeteye uyumu etkileyen bağımsız değişkenlerin tanımlanması için çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı. Bireysel karşılaştırmalarda anlamlı çıkan altı tane risk faktörü (yaş, aminoasit preparatlarının günlük kullanım sıklığı, sosyal destek durumu, annenin diyeteye fenilalanin hesabını bilip bilmemesi, annenin PF -fiziksel fonksiyonellik- skoru, randevularını aksatma durumu) lojistik regresyon analizinde karşılaştırıldı. Bu modelde hastanın aminoasit karışımlarını gün içinde tüketme sıklığı (OR: 15.24, %95GA 3.02-76.95, p= 0.001), çocuğun yaşı (OR: 10.22, %95GA 1.93-54.15, p= 0.006) ve annenin çevreden sosyal destek alıp almaması (OR: 7.76, %95GA 1.49-40.31, p= 0.015) diyeteye uyumu etkileyen ana faktörler olarak tespit edildi. Literatürle uyumlu olarak çocuğun adolesan dönemde olması diyeteye uyumsuzluk riskini arttırmakta iken, hastanın aminoasit karışımlarını günlük üç ve daha fazla dozda tüketmesi ve annenin sosyal destek alması diyeteye uyum olasılığını arttırmakta idi.

7. ÖNERİLER

Çalışmaya katılan fenilketonürlü çocukların annelerin bilgi düzeylerinin artırılması için sundukları beklenti ve çözüm önerilerinin başında bireysel hasta görüşmeleri planlanması, yeni yiyecek tarifleri ile diyetin çeşitlendirilmesi, internet sitesi ve forumların güncellenerek sosyal medya aracılığıyla oluşturulan gruplarda paylaşımların artırılması gelmektedir. Çalışmamızın bulguları ışığında ileriye yönelik olarak yapılması uygun olacak araştırma konuları şöyle sıralanabilir:

1. Profesyonel sağlık çalışanları, diyetisyen ve konuyla ilgili çalışan hemşirelerin desteği ile diyet tedavilerinin konuşulduğu eğitim programlarının diyetle uyum üzerine etkisi araştırılabilir. Benzer şekilde, ev ziyaretleri, kitapçık ve broşürlerin dağıtılması, akran eğitimi, kamp, piknik ve yemek kurslarının da etkileri değerlendirilebilir.
2. Adolesan dönemdeki hastalara bu eğitimlerin düzenli olarak verilmesinin diyetle uyum üzerine etkisi araştırılabilir.
3. Hastalık yönetimi aşamasında desteğe ihtiyacı olan ebeveyn ve çocukların erken dönemde saptanabilmesi için poliklinik kontrolleri sırasında 5-10 dakika sürecek sadeleştirilmiş formlar ile son kontrolden bu yana ortaya çıkan yeni problemler sorgulanabilir. Bu sorunların hemen çözülmesinin diyetle uyumu nasıl etkileyeceği araştırılabilir.
4. Özellikle adolesan dönemde yükselen fenilalanin düzeyleri depresyon, anksiyete, dikkat eksikliği gibi psikiyatrik semptomlara yol açarak fenilketonürlü bireylerin diyetle uyumunu daha çok engellemekte ve semptomların kötüleşmesine neden olmaktadır. Bu noktada en etkili yöntem şiddetli psikiyatrik semptomların ve disfonksiyonel davranış paternlerinin henüz ortaya çıkmadığı erken dönemde bireylerin duygusal ve davranışsal açıdan değerlendirilerek uygun görüşmelerin yapılması, tutum önerileri açısından davranış terapisti, psikolog ve psikiyatristlerin sorunlar başladığı ilk anda devreye girerek destek olmaları, böylece yükselen fenilalanin değerleri ile semptomların kötüleşmesinin önüne geçilmesidir. Bu girişimlerin uyum ve psikiyatrik problemler üzerine etkileri araştırılabilir.
5. Koşullara göre kliniklerin bireyin uyumunu arttırmak için ev ziyaretleri düzenlemesi, eve medikal yiyeceklerin ulaştırılması, metabolizma klinikleri ile sosyopsikolojik danışmanlık veren birimlerin entegrasyonu gibi çözümlerin diyetle uyum üzerine etkileri araştırılabilir.

8. KAYNAKLAR

1. Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet* 2010;376:1417–1427.
2. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 2007;92:63-70.
3. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenylketonuric child. *Acta Paediatr* 1954;43:64-77.
4. Al Hafid N, Christodoulou J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Transl Pediatr*. 2015;4:304-317.
5. Belanger-Quintana A, Burlina A, Harding CO, Muntau AC. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2011;104:19–25.
6. Gassio R, Campistol J, Vilaseca MA, Lambruschini N, et al. Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet? *Acta Paediatr* 2003;92:1474–1478.
7. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, et al. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 2007;17:91-101.
8. Van Spronsen FJ, Belanger-Quintana A. Outcomes of phenylketonuria with relevance to follow-up. *JIMD reports* 2011;1:49-55.
9. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab* 2014;112:87-122.
10. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutics Committee. *Genet Med* 2014;16:188-200.
11. 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.
12. World Health Organization. Adherence to long term therapies: evidence for action. Geneva, 2003. 198 p.

13. MacDonald A, Gokmen-Ozel H, van Rijn M, Burgard P. The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:665–670.
14. Lundstedt G, Johansson A, Melin L, Alm J. Adjustment and intelligence among children with phenyl ketonuria in Sweden. *Acta Paediatr* 2001;90:1147-1152.
15. Cotugno G, Nicolò R, Cappelletti S, Goffredo BM, et al. Adherence to diet and quality of life in patients with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 2011;100:1144-1149.
16. Bilginsoy C, Waitzman N, Leonard CO, Ernst SL. Living with phenylketonuria: perspectives of patients and their families. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:639–649.
17. MacDonald A, Davies P, Daly A, Hopkins V, et al. Does maternal knowledge and parent education affect blood phenylalanine control in phenylketonuria? *J Hum Nutr Diet* 2008;21:351-358.
18. Lord B, Ungerer J, Wastell C. Implications of resolving the diagnosis of PKU for parents and children. *J Pediatr Psychol* 2008;33:55-66.
19. Nevins TE. “Why do they do that?” The compliance conundrum. *Pediatr Nephrol* 2005;20:845-848.
20. Olsson GM, Montgomery SM, Alm J. Family conditions and dietary control in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:708-715.
21. Alaei M, Asadzadeh-Totonchi G, Gachkar L, Farivar S. Family social status and dietary adherence of patients with phenylketonuria. *Iran J Pediatr* 2011;21:379-384.
22. Vieira TA, Nalin T, Krug BC, Bittar CM, et al. Adherence to treatment of phenylketonuria: a study in southern Brazilian patients. *J Inborn Errors Metab Screen* 2015;3:1-7.
23. Rawlinson D, Ferguson C, MacDonald A, et al. The knowledge and understanding of Children with PKU about their disorder. *Inborn Error Review Series No:14. Dietary management of inborn errors of metabolic diseases*. London: Royal College of Physicians; 2004.
24. Durham-Shearer SJ, Judd PA, Whelan K, Thomas JE. Knowledge, compliance and serum phenylalanine concentrations in adolescents and adults with phenylketonuria and the effect of a patient-focused educational resource. *J Hum Nutr Diet* 2008;21:474–485.

25. Ievers-Landis CE, Hoff AL, Brez C, Cancilliere MK, et al. Situational analysis of dietary challenges of the treatment regimen for children and adolescents with phenylketonuria and their primary caregivers. *J Dev Behav Pediatr* 2005;26:186–193.
26. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Baudet AL, Valle D, Sly WS (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th edn, McGraw-Hill, Newyork, 2001:1667-1724.
27. Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev* 2008;29:31–41.
28. Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH. *Inborn Metabolic Diseases: diagnosis and treatment*. 5th ed. Heidelberg: Springer, 2012;252-258.
29. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inher Metab Dis* 2007;30:430–438.
30. Zschocke J. Phenylketonuria mutations in Europe. *Hum Mutat* 2003;21:345–356.
31. Ozalp I, Coskun T, Tokol S, Demircin G, et al. Inherited metabolic disorders in Turkey. *J Inher Metab Dis* 1990;13:732-738.
32. Coşkun T. Yurdakök M (ed). *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*. Güneş Tıp Kitabevleri, 2014:8-26.
34. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab* 2011;104:2–9.
35. Guldberg P, Zschocke J, Romano V, Franc B, et al. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based. *Am J Hum Genet* 1998;63:71-79.
36. Güttler F. Hyperphenylalaninemia: diagnosis and classification of the various types of phenylalanine hydroxylase deficiency in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1980;280:1-80.
37. Lindner M, Gramer G, Garbade SF, Burgard P. Blood phenylalanine concentrations in patients with PAH-deficient hyperphenylalaninaemia off diet without and with three different

single oral doses of tetrahydrobiopterin: assessing responsiveness in a model of statistical process control. *J Inher Metab Dis* 2009;32:514-522.

38. Coşkun T. Fenilalanin, In: Coşkun T (eds), *Aminoasit metabolizması ve bozuklukları*, Ankara, Alp ofset ve matbaacılık 2003;182-236.

39. National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics* 2001;108:972–982.

40. Blau N, Thöny B, Cotton RGH, Hyland K. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Vogelstein B, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th edn. New York: McGraw-Hill, 2001:1725–1776.

41. European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders: PKU: Closing the Gaps in Care. An ESPKU benchmark report on the management of phenylketonuria within EU healthcare economies. 2011. <http://www.espku.org/en/pku-in-europe>

42. Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat* 2016;37:508-515.

43. Dobrowolski SF, Pey AL, Koch R, Levy H, et al. Biochemical characterization of mutant phenylalanine hydroxylase enzymes and correlation with clinical presentation in hyperphenylalaninaemic patients. *J Inher Metab Dis* 2009;32:10-21.

44. Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria and a paradigm shift. *Hum Mutat* 2007; 28:831-845.

45. Woo SLC, Lindsay A, Law M, Kao FT. Regional mapping of the human phenylalanine hydroxylase gene and PKU locus to 12q21-qter. *Am J Hum Genet* 1984;36:210.

46. Hoang L, Byck S, Prevost L, Scriver CR. PAH mutation analysis consortium database-a database for disease-producing and other allelic variation at the human PAH locus, *Nucleic Acids Res* 1996;24:127–131.

47. Ozgüç M, Ozalp I, Coşkun T, Yılmaz E, et al. Mutation analysis in Turkish phenylketonuria patients. *J Med Genet* 1993;30:129-130.
48. Cali F, Dianzani I, Desviat LR, Perez B, et al. The STR252-IVS10nt546-VNTR7 phenylalanine hydroxylase minihaplotype in five Mediterranean samples. *Hum Genet* 1997; 100:350-355.
49. Wettstein S, Underhaug J, Perez B, Marsden BD, et al. Linking genotypes database with locus-specific database and genotype-phenotype correlation in phenylketonuria. *Eur J Hum Genet* 2015;23:302-309.
50. Okano Y, Eisensmith RC, Güttler F, Lichter-Konecki U, et al. Molecular basis of phenotypic heterogeneity in phenylketonuria. *N Engl J Med*. 1991;324:1232–1238.
51. Coşkun T, Yurdakök M (ed). *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*. Güneş Tıp Kitabevleri, 2014:343-348.
52. Fölling I. The discovery of phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl* 1994;407:4-10.
53. Christ SE. Asbjorn Folling and the discovery of phenylketonuria. *J Hist Neurosci* 2003;12:44-54.
54. Penrose LS. Inheritance of phenylpyruvic amentia phenylketonuria. *Lancet* 1935;2:192-194.
55. Jervis GA. Phenylpyruvic oligophrenica deficiency of phenyl-oxidizing system. *Proc Soc Exper Biol Med* 1953;82:514-515.
56. Bickel H. The first treatment of phenylketonuria. *Eur J Paediatr* 1996;155:2-3.
57. Hendriksz CJ, Walter JH. Update on phenylketonuria. *Current Paediatrics* 2004;14:400-406.
58. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338-343.
59. Rezvani I, Rezvani G. An approach to inborn errors of metabolism. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011:chap 78: 418-421.

60. Prasad C, Dalton L, CDE R, Levy H. Role of diet therapy in management of hereditary metabolic diseases. *Nutr Research* 1998;18(2):391-402.
61. Hanley WB. Adult Phenylketonuria. *Am J Med* 2004;117:590-595.
62. 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.
63. Ozalp İ, Coşkun T, Tokatlı A, Tokol S, et al. Neonatal screening in Turkey: 7 years experience in a developing country. *Screening* 1995;4:139-147.
64. Dyer CA. Comments on the neuropathology of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159:107-108.
65. Huttenlocher PR. The neuropathology of phenylketonuria: human and animal studies. *Eur J Pediatr* 2000;159:102-106.
66. Duarte JM, Schuck PF, Wenk GL, Ferreira GC. Metabolic disturbances in diseases with neurological involvement. *Aging Dis* 2013;5:238-255.
67. Schuck PF, Malgarin F, Cararo JH, Cardoso F, et al. Phenylketonuria pathophysiology: on the role of metabolic alterations. *Aging Dis* 2015;6:390-399.
68. Posner J, Gorman D, Nagel BJ. Tyrosine supplements for ADHD symptoms with comorbid phenylketonuria. *J. Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009;21:228–230.
69. Webster D, Wildgoose J. Tyrosine supplementation for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev* 8 (2010) CD001507.
70. Sharman R, Sullivan K, Young R, McGill J. A preliminary investigation of the role of the phenylalanine:tyrosine ratio in children with early and continuously treated phenylketonuria: toward identification of “safe” levels. *Dev Neuropsychol* 2010;35:57–65.
71. Özalp İ. Yenidoğanda fenilketonüri ve hiperfenilalaninemilerin taranması. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21:176-177.
72. Ozalp İ, Tatlıdil H. Heterozygous carriers of classical phenylketonuria in a sample of the Turkish population: detection by a spectrofluometric method. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15:293-294.

73. Milstien S, Kaufman S. Studies on the phenylalanine hydroxylase system in liver slices. *J Biol Chem* 1975;250:4777-4781.
74. Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159:74-79.
75. Gassió R, Fusté E, López-Sala A, Artuch R, et al. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol* 2005;33:267-271.
76. Cerone R, Schiaffino MC, Di Stefano S, Veneselli E. Phenylketonuria: diet for life or not? *Acta Pediatr* 1999;88:664-666.
77. MacDonald A, Dixon M, White F. Disorders of amino acid metabolism, organic acidaemias and urea cycle defects. In: Shaw V, Lawson M (eds). *Clinical Paediatric Dietetics* (3rd ed) Oxford:Blackwell Publishing, 2007:309-375.
78. Ahring K, Belanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen Ozel H, et al. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clin Nutr* 2009;28:231–236.
79. Köksal G, Gökmen H. *Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi*. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 2000:359-513.
80. Gökmen Özel H, Coşkun T. PKU in Turkey: screening, diagnosis and management. In: Surendran S (ed). *Neurochemistry of Metabolic Diseases, Lysosomal Storage Diseases, Phenylketonuria and Canavan Disease*. New York: Nova Publishers, 2012:203-218.
81. Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, et al. Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 centres. *Mol Genet Metab* 2010;99:109-115.
82. Singh RH, Rohr F, Frazier D, Cunningham A, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med* 2014;16:121-131.
83. Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* 2002;360:55–57.
84. Koch R, Azen C, Friedman EG, Fishler K, et al. Care of adult with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155:90–92.

- 85.** MRC. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria: Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1993;68:426–427.
- 86.** Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1990;65:472–478.
- 87.** Pardridge WM. Blood–brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of aminoacids. *Neurochem Res* 1998;23:635–644.
- 88.** Huijbregts SC, de Sonnevile LM, Licht R, van Spronsen FJ, et al. Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia* 2002;40:7–15.
- 89.** Huijbregts SC, de Sonnevile LM, Licht R, van Spronsen FJ, et al. Short-term dietary interventions in children and adolescents with treated phenylketonuria: effects on neuropsychological outcome of a well-controlled population. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:419–430.
- 90.** Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, et al. Blood phenylalanine control in phenylketonuria: a survey of 10 European centres. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:275–278.
- 91.** Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Fiori L, et al. Phenylketonuria: dietary and therapeutic challenges. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:145–152.
- 92.** Arnold GL, Kramer BM, Kirby RS, Plumeau PB, et al. Factors affecting cognitive, motor, behavioral and executive functioning in children with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1998;87:565–570.
- 93.** Poustie VJ, Rutherford P. Dietary interventions for phenylketonuria. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2000;2,CD001304.
- 94.** MacDonald A. Diet and compliance in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159:136–141.
- 95.** MacDonald A, Rylance G, Hall SK, Asplin D, et al. Factors affecting the variation in plasma phenylalanine in patients with phenylketonuria on diet. *Arch Dis Child* 1996;74:412–417.

- 96.** MacDonald A, Rylance GW, Asplin D, Hall SK, et al. Does a single plasma phenylalanine predict quality of control in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1998;78:122–126.
- 97.** MacDonald A, Rylance G, Davies P, Asplin D, et al. Administration of protein substitute and quality of control in phenylketonuria: a randomized study. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:319-326.
- 98.** MacDonald A, Daly A, Davies P, Asplin D, et al. Protein substitutes for PKU: what's new? *J Inherit Metab Dis* 2004;27:363-371.
- 99.** Przyrembel H, Bremer HJ. Nutrition, physical growth, and bone density in treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159:129-135.
- 100.** Van Spronsen FJ, Enns GM. Future treatment strategies in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010;99:90-95.
- 101.** Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1999;135:375–378.
- 102.** Blau N, Erlandsen H. The metabolic and molecular bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2004;82:101-111.
- 103.** Levy H, Burton B, Cederbaum S, Scriver C. Recommendations for evaluation of responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH(4)) in phenylketonuria and its use in treatment. *Mol Genet Metab* 2007;92:287–291.
- 104.** Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH4) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2009;96:158–163.
- 105.** Feillet F, Clarke L, Meli C, Lipson M, et al. Sapropterin Research Group, Pharmacokinetics of sapropterin in patients with phenylketonuria. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:817–825.
- 106.** Trefz FK, Scheible D, Frauendienst-Egger G. Long-term follow-up of patients with phenylketonuria receiving tetrahydrobiopterin treatment. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:163-169.

- 107.** Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Burlina AB, et al. Double blind placebo control trial of large neutral aminoacids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:153–158.
- 108.** Rocha RC, Martel F. Large neutral amino acid supplementation in phenylketonuric patients. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:472-480.
- 109.** Van Spronsen FJ, de Groot MJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ, et al. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:671-676.
- 110.** Ney DM, Gleason ST, van Calcar SC, MacLeod EL, et al. Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:32-39.
- 111.** Van Calcar SC, MacLeod EL, Gleason ST, Etzel MR, et al. Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1068-1077.
- 112.** MacLeod EL, Ney DM. Nutritional management of phenylketonuria. *Ann Nestle Eng* 2010;68:58-69.
- 113.** Kim W, Erlandsen H, Surendran S, Stevens RC, et al. Trends in enzyme therapy for phenylketonuria. *Mol Ther* 2004;10:220–224.
- 114.** Sarkissian CN, Gamez A, Wang L, Charbonneau M, et al. Preclinical evaluation of multiple species of PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. *USA Proc Natl Acad Sci* 2008;105:20894–20899.
- 115.** Kang TS, Wang L, Sarkissian CN, A. Gámez A, et al. Converting an injectable protein therapeutic into an oral form: phenylalanine ammonia lyase for phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010;99:4–9.
- 116.** Harding C. Progress toward cell-directed therapy for phenylketonuria. *Clin Genet* 2008;74:97–104.
- 117.** Enns GM, Millan MT. Cell-based therapies for metabolic liver disease. *Mol Genet Metab* 2008;95:3-10.
- 118.** Strisciuglio P, Concolino D, New strategies for the treatment of phenylketonuria (PKU). *Metabolites* 2014;4:1007-1017.

- 119.** Danecka MK, Woidy M, Zschocke J, Feillet F, et al. Mapping the functional landscape of frequent phenylalanine hydroxylase (PAH) genotypes promotes personalised medicine in phenylketonuria. *J Med Genet* 2015;52:175–185.
- 120.** Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, Mofidi S, et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J Am Diet Assoc* 2003;103:1167-1173.
- 121.** Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, et al. Micronutrient status in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013;110:6-17.
- 122.** Bazan NG. Omega-3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:136–141.
- 123.** Feillet F, Agostoni C. Nutritional issues in treating phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:659-664.
- 124.** Verduci E, Agostoni C, Biondi ML, Radaelli G, et al. Apolipoprotein B gene polymorphism and plasma lipid levels in phenylketonuric children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;71:117-120.
- 125.** Dobbelaere D, Michaud L, Debrabander A, Vanderbecken S, et al. Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:1-11.
- 126.** Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2011;104:31-39.
- 127.** Anastasoae V, Kurzius L, Forbes P, Waisbren S. Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2008;95:17–20.
- 128.** Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab* 2010;99:22–32.
- 129.** Ten Hoedt AE, Hollak CE, Boelen CC, Van der Herberg-van de Wetering NA, et al. “MY PKU”:increasing self-management in patients with phenylketonuria. A randomized controlled trial. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:48.

- 130.** Moyle JJ, Fox AM, Bynevelt M, Arthur M, et al. A neuropsychological profile of off-diet adults with phenylketonuria. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007;29:436–441.
- 131.** Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities-a review. *Mol Genet Metab* 2010;99:64–67.
- 132.** Hood A, Grange DK, Christ SE, Steiner R, et al. Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2014;111:445-451.
- 133.** DeRoche K, Welsh M. Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: intelligence and executive function. *Dev Neuropsychol* 2008;33:474-504.
- 134.** Ten Hoedt AE, Maurice-Stam H, Boelen CC, Rubio-Gozalbo ME, et al. Parenting a child with phenylketonuria or galactosemia: implications for health-related quality of life. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:391-398.
- 135.** Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2000;159:89-93.
- 136.** Sharman R, Sullivan K, Young R, McGill J. Biochemical markers associated with executive function in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria. *Clin Genet* 2009;75:169-174.
- 137.** Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, Chiarotti F, et al. Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:115-125.
- 138.** Skuse DH, Gallagher L. Dopaminergic-neuropeptide interactions in the social brain. *Trends Cogn Sci* 2009;13:27–35.
- 139.** Kiser D, Steemers B, Branchi I, Homberg JR. The reciprocal interaction between serotonin and social behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:786–798.
- 140.** Lesch KP, Waider J. Serotonin in the modulation of neural plasticity and networks: implications for neurodevelopmental disorders. *Neuron* 2012;76:175–191.
- 141.** Crone MR, van Spronsen FJ, Oudshoorn K, Bekhof J, et al. Behavioural factors related to metabolic control in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:627–637.

- 142.** Bekhof J, van Spronsen FJ, Crone MR, van Rijn M, et al. Influence of knowledge of the disease on metabolic control in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2003;162:440-442.
- 143.** Kuyken W, Orley J, Power M, et al. The world health organization Quality of Life assessment (WHOQOL): Position paper from the world health organization. *Soc Sci Med* 1995;41:1403-1409.
- 144.** World Health Organization. Measuring quality of life: the development of the World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL). Geneva: WHO, 1993.
- 145.** O'Boyle C. Quality of life assessment: an important indicator of health gain. In: Leahy A, Wiley M (eds). *The Irish health system in the 21st century*. Dublin, Oak Tree, 1998;133-155.
- 146.** Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996;334:835-840.
- 147.** Brazier JE, Harper R, Jones NMB, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, Westlake L. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992;305:160-164.
- 148.** Hunt SM, McEwen J. The development of a subjective health indicator. *Sociol Health Illness* 1980;2:231-246.
- 149.** Streisand R, Tercyak KP. Parenting chronically ill children - the scope and impact of pediatric parenting stress. In *Handbook of parenting*. Edited by Hoghughi MS, Long N. London: 2004;181-197.
- 150.** Cohen MS. Families coping with childhood chronic illness: a research review. *Fam Syst Health* 1999;17:149-164.
- 151.** Gunduz M, Arslan N, Unal O, Cakar S, et al. Depression and anxiety among parents of phenylketonuria children. *Neurosciences (Riyadh)* 2015;20:350-356.

- 152.** Regnault A, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, et al. Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria - quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:59.
- 153.** Fidika A, Salewski C, Goldbeck L. Quality of life among parents of children with phenylketonuria (PKU) *Health Qual Life Outcomes* 2013;28:11-54.
- 154.** Kazak AE, Reber M, Snitzer L. Childhood Chronic Disease and Family Functioning: A Study of Phenylketonuria. *Pediatrics* 1988;81:224-230.
- 155.** Belsky J. The determinants of parenting: a process model. *Child Development* 1984;55:83-96.
- 156.** Kliewer W, Fearnow MD, Miller PA. Coping socialization in middle childhood: test of maternal and paternal influences. *Child Development* 1996;67:2339-2357.
- 157.** Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999;12:102-106.
- 158.** How to score the SF-36 Health Survey. International Resource Center for Health Care Assessment. Boston MA. 2nd printing. 1994.
- 159.** Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 physical and mental health summary scales: A user's manual. Health assessment Lab. New England Medical Center. Boston MA. 5th printing. 1994.
- 160.** Ware JE. SF-36 Health Survey Update. In: Maruish ME, ed. *The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment* 3rd ed. USA: Lawrence Erlbaum Associates. 2004;693-718.
- 161.** Demiral Y, Ergor G, Unal B, Semin S. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health* 2006;6:247.
- 162.** Ozalp I, Çoşkun T, Tokatlı T. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organisation for future. *Turk J Pediatr* 2001;43:97-101.
- 163.** Hoffmann RP. Adolescent adherence in type 1 diabetes. *Compr Ther* 2002;28:128-133.
- 164.** Mutze U, Roth A, Weigel JF, Beblo S, et al. Transition of young adults with phenylketonuria from pediatric to adult care. *J Inher Metab Dis* 2011;34:701–709.

- 165.** Walter JH, White FJ. Blood phenylalanine control in adolescents with phenylketonuria. *Int J Adolesc Med Health* 2004;16:41–45.
- 166.** Ozel HG, Kucukkasap T, Koksak G, Sivri HS, et al. Does maternal knowledge impact blood phenylalanine concentration in Turkish children with phenylketonuria? *J Inherit Metab Dis* 2008;31:213-217.
- 167.** Freehauf C, Van Hove JL, Gao D, Bernstein L, et al. Impact of geographic access to care on compliance and metabolic control in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013;108:13-17.
- 168.** Macdonald A, van Rijn M, Feillet F, Lund AM, et al. Adherence issues in inherited metabolic disorders treated by low natural protein diets. *Ann Nutr Metab* 2012; 61:289-295.
- 169.** Fritz GK, McQuaid EL, Spirito A, Klein RB. Symptom perception in pediatric asthma: relationship to functional morbidity and psychological factors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1033-1041.
- 170.** Taddeo D, Egedy M, Frappier JY. Adherence to treatment in adolescents. *Pediatr Child Health* 2008;13:19-24.
- 171.** Rothman RL, Mulvaney S, Elasy TA, VanderWoude A, et al. Self management behaviors, racial disparities, and glycemic control among adolescents with type 2 diabetes. *Pediatrics* 2008;121:912-919.
- 172.** Di Ciommo V, Forcella E, Cotugno G. Living with phenylketonuria from the point of view of children, adolescents, and young adults: a qualitative study. *J Dev Behav Pediatr* 2012;33:229-235.
- 173.** Vegni E, Fiori L, Riva E, Giovannini M, et al. How individuals with phenylketonuria experience their illness: an age-related qualitative study. *Child Care Health Dev* 2010;36:539-548.
- 174.** Sharman R, Mulgrew K, Katsikitis M. Qualitative analysis of factors affecting adherence to the phenylketonuria diet in adolescents. *Clin Nurse Spec* 2013;27:205-210.
- 175.** Arnold GL, Vladutiu CJ, Orłowski CC, Blakely EM, et al. Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:137-143.

- 176.** Ten Hoedt AE, de Sonnevile LJ, Francois B, ter Horst NM, et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:165-171.
- 177.** Feldmann R, Denecke J, Pietsch M, Grenzebach M, et al. Phenylketonuria: no specific frontal lobe-dependent neuropsychological deficits of early-treated patients in comparison with diabetics. *Pediatr Res* 2002;51:761-765.
- 178.** Surtees R, Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159:109-113.
- 179.** Anjema K, van Rijn M, Verkerk PH, Burgerhof JG, et al. PKU: high plasma phenylalanine concentrations are associated with increased prevalence of mood swings. *Mol Genet Metab* 2011;104:231-234.
- 180.** Stockler S, Moeslinger D, Herle M, Wimmer B, et al. Cultural aspects in the management of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:1147-1152.
- 181.** Ozalp I, Coskun T, Tokatli A, Vanli L, et al. The influence of socioeconomic and cultural factors on compliance with dietary treatment, and growth and development in PKU children. *J Inher Metab Dis* 1998;21:7-8.
- 182.** Prince AP, McMurray MP, Buist NR. Treatment products and approaches for phenylketonuria: improved palatability and flexibility demonstrate safety, efficacy and acceptance in US clinical trials. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:486-498.
- 183.** Burton BK, Leviton L. Reaching out to the lost generation of adults with early-treated phenylketonuria (PKU). *Mol Genet Metab* 2010;101:146-148.
- 184.** Camp KM, Lloyd-Puryear MA, Huntington KL. Nutritional treatment for inborn errors of metabolism: indications, regulations, and availability of medical foods and dietary supplements using phenylketonuria as an example. *Mol Genet Metab* 2012;107:3-9.
- 185.** Finkelson L, Bailey I, Waisbren SE. PKU adults and their return to diet: predicting diet continuation and maintenance. *J Inherit Metab Dis* 2001;24:515-516.
- 186.** Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Paci S, et al. Phenylketonuria: nutritional advances and challenges. *Nutr Metab* 2012;9:7.

- 187.** Schulz B, Bremer HJ. Nutrient intake and food consumption of adolescents and young adults with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1995;84:743-748.
- 188.** Mönch E, Herrmann ME, Brösicke H, Schöffler A, et al. Utilisation of amino acid mixtures in adolescents with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155:115-120.
- 189.** Link BG, Phelan J. Stigma and its public health implications. *Lancet* 2006;367:528–529.
- 190.** Keusch G, Wilentz J, Kleinman A. Stigma and global health: developing a research agenda. *Lancet* 2006;367:525–527.
- 191.** Frank N, Fitzgerald R, Legge M. Negotiating PKU: insights from New Zealand. *SITES*. 2007;4:161–189.
- 192.** Kemper AR, Brewer CA, Singh RH. Perspectives on dietary adherence among women with inborn errors of metabolism. *J Am Diet Assoc* 2010;110:247-252.
- 193.** Landolt MA, Nuoffer JM, Steinmann B, Superti-Furga A. Quality of life and psychologic adjustment in children and adolescents with early treated phenylketonuria can be normal. *J Pediatr* 2002;140:516–521.
- 194.** Jahja R, van Spronsen FJ, de Sonnevile LM, van der Meere JJ, et al. Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *J Inherit Metab Dis* 2016;39:355-362.
- 195.** Awiszus D, Unger I. Coping with PKU: results of narrative interviews with parents. *Eur J Pediatr* 1990;149:45-51.
- 196.** Mackner LM, McGrath AM, Stark LJ. Dietary recommendations to prevent and manage chronic pediatric health conditions: adherence, intervention, and future directions. *J Dev Behav Pediatr* 2001;22:130-143.
- 197.** Eijgelshoven I, Demirdas S, Smith TA, van Loon JM, et al. The time consuming nature of phenylketonuria: a cross-sectional study investigating time burden and costs of phenylketonuria in the Netherlands. *Mol Genet Metab* 2013;109:237-242.
- 198.** Belanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, et al. Diet in phenylketonuria: a snapshot of special dietary costs and reimbursement systems in 10 international centers. *Mol Genet Metab* 2012;105:390-394.

- 199.** Tuchman M, McCann MT. Phenylalanine and tyrosine quantification by stable isotope dilution liquid chromatography-mass spectrometry from filter paper blood spots. *Clin Chem* 1999;45:571-573.
- 200.** Wendel U, Langenbeck UL. Towards self-monitoring and self-treatment in phenylketonuria—a way to better diet compliance. *Eur J Pediat* 1996;155:105–107.
- 201.** Z. Wang, Y.Z. Chen, S. Zhang, Z. Zhou, Investigation of a phenylalanine biosensor system for phenylketonuria detection, *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2 (2005) 1913–1916.
- 202.** Peterson K, Slover R, Gass S, Seltzer WK, et al. Blood phenylalanine estimation for the patient with phenylketonuria using a portable device. *Biochem Med Metab Biol* 1988;39:98-104.
- 203.** Revicki DA, Osoba D, Fairclough D, Barofsky I, et al. Recommendations on health-related quality of life research to support labeling and promotional claims in the United States. *Qual Life Res* 2000;9:887–900.
- 204.** Arafa MA, Zaher SR, El-Dowaty AA, Moneeb DE. Quality of life among parents of children with heart disease. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:91.
- 205.** Cummings AJ, Knibb RC, King RM, Lucas JS. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. *Allergy* 2010;65:933-945.
- 206.** Pekcanlar Akay A, Hiz Kurul S, Ozek H, Cengizhan S, et al. Maternal reactions to a child with epilepsy: Depression, anxiety, parental attitudes and family functions. *Epilepsy Res* 2011;95:213-220.
- 207.** Packman W, Henderson SL, Mehta I, Ronen R, et al. Psychosocial issues in families affected by maple syrup urine disease. *J Genet Couns* 2007;16:799-809.
- 208.** Landolt MA, Vollrath M, Laimbacher J, Gnehm HE, et al. Prospective study of posttraumatic stress disorder in parents of children with newly diagnosed type 1 diabetes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:682-689.

- 209.** Hatzmann J, Heymans HS, Ferrer-i-Carbonell A, van Praag BM, et al. Hidden consequences of success in pediatrics: parental health-related quality of life—results from the Care Project. *Pediatrics* 2008;122:1030–1038.
- 210.** Hatzmann J, Valstar MJ, Bosch AM, Wijburg FA, et al. Predicting health-related quality of life of parents of children with inherited metabolic diseases. *Acta Paediatr* 2009;98:1205-1210.
- 211.** West CA, Besier T, Borth-Bruhns T, Goldbeck L. Effectiveness of a family oriented rehabilitation program on the quality of life of parents of chronically ill children. *Klin Padiatr* 2009;221:241–246.
- 212.** Lord B, Wastell C, Ungerer J. Parents reactions to childhood phenylketonuria. *Fam Syst Health* 2005;23:204-219.
- 213.** Shulman S, Fisch RO, Zempel CE, Gadish O, et al. Children with phenylketonuria: the interface of family and child functioning. *J Dev Behav Pediatr* 1991;12:315-321.
- 214.** Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettioli E, et al. Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:80.
- 215.** Hatzmann J, Maurice-Stam H, Heymans H, Grootenhuis M. A predictive model of Health Related Quality of life of parents of chronically ill children: the importance of care-dependency of their child and their support system. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:72.

9. EKLER

EK-1

VERİ KAYIT FORMU

Adı/ Soyadı:	Tarih:
Hasta no:	
Telefon:	
✓ Yaş / Cinsiyet:	
✓ Vücut ağırlığı:kgpersantilsds W/H: %
✓ Vücut boyu:cmpersantilsds BMI:
✓ Tanı aldığı yaş:	
✓ Tanı anında yakınması var mıydı? Evet ise neydi?	
✓ Son 1 yıl ortalama fenilalanin (FA) değeri?	
✓ Takip süresince ortalama FA değeri?	
✓ İlk 1 yıl ortalama FA değeri?	
✓ Günlük fenilalanin alımı (mg/kg/gün)	
✓ Günlük protein alımı (gr/kg/gün)	
Anne yaşı / Baba yaşı:	
Anne eğitim düzeyi:	Eğitim yok-İlkokul tamamlanmamış/ İlkokul / Ortaokul/ Lise/ Üniversite
Baba eğitim düzeyi:	Eğitim yok-İlkokul tamamlanmamış/ İlkokul / Ortaokul/ Lise/ Üniversite
Annenin çalışma durumu:	Şu an çalışıyor/ Çalışmıyor
Babanın çalışma durumu:	Şu an çalışıyor/ Çalışmıyor
Anne ve baba birlikte mi yaşıyor?	Evet / Hayır
Anne-baba arasında akrabalık var mı?	Evet / Hayır
Ailede başka fenilketonüri hastası var mı?	Evet / Hayır
✓ Varsa kim / kimler?	
Çocuk sayısı:	- (≤ 2 , > 2)
Evde kaç kişi yaşıyor?	- (≤ 4 , > 4)
Ek hastalık var mı? / Varsa tanısı	Var Yok /
Sürekli ilaç kullanımı / Varsa ismi	Var Yok /
Aylık hane geliri ne kadar?	<1000 TL / 1000-2000 TL / 2000-3000 TL / 3000-4000 TL / >4000 TL
Nerede yaşıyor? (Hangi il / İlçe- km olarak) (Fenilketonüri kliniğinin olduğu şehirde / Diğer şehirlerde)	
Kliniğe ulaşım nasıl sağlanıyor?	Özel araç / Toplu taşıma / Ambulans
Hastaneye ulaşma süresi ne kadar?	
Randevularımızı aksattığınız oluyor mu?	Evet / Hayır
✓ Oluşursa yılda kaç kez? En sık hangi sebeple?	
Yılda kaç kez fenilalanin düzeyi baktırabiliyorsunuz? (Test sıklığı)	
Zeka açısından etkilenmesi var mı?	
✓ Yapılmışsa Denver / WISC-R testi sonucu:	
Düşük proteinli tıbbi besin kullanıyor mu?	Evet / Hayır
✓ Hangilerini?	Ekmek / Makarna / Şehriye / Pirinç / Çikolata /Kek/ Bisküvi / Süt veya süt tozu / Yumurta ikamesi / Peynir
✓ Hayır ise sebebi nedir veya diğer ürünleri neden kullanmıyor?	1. Ulaşmak kolay değil 2. Çok pahalı 3. Tatlarını beğenmiyor 4. Önerilmemiş
Mama kullanıyor mu?	Evet / Hayır

✓ Kullanıyorsa hangi mamayı tüketiyor?	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 1.Anamix ✓ 2.Comida PKU A formula ✓ 3. PKU 2 Prima ✓ 4.Comida PKU B ✓ 5.PKU 2 Secunda ✓ 6.PKU Cooler 10 (sıvı) ✓ 7.PKU Cooler 15 express ✓ 8.PKU Cooler 15 ✓ 9. Lophlex ✓ 10.PKU-3 ✓ 11.Comida PKU C
Aminoasit karışımı tüketim sıklığı nasıldır, günde kaç öğün tüketir?	3 öğünden daha az / 3 öğün ve daha çok
Süt kullanıyor mu?	Evet / Hayır
✓ Kullanıyorsa hangi sütü tüketiyor?	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 1.Dalia likit süt ✓ 2.Prozero ✓ 3.LP Drink
Hasta sosyal ortamlarda formula mama içmek konusunda istekli davranıyor mu?	Evet / Hayır
Çocuğunuz yiyecek kısıtlaması olması nedeniyle yaşgünü partisi gibi bir sosyal ortama gitmeyi reddediyor mu?	Evet / Hayır
Böyle bir sosyal aktiviteye gittiğinde yiyeceklerini önceden hazırlıyor musunuz, yoksa biraz da doğal yiyecekleri yemesine izin veriyor musunuz?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kesinlikle kendi özel yiyeceklerini hazırlarım veya ortamda bulunan vejetaryen besinlerden beslenmesine izin veririm 2. Ara sıra sosyal ortama uyması için bu tür kaçaklar yapmasına izin veririm
Çocuğunuz medikal yiyeceklerin/formuların lezzeti ve kokusu ile ilgili problem yaşıyor mu?	Evet / Hayır
Düzenli olarak öğünlerini alabiliyor mu?	Evet / Hayır
Okula gidiyor mu?	Evet / Hayır / Özel eğitim (Kaynaştırma)
Okula gidiyorsa kaç öğün okulda, kaç öğün evde besleniyor?	
Okulda yenilenler normal gıda mı, yoksa mama mı?	
Diyette kaçak yapıyor mu?	Evet / Hayır
Kaçak yaptığında en sık ne yiyor?	Ekmek / Pirinç / Cips /Simit / Çikolata/ Patates / Makarna /...
Son 1 yılda boşaltma diyeti uyguladınız mı? Kaç kez?	Evet / Hayır
Hastaneye kontrole gelmeden önceki birkaç gün diyetle daha sıkı uymaya çalışıyor musunuz?	Evet / Hayır
Diyeti programlama konusunda diyetisyen desteği alabiliyor musunuz?	Evet / Hayır
Diyetle ilgili problemler yaşadığınızda bu sorunları evde kim çözüyor?	Anne / Baba / Anne-Baba-Çocuk beraber / Diğer
Diyetle ilgili problemleri çözmek sizin için ne kadar zorluk gösteriyor? (1: çok kolay ve 5: çok zor olacak şekilde 1'den 5'e kadar bir puan veriniz)	
Sizce diyetle ve tedaviye uyumu etkileyen en önemli problemler hangisi/hangileridir? (birden fazla şık işaretleyebilirsiniz)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diyeti hazırlamak gün içinde çok zaman alıyor 2. Çocuğun diyetle uyumunu sağlamak çok zaman ve enerji gerektiriyor 3. Bıkmaması için her gün yiyecekleri çeşitlendirmek gerekiyor 4. Diğer çocukların yediklerine özeniyor 5. Düşük proteinli tıbbi besin çeşitleri yeterli değil 6. Sık sık hastaneye gitmek ve kan aldırarak

	<p>hem zaman kaybettiriyor, hem de çocuğun canının acıyor olması tedirginlik yaratıyor</p> <p>7. Hastalığın tanısı ve diyetin hiç bitmeyecek olması bizi çok etkiliyor</p> <p>8. Özel ürün ve aminoasit karışımlarına ulaşmak pek mümkün olmuyor</p> <p>9. Kan ölçümlerinin evde yapılamaması diyetle uyumu zorlaştırıyor</p> <p>10. Çocuğun doyması zor oluyor</p> <p>11. Düşük proteinli tıbbi besinler çok pahalı</p> <p>12. Diğer nedenler</p>
Fenilketonüri hastalığı ile yaşamak ailenizin günlük aktivitelerini olumsuz yönde etkiliyor mu ve sosyal aktivitelerinizi kısıtlıyor mu?	Evet kısıtlıyor / Hayır kısıtlamıyor
Görsel ve işitsel uyaranlara karşı tepkisini, isteğini (örn TV'deki reklamları izlediğinde) dışarıya yansıtıyor mu?	Evet /Hayır
Restoran/AVM/kantin/arkadaş toplantıları gibi sosyal ortamlara girdiğinde kendini nasıl hissediyor? Dışlanmışlık hissine kapılıyor mu?	
Yiyeceklerin üzerinde fenilalanin ve aminoasit içeriğine ait bilgi bulabiliyor musunuz?	Evet / Hayır / Nadiren
Diyette fenilalanin hesabı yapmayı biliyor musunuz?	Evet / Hayır
Evdeki diğer bireylerin beslenmesi çocuğun diyet programıyla uyumlu mu?	Evet / Hayır
Evde fenilalanin içeriği yüksek gıdalar bulunduruluyor mu?	Evet / Hayır
Aile bireyleri için farklı yiyecekler hazırlamak mümkün oluyor mu?	Evet / Hayır
<p>Okul çağı çocuklarında hastanın kendisinin fenilketonüri ve diyet ile ilgili bilgi düzeyi yeterli mi? (10 yaş üzeri çocuklara sorulacak)</p> <p>(Hangi konuda bilgisi yeterli ise o şıkkı daire içine alınız)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fenilketonüri (FKU) hastalığı ve sebebi nedir? 2. Fenilalanin nedir? 3. FKU nasıl tedavi edilmelidir? 4. Kan fenilalanin konsantrasyonunun normal aralığı (mg/dL) nedir? 5. Fenilalanin düzeyi yükseldiğinde kendini nasıl hissediyorsun? 6. Diyetle uymazsan sonuçları ne olur? 7. FKU tedavisinde diyetle en önemli kural nedir? 8. FKU'de diyet tedavisi ne zaman başlamalıdır? 9. Hangi yiyecekler en yüksek fenilalanin içeriğine sahiptir? (iki tanesini sayması yeterli) 10. Hangi yiyecekler FKU diyetinde serbesttir? (iki tanesini sayması yeterli)
<p>Annenin fenilketonüri ve diyet ile ilgili bilgi düzeyi yeterli mi?</p> <p>(Hangi konuda bilgisi yeterli ise o şıkkı daire içine alınız)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fenilketonüri (FKU) hastalığı ve sebebi nedir? 2. Fenilalanin nedir? 3. FKU tanılı bir çocuk tedavi edilmezse sonuçları ne olur? 4. Kan fenilalanin düzeyinin normal aralığı (mg/dL) nedir? 5. Hangi aralıklarla çocuğunuzun FA kan düzeyinin kontrol edilmesi gerekir? 6. Eğer çocuğunuzun fenilalanin düzeyi yükselirse nasıl bulgular görülebilir? 7. FKU nasıl tedavi edilmelidir? 8. FKU tedavisinde diyetle en önemli kural nedir? 9. FKU'de diyet tedavisi ne zaman başlamalıdır?

	<p>10. Hangi yiyecekler en yüksek fenilalanin içeriğine sahiptir? (iki tanesini sayması yeterli)</p> <p>11. Hangi yiyecekler FKU diyetinde serbesttir? (iki tanesini sayması yeterli)</p> <p>12. Bir meyve değişimine örnek verir misiniz?</p> <p>13. Bir sebze değişimine örnek verir misiniz?</p> <p>14. Bir ekmek değişimine örnek verir misiniz? Bir ekmek değişimi ne kadar fenilalanin içerir?</p> <p>15. Toz mamalar veya aminoasit içecekleri günde kaç öğünde verilmelidir?</p>
Öğretmen, arkadaş ve akrabalar konu ile bilgilendirilmiş mi?	Evet / Hayır
Öğretmen, arkadaş ve akrabaları diyetle uyumu konusunda hastayı destekliyor mu?	Evet / Hayır
Diğer FKU tanımlı çocukların anneleri ile görüş alışverişi yapabiliyor musunuz?	Evet / Hayır
FKU ve diyet ile ilgili bilgi düzeyinizin artırılabilmesi için neler yapılmasını önerirsiniz?	<p>1. Video yayınları</p> <p>2. Eğitim toplantıları</p> <p>3. Kamplar/Piknik günleri</p> <p>4. Kitapçıkların güncellenmesi, bastırılıp dağıtılması</p> <p>5. Yeni yiyecek tarifleri ile diyetin çeşitlendirilmesi</p> <p>6. İnternet sitesi ve forumların güncellenmesi</p> <p>7. Sosyal medya aracılığıyla oluşturulan gruplarda paylaşımların artırılması</p> <p>8. Bireysel hasta görüşmeleri planlanması</p> <p>9. Diğer</p> <p>10. Önerim yok.</p>
Sizi takip eden hekim/bölüm ile ilgili düşüncelerinizi 1'den 5'e kadar puanlayınız. (1:hiç memnun değilim, 5: çok memnunum)	
Sizi takip eden diyetisyen ile ilgili düşüncelerinizi 1'den 5'e kadar puanlayınız. (1:hiç memnun değilim, 5: çok memnunum)	
Yaşam kalitesi (SF-36) formu skorları:	

EK-2**YAŞAM KALİTESİ (SF-36) FORMU**

Adı-Soyadı:

Tarih:

1. Genel sağlığını nasıl değerlendirirsiniz?**Bir tanesini yuvarlak içine alınız.**

a.	Mükemmel	
b.	Çok iyi	
c.	İyi	
d.	Orta	
e.	Kötü	

2. Geçen yıl ile karşılaştırıldığında, sağlığını şu an için nasıl değerlendirirsiniz?**Bir tanesini işaretleyiniz.**

a.	Geçen seneden çok daha iyi	
b.	Geçen seneden biraz daha iyi	
c.	Geçen sene ile aynı	
d.	Geçen seneden biraz daha kötü	
e.	Geçen seneden çok daha kötü	

3. Aşağıda gün boyunca yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır. Sağlığını bunları yaparken sizi sınırlandırmakta mıdır? Öyleyse ne kadar?**Bir tanesini yuvarlak içine alınız.**

AKTİVİTELER		Evet, çok kısıtlıyor	Evet, çok az kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a.	Kuvvet gerektiren aktiviteler (koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlar)	1	2	3
b.	Orta aktiviteler (bir masayı oynatmak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, bowling, golf)	1	2	3
c.	Sebze-meyveleri kaldırmak, taşımak	1	2	3
d.	Pek çok katı çıkmak	1	2	3
e.	Tek katı çıkmak	1	2	3
f.	Çömelmek, diz çökmek, eğilmek	1	2	3
g.	1 kilometreden fazla yürüyebilmek	1	2	3
h.	Pek çok mahalle arası yürüyebilmek	1	2	3
i.	Bir mahalleden (sokak) diğerine yürümek	1	2	3
j.	Kendi kendine yıkanmak, giyinmek	1	2	3

4. Son bir ay içerisinde, bedensel sağlığınız yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

		Evet	Hayır
a.	İş ya da diğer aktiviteler için harcadığınız zamanda kesinti	1	2
b.	İstediğinizden daha az miktar işin tamamlanması	1	2
c.	İşin veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlama	1	2
d.	İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması	1	2

5. Son bir ay içerisinde, duygusal problemler (örneğin-üzüntü ya da sinirli hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

		Evet	Hayır
a.	İş ya da diğer aktiviteler ayırdığınız süreden kesilme oldu mu?	1	2
b.	Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?	1	2
c.	İş veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?	1	2

6. Geçen bir ay içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

a.	Hiç etkilemedi	5
b.	Biraz etkiledi	4
c.	Orta derecede etkiledi	3
d.	Oldukça etkiledi	2
e.	Aşırı etkiledi	1

7. Son bir ay içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz?

Bir tanesini işaretleyiniz.

a.	Hiç	
b.	Çok hafif	
c.	Hafif	
d.	Orta	
e.	Şiddetli	
f.	Çok şiddetli	

8. Son bir ay içerisinde, ağrı normal işinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

a.	Hiç etkilemedi	5
b.	Biraz etkiledi	4
c.	Orta derecede etkiledi	3
d.	Oldukça etkiledi	2
e.	Aşırı etkiledi	1

9. Aşağıdaki sorular sizin son bir ay içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğinize en yakın olan sadece bir cevap verin.

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

		Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
a.	Kendinizi capcanlı hissettiniz mi?	6	5	4	3	2	1
b.	Çok sinirli bir kişi misiniz?	1	2	3	4	5	6
c.	Kendinizi hiçbir şey güldürmeyecek kadar batmış hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
d.	Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	6	5	4	3	2	1
e.	Kendinizi enerjik hissettiniz mi?	6	5	4	3	2	1
f.	Kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
g.	Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
h.	Kendinizi mutlu hissettiniz mi?	6	5	4	3	2	1
i.	Kendinizi yorgun hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

10. Geçen bir ay içerisinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, sosyal aktivitelerinize (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

a.	Her zaman	1
b.	Çoğu zaman	2
c.	Bazen	3
d.	Nadiren	4
e.	Hiçbir zaman	5

11. Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru ya da yanlıştır?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

		Tamamen doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Tamamen yanlış
a.	Diğer insanlardan biraz daha kolay hasta oluyorum	1	2	3	4	5
b.	Tandığım herkes kadar sağlıklıyım	5	4	3	2	1
c.	Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum	1	2	3	4	5
d.	Sağlığım mükemmel	5	4	3	2	1

EK-3**KONTROL GRUBU DEĞERLENDİRME FORMU**

Adı / Soyadı:	Tarih:	Telefon:
Yaş / Cinsiyet:		
Anne eğitim düzeyi:	Eğitim yok-İlkokul tamamlanmamış / İlkokul / Ortaokul / Lise / Üniversite	
Annenin çalışma durumu:	Şu an çalışıyor/ Çalışmıyor	
Babanın çalışma durumu:	Şu an çalışıyor/ Çalışmıyor	
Anne ve baba birlikte mi yaşıyor?	Evet / Hayır	
Çocuk sayısı:	- (≤2, >2)	
Evde kaç kişi yaşıyor?	- (≤4, >4)	
Aylık hane geliri ne kadar?	<1000 TL / 1000-2000 TL / 2000-3000 TL / 3000-4000 TL / >4000 TL	

YAŞAM KALİTESİ (SF-36) FORMU**1. Genel sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?**

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

f.	Mükemmel	
g.	Çok iyi	
h.	İyi	
i.	Orta	
j.	Kötü	

2. Geçen yıl ile karşılaştırıldığında, sağlığınızı şu an için nasıl değerlendirirsiniz?

Bir tanesini işaretleyiniz.

f.	Geçen seneden çok daha iyi	
g.	Geçen seneden biraz daha iyi	
h.	Geçen sene ile aynı	
i.	Geçen seneden biraz daha kötü	
j.	Geçen seneden çok daha kötü	

3. Aşağıda gün boyunca yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır. Sağlığınız bunları yaparken sizi sınırlandırmakta mıdır? Öyleyse ne kadar?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

AKTİVİTELER		Evet, çok kısıtlıyor	Evet, çok az kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a.	Kuvvet gerektiren aktiviteler (koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlar)	1	2	3
b.	Orta aktiviteler (bir masayı oynatmak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, bowling, golf)	1	2	3
c.	Sebze-meyveleri kaldırmak, taşımak	1	2	3
d.	Pek çok katı çıkmak	1	2	3
e.	Tek katı çıkmak	1	2	3
f.	Çömelmek, diz çökmek, eğilmek	1	2	3
g.	1 kilometreden fazla yürüyebilmek	1	2	3
h.	Pek çok mahalle arası yürüyebilmek	1	2	3
i.	Bir mahalleden (sokak) diğerine yürümek	1	2	3
j.	Kendi kendine yıkanmak, giyinmek	1	2	3

4. Son bir ay içerisinde, bedensel sağlığınız yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

		Evet	Hayır
e.	İş ya da diğer aktiviteler için harcadığınız zamanda kesinti	1	2
f.	İstedığınızden daha az miktar işin tamamlanması	1	2
g.	İşin veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlama	1	2
h.	İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması	1	2

5. Son bir ay içerisinde, duygusal problemler (örneğin-üzüntü ya da sınırlı hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

		Evet	Hayır
d.	İş ya da diğer aktiviteler ayırdığınız süreden kesilme oldu mu?	1	2
e.	Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?	1	2
f.	İş veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?	1	2

6. Geçen bir ay içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

f.	Hiç etkilemedi	5
g.	Biraz etkiledi	4
h.	Orta derecede etkiledi	3
i.	Oldukça etkiledi	2
j.	Aşırı etkiledi	1

7. Son bir ay içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz?

Bir tanesini işaretleyiniz.

g.	Hiç	
h.	Çok hafif	
i.	Hafif	
j.	Orta	
k.	Şiddetli	
l.	Çok şiddetli	

8. Son bir ay içerisinde, ağrı normal işinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

f.	Hiç etkilemedi	5
g.	Biraz etkiledi	4
h.	Orta derecede etkiledi	3
i.	Oldukça etkiledi	2
j.	Aşırı etkiledi	1

9. Aşağıdaki sorular sizin son bir ay içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğinize en yakın olan sadece bir cevap verin.

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

		Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
j.	Kendinizi capcanlı hissettiniz mi?	6	5	4	3	2	1
k.	Çok sinirli bir kişi misiniz?	1	2	3	4	5	6
l.	Kendinizi hiçbir şey güldürmeyecek kadar batmış hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
m.	Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	6	5	4	3	2	1
n.	Kendinizi enerjik hissettiniz mi?	6	5	4	3	2	1
o.	Kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
p.	Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
q.	Kendinizi mutlu hissettiniz mi?	6	5	4	3	2	1
r.	Kendinizi yorgun hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

10. Geçen bir ay içerisinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, sosyal aktivitelerinize (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

f.	Her zaman	1
g.	Çoğu zaman	2
h.	Bazen	3
i.	Nadiren	4
j.	Hiçbir zaman	5

11. Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru ya da yanlıştır?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

		Tamamen doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Tamamen yanlış
e.	Diğer insanlardan biraz daha kolay hasta oluyorum	1	2	3	4	5
f.	Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	5	4	3	2	1
g.	Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum	1	2	3	4	5
h.	Sağlığım mükemmel	5	4	3	2	1

EK-4

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu:

Sayın hasta,

Fenilketonüri kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Bu hastalıkla doğan çocuklar proteinli gıdalarda bulunan fenilalanin isimli bir aminoasiti metabolize edemezler. Sonuçta kanda ve diğer vücut sıvılarında artmış olan fenilalanin ve onun artıkları çocuğun gelişmekte olan beyinde hasar yapar ve ileri derecede zihinsel özürli olmasına ve sinir sistemini ilgilendiren daha birçok belirtinin ortaya çıkmasına neden olur.

Erken teşhis edildiğinde fenilketonüri tedavi edilebilen bir hastalıktır. Tedavide genel ilke gıda ile alınan fenilalanin miktarını azaltarak kan fenilalanin düzeyini normal sınırlar içinde tutmaktır. Diyet tedavisi için fenilalanini çok azaltılmış veya fenilalanin içermeyen özel ve ilaç niteliğindeki mamaların ve protein içeriği azaltılmış un, ekmek, makarna gibi ürünlerin kullanılması gerekir. Fenilketonüri hastalığı özel olarak üretilmiş düşük proteinli diyet ürünleri ile uygun bir şekilde tedavi edilirse hastanın normal zekaya kavuşması mümkündür.

Bu çalışmada sizden rutin kontrollerinize alınan kan tetkikleri, boy-kilo ölçümleri kullanılacaktır. Çalışmaya katılmanız, kliniğimizde izlenen fenilketonüri hastalarının diyet uyumunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Çalışmaya katılım tek kontrole sınırlıdır. Hastalığınızın ve tedavisinin gerektirdiği sıklıkta kontrollerinize gelmeye devam edeceksiniz. Çalışma için tekrar çağırılmayacaksınız. Sizinle birlikte yaklaşık 100 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlanmaktadır.

Hasta bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıdaki bilgileri 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:

Telefon:

Adres:

İmzası:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı- soyadı: Prof. Dr. Nur Arslan / Dr. İdil Akay Hacı **Telefon:**0505 5252151 / 0554 5147310

İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı:

Görevi:

İmzası:

Tarih:/...../.....

EK-5 ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Kararlık.

05.08.2016

Sayı: 721

Sayın Prof.Dr.Nur ARSLAN,

Kurulunuz tarafından 04.08.2016 tarih ve 2856-GOA protokol numaralı 2016/22-16 karar numarası ile görüşülen "Fenilketonüri Tanılı Hastalarda Tedaviye Uyumu Etkileyen Faktörlerin Araştırılması" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	2856-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Fenilketonüri Tanılı Hastalarda Tedaviye Uyumu Etkileyen Faktörlerin Araştırılması	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Nur ARSLAN Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

Karar No:2016/22-16	Tarih:04.08.2016
KARAR BİLGİLERİ	Prof.Dr.Nur ARSLAN'ın sorumlusu olduğu "Fenilketonüri Tanılı Hastalarda Tedaviye Uyumu Etkileyen Faktörlerin Araştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.
ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ecè BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Şeyda SEREN İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	