

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

YÜKSEK LİSANS

**BEBEK VE KÜÇÜK ÇOCUK DÖNEMİNDEKİ
FENİLKETONÜRİ HASTALARINDA ANNE-BABALARA
YÖNELİK KILAVUZ GELİŞTİRME**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
MÜCAHİT MUSLU**

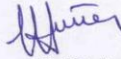
**DANIŞMAN
PROF. DR. MÜBECCEL DEMİRKOL**

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

İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI**YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları) Programında Yüksek Lisans öğrencisi Mücahit MUSLU tarafından Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL'un danışmanlığında hazırlanan "Bebek ve Küçük Çocuk Dönemindeki Fenilketonüri Hastalarında Anne-Babalara Yönelik Kılavuz Geliştirme" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 29/08/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.



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



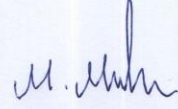
Jüri – Danışman
Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



Jüri
Dr. Öğr. Üyesi Nihan ÇAKIR BİÇER
İstanbul Kültür Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü

BEYAN**BEYAN**

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

**Mücahit MUSLU**

İTHAF

Bu çalışmayı aileme ve fenilketonüri ile yaşayan tüm ailelere ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin çok verimli bir şekilde geçmesini sağlayan, bilimsel temelli düşünme konusunda bana yeni ufuklar açan, fenilketonüri hastalığı konusunda bizleri tutkulu bir diyetisyen haline getiren, tezimin tüm aşamalarında desteğini sürekli hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Mübeccel Demirkol'a

Yüksek lisans eğitimimiz boyunca derslerimizde titizlikle bizlere bilgilerini aktaran değerli hocam Prof. Dr. Gülden Gökçay'a

Tez süreci boyunca destekleri ve motive edici tutumlarından dolayı İ.T.F. Çocuk Metabolizma ve Beslenme Polikliniği çalışanlarına,

İ.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme Programı eğitimini birlikte tamamladığımız değerli yüksek lisans arkadaşlarıma,

Polikliniğimizde bizlere umut sağlayan ve mesleğimize bağlayan değerli çocuklar ve ailelerine,

Mesleki yaşantımda bana destek olup tez sürecinde her zaman kolaylık sağlayan İstanbul Arel Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü akademik kadrosuna,

Lisans eğitimimden beri her konuda danıştığım ve desteklerini yaşamımın her alanında hissettiğim değerli dostlarım Uz. Dyt. Kübra Yıldız ve Uz. Dyt. Seda Kermen'e,

Koşulsuz sevgi ve emek ile bu günlere gelmemi sağlayan aileme,

Teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. FENİLKETONÜRİ.....	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Patofizyoloji.....	4
2.1.3. Genetik.....	7
2.1.4. Epidemiyoloji.....	8
2.1.5. Tanı Yöntemleri	10
2.1.6. Sınıflandırma.....	13
2.1.7. Klinik Semptom ve Bulguları	13
2.2. FENİLKETONÜRİ VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	14
2.2.1. Diyet Tedavisi	15
2.2.1.1. Fenilalanin Değişimleri.....	16
2.2.1.2. Anne Sütü.....	18
2.2.1.3. Fenilalaninsiz Tıbbi Formulalar	18
2.2.1.4. Fenilalanin Kısıtlı Tıbbi Ürünler.....	19
2.2.1.5. Tıbbi Beslenme Tedavisinde Serbest Kullanılan Düşük Proteinli Besinler	20
2.2.2. Tetrahidrobiopterin Tedavisi.....	20
2.2.3. Büyük Nötral Aminoasitler.....	21

2.2.4. Glikomakropeptidler	22
2.2.5. Gen Tedavisi	23
2.2.6. Enzim Tedavisi	23
2.3. KANITA DAYALI TIP	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	32
5.1. Yenidoğan Tarama Programı ve Anne ile Babanın Bilgilendirilmesi	35
5.2. Tanı Konulması ve Tanının Aile Tarafından Kabulü	37
5.3. Tanı Sonrası Tedaviye Başlama ve Kan Değeri Sonuçlarının Yorumlanması	38
5.4. Kan Değeri Takipleri ve Önemi	40
5.5. Merkezlerde Yapılan Düzenli Kontroller	41
5.6. İlk 6 Ay Boyunca Anne Sütü Kullanımı ve Emzirme	42
5.7. Fenilketonüri Hastalarında Büyüme ve Gelişme	44
5.8. Tamamlayıcı Beslenme Dönemi Özellikleri	45
5.9. Tamamlayıcı Beslenme Döneminde Diyet Uygulamaları	46
5.10. Fenilalaninsiz Tıbbi Formülalar	48
5.11. Fenilketonüri Hastalarında Diyete Uyum	48
5.12. Tıbbi Beslenme Tedavisinin Etkileri	50
5.12.1. İştah Düzeyi ve Beslenme Davranışı	50
5.12.2. Vitamin ve Mineraller	52
5.12.3. Yağ Asitleri ve Karnitin	53
5.12.4. Antioksidan Kapasite	54
5.12.5. Kalsiyum ve Kemik Sağlığı	55
5.13. Tatlandırıcılar	56
5.14. Fenilketonüri Hastalarında Görülebilen Sorunlar	57
5.14.1. Nörobilişsel Sorunlar	57
5.14.2. Psikososyal Sorunlar	59
5.15. Fenilketonüri Tedavisini Etkileyen Sosyal Etmenler	61
5.16. Fenilketonüri Hastalarının Ebeveynlerinin Görüşleri	62
5.17. Fenilketonüri Hastalığının Ekonomik Yükü	63
KAYNAKLAR	65

EKLER.....	82
ETİK KURUL KARARI	105
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	108
ÖZGEÇMİŞ	109

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Ülkelere göre kabul edilen günlük fenilalanin toleransı ve hedef kan fenilalanin değer aralıkları	6
Tablo 2: Hastalığın ülkelere göre prevalansları	8
Tablo 3: Fenilketonüri sınıflandırması ve günlük fenilalanin toleransı.....	13
Tablo 4: Bebek ve küçük çocuk döneminde fenilalanin, tirozin ve protein ihtiyaçları ..	16
Tablo 5: Besin gruplarının değişim içerikleri	17
Tablo 6: Anne sütü, adapte mamalar ve inek sütü fenilalanin içerikleri	18
Tablo 7: Ülkemizde kullanılan bazı firmaların fenilalanin kısıtlı tıbbi ürünleri.....	19
Tablo 8: Kılavuzun ilerleme basamakları ve dikkat edilmesi planlanan noktalar	26
Tablo 9: İskoç Üniversitelerarası Kılavuzlar Ağı kanıt düzeyleri	27
Tablo 10: İskoç Üniversitelerarası Kılavuzlar Ağı öneri dereceleri	27
Tablo 11: Araştırmada kullanılan literatürün İskoç Üniversitelerarası Kılavuzlar Ağı yöntemine göre kaynakça sırası ile sınıflandırması	28
Tablo 12: Araştırmada kullanılan ulusal veya uluslararası kurum literatürleri	29
Tablo 13: Kılavuzun geliştirilmesinde kullanılan öneriler	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Mental retardasyon patofizyolojisi	5
Şekil 2: Hastalığın genel patofizyolojisi	7
Şekil 3: Türkiye’de yeni doğan izlem modeli.....	11
Şekil 4: T.C. Sağlık Bakanlığı fenilketonüri taraması akış şeması.....	12
Şekil 5: Fenilketonüri hastalarının tedavisi için kullanılan yöntemler	15

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AA-MF: Amino asit bazlı modifiye formulalar

AAM: Amino asit karışımı

ACMG: Amerikan Tıbbi Genetik ve Genom Akademisi (American College of Medical Genetics and Genomics)

AD-SoS: Genliğe bağlı ses hızı (amplitude-dependent speed of sound)

ADMA: Dimetilarjinin

BH4: Tetrahidrobiopterin

BIMDG: İngiltere Doğumsal Metabolik Hastalıklar Çalışma Grubu (British Inherited Metabolic Disease Group)

BTE: Besinlerin termik etkisi

CAT: Katalaz aktivitesi

CGMP-AA: Hız sınırlayıcı amino asit ile desteklenmiş kazein glikomakropeptid

CMPA: Şiddetli inek sütü protein alerjisi

DHA: Dokozahekzaenoik asit

DSM-IV: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 4 (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4)

EFSA: Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority)

EPA: Eikozapentaenoik asit

ESPGHAN: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition)

ESPKU: Avrupa Fenilketonuri ve Akraba Hastalıklar Derneği (European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria)

GMP: Glikomakropeptid

GSH: Glutatyon

GSH-Px: Glutatyon peroksidaz

HPA: Hiperfenilalaninemi

HRQoL: Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeği (Health-Related Quality of Life)

IQ: Zeka katsayısı (İntelligence Ouotient)

KDT: Kanıta dayalı tıp

LNAA: Büyük nötral aminoasitler

LPD: Düşük proteinli diyet

LPF: Düşük proteinli gıdalar

LSA: Lipit bağlı sialik asit

MDA: Malondialdehit

NIH: Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health)

NOX: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz

PAH: Fenilalanin hiroksilaz

PAL: Fenilalanin amonyum liyaz

PAHdb: Fenilalanin hidroksilaz gen bankası (Phenylalanine Hydroxylase Gene Database)

PHE: Fenilalanin

PKU: Fenilketonüri (Phenlyketonuria)

RBC: Kırmızı kan hücreleri

RCT: Randomize kontrollü deneyler

SDMA: Simetrik dimetilarginin

SIGN: İskoç Üniversitelerarası Kılavuzlar Ağı (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

SOD: Süperoksit dismutaz

T-AOC: Toplam antioksidan kapasite

TAS: Total antioksidan

TOS: Total oksidasyon

TSA: Total sialik asit

TYR: Tirozin

UNICEF: Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (United Nations International Children's Emergency Fund)

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

ÖZET

Muslu, M. (2019). Bebek ve Küçük Çocuk Dönemindeki Fenilketonüri Hastalarında Anne-Babalara Yönelik Kılavuz Geliştirme. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Yüksek Lisans. İstanbul.

Amaç: Bebek ve küçük çocuk dönemindeki fenilketonüri hastalarının anne-babalarına yönelik kanıta dayalı tıp ilkeleri doğrultusunda kılavuz hazırlamak amaçlanmıştır.

Yöntem: Kılavuzun hazırlanması için Pubmed veri tabanında 2009-2019 tarihleri arasında yayımlanan fenilketonüri ile ilgili çalışmalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar içinde 0-2 yaş grubu ile yapılmış çalışmalara öncelik verilerek hayvan çalışmaları ve İngilizce olmayan çalışmalar dışlanmıştır. Çalışmalar İskoç Üniversitelerarası Kılavuzlar Ağı kullanılarak kanıt düzeylerine göre sınıflandırılmış ve öneri dereceleri belirlenmiştir.

Bulgular: Toplamda 144 çalışma sınıflandırılmıştır. A kanıt düzeyinde çalışmalar bulunmamıştır. B kanıt düzeyinde yenidoğan tarama programının gerekliliği, fenilketonüri hastalarının tedavi edilmesi gerekliliği, hedeflenen kan fenilalanin düzeyleri ve kan değeri takip parametreleri ile ilgili öneriler geliştirilmiştir. Hastalığın takip ve yönetimine ilişkin geliştirilen önerilerin çok büyük çoğunluğu C ve D kanıt düzeyinde öneriler olmuştur.

Sonuç: Hastalığın tedavisinde klinik deneyim ve uzman görüşleri ön plandadır. Ailelere yönelik hazırlanan bu kılavuz da C ve D düzey öneriler ağırlıklı olarak hazırlanmıştır. Ailelerin hastalık sürecini iyi kontrol edebilmeleri için kılavuza uymaları gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fenilketonüri, aile kılavuzu, hastalık yönetimi, yenidoğan tarama programı, kalıtsal metabolik hastalıklar

ABSTRACT

Muslu, M. (2019). Developing a Guide for Parents in Phenylketonuria Patients in Infants and Young Children. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Child Health and Diseases. Master's Degree. İstanbul.

Objective: To prepare a guide for the parents of phenylketonuria patients (infants and young children) in accordance with the evidence-based medical principles.

Method: In order to prepare the guide, studies on phenylketonuria that were published in Pubmed database between the years 2009-2019 were evaluated. During the evaluation process, studies on animals and the ones that were not published in English were excluded. The priority was given to the studies that were carried out on the infants between the ages 0-2. The studies were classified according to their level of evidence by using the Scottish Interuniversity Guidelines Network and their degrees of advice were determined.

Findings: A totality of 144 studies were classified. At the evidence-level of A, there were not any studies. At the evidence-level of B, advices/suggestions regarding the necessity of the neonatal screening program, the need to treat phenylketonuria patients, the targeted blood phenylalanine levels and the blood value monitoring parameters were generated. The vast majority of the advices that were generated concerning the follow-up and management of the disease were at the evidence-level of C and D.

Conclusion: Clinical experience and expert opinions are of primary importance concerning the treatment of the disease. This guide, which is prepared for families, is mainly prepared with C and D level advices/suggestions. Families need to follow the guidelines in order to control the disease process well.

Keywords: Phenylketonuria, family guide, disease management, newborn screening program, hereditary metabolic diseases

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fenilketonüri (phenylketonuria – PKU) karaciğerde sentezlenen ve elzem bir aminoasit olan fenilalanini (PHE) tirozine (TYR) dönüştüren fenilalanin hidroksilaz (PAH) enzimi ve bu enzimin kofaktörü olan tetrahidrobiopterinin (BH4) biyosentezindeki sorunlar sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Fenilalaninin tirozine dönüşmemesi sonucu dokularda ve vücut sıvılarında fenilalanin miktarı artmaktadır. Beyinde fenilalanin miktarının artması ve nötral aminoasitlerin azalması sonucu protein ve nörotransmitter sentezi azalmakta ve mental retardasyon gözlenmektedir (1). Fenilketonürinin doğal seyirinde, bebeklik ve çocukluk dönemlerinde başlayan ilerleyici ve geri dönüşü olmayan nörolojik bozulmalar görülmektedir. Bu bozukluklar hastalarda zihinsel, davranışsal, nörolojik ve fiziksel sorunlara neden olmaktadır. En sık rastlanan sorunlar; fenilasetik asit atılımından kaynaklanan idrarda küf kokusu, egzama, saçlarda seyrelme, cilt ve iris pigmentasyonu, mikrosefali, nörolojik bozukluklar, beslenme yetersizlikleri, büyüme ve gelişmede geçikme ve hafif düzeyden yüksek düzeye kadar değişen mental geriliktir (2). Fenilketonüri tanısı alan hastalarda mental retardasyonu önlemek için uygun tedaviye tanı anından itibaren başlanması gerekmektedir. Gelişen teknoloji ile birlikte artık doğum öncesi ve sonrası yapılan tarama programları ile tanı kolayca konulabilmektedir (3). Ülkemizde 1986 yılında Yenidoğan Tarama Programı başlatılmış ve günümüzde Ulusal Yenidoğan Tarama Programı kapsamında Konjenital Hipotiroidi, Biyotidinaz Eksikliği, Kistik Fibrozis ve Fenilketonüri tarama programında yer almaktadır (4). Tarama programları sonucunda ülkemizde PKU prevalansı 1/4200 oranında gözlenmektedir (5).

Fenilketonüri tedavisinde en yaygın ve güvenilir tedavi yöntemi ömür boyu PHE kısıtlı diyettir. Bunun yanında BH4 tedavisi, büyük nötral aminoasit (LNAA) tedavisi, gen tedavisi, glikomakropeptid (GMP) ve fenilalanin amonyum liyaz (PAL) gibi tedaviler de uygulanmaktadır (6,7). Tanı anından itibaren mental retardasyonun oluşmaması için en geç 20 gün içinde diyet tedavisine başlamak gerekmektedir. İlk iki yaş içinde gerçekleştirilecek uygulamalar yetişkinlik dönemi yaşam kalitesini etkilemektedir. Bu dönemde hastanın kan değerlerinin, büyüme ve gelişmesinin, mental

durumunun ve beslenme davranışlarının yakından takip edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle bu dönemde sağlık profesyonelleri tarafından sürecin multidisipliner bir ekiple yakından izlenerek kontrol edilmesi yanı sıra hastaya bakmakla yükümlü kişilerin de eğitilmesi gerekmektedir (1, 2, 8, 9).

Bu çalışmada bebek ve küçük çocuk dönemindeki fenilketonüri hastalarının hastalık sürecinin kontrolü için hastanın bakımından sorumlu olan anne ve babalar için kılavuz geliştirmek amaçlanmıştır. Geliştirilecek kılavuz bebeğin doğum anından itibaren iki yaşına kadar hastalığın tüm süreçlerini kapsayacak şekilde kanıta dayalı tıp ilkeleri doğrultusunda belirlenen öneriler ile planlanması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FENİLKETONÜRİ

2.1.1. Tarihçe

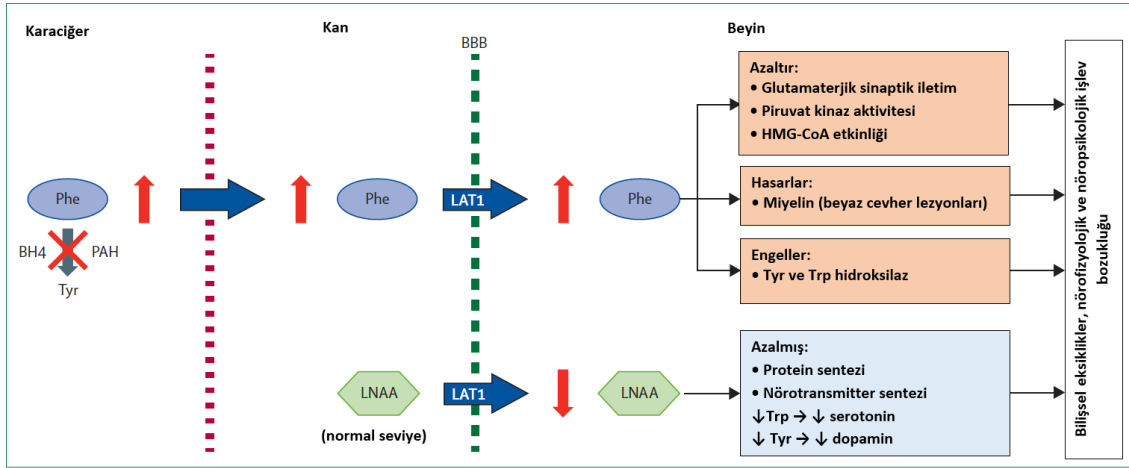
Fenilketonüri ilk defa 1934 yılında Norveçli bir biyokimya uzmanı ve hekim olan Asbjorn Folling tarafından tanımlanmıştır. Mental geriliği olan iki kardeşin idrarında fenilpürivik asit saptanması ile hastalığa ‘imbecillitas phenylpyruvica’ ismini vermiştir. Hastalık için ‘Fölling Hastalığı’ ve ‘Fenilpürivik oligofreni’ isimleri de kullanılmıştır (10). Enzimoloji ve beyin metabolizması konusunda araştırmalar yapan Juda Hirsch Quastel 1935 yılında o zamana kadar imbecillitas phenylpyruvica olarak bilinen bu hastalığa idrarla bir ketoasit olan fenilpürivik asit atımında artış olduğundan ‘fenilketonüri’ adının verilmesinin uygun olacağını belirtmiş ve bu öneri kabul görmüştür. 1937 yılında Lionel Sharples Penrose ve Juda Hirsch Quastel hastalığın patogenezi konusunda çalışmalara başlamıştır. Hastalara ve sağlıklı kişilere fenilalanin, tirozin, alanin ve pürivik asit vererek idrarda fenilpürivik asit değerlendirmelerini yapmış ve L-fenilalanin verilmesinin idrarda fenilpürivik asit artmasına neden olduğunu bulmuşlardır. Penros 1938 yılında “‘The Colcheser Survey: An Etiological Study of 1280 Cases of Mental Defect’” ismiyle yazdığı kitabında mental reterdasyonun biyolojik nedenlere bağlı olduğunu, aynı zamanda her zaman olmasa bile bu hastaların mavi göz ve açık tenli olduğunu belirtmiştir (11, 12). George A. Jervis 1947 yılında fenilpürivik oligofrenide fenilalanin hidroksilasyonunun bozuk olduğunu göstermiştir. Bu nedenle Jervis fenilketonüri hastalarının karaciğerinde fenilalanin hidroksilaz enziminin yetersiz olduğunu düşünmüştür (13, 14). Louis I. Woolf tarafından 1951 yılında fenilalaninden fakir diyet ile ilgili ilk çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada fenilalanin ve yıkım ürünlerini azaltabilirse beyin işlevlerini düzeltebileceğini ancak bunun fenilalanine ne kadar süre maruz kalındığıyla yakın ilişkili olduğunu, aynı zamanda mümkün olan en kısa sürede fenilalaninden fakir diyetle başlanarak fenilalanin miktarının azaltılması gerektiğini vurgulamıştır (15). Ancak Woolf ilk yayınında fenilalanin kısıtlı diyetin nasıl yapılacağına dair ayrıntılı bir bilgi vermemiştir ve 1955 yılında ayrıntılı bilgileri de içeren diyet tedavisi ile ilgili yazısını yayınlamıştır (16). Fenilketonürinin taranması için William R. Centerwall, Altbezi Dieper Testi’ni geliştirerek ilk çalışmayı yapmıştır. Bu testte bebeğin idrarıyla ıslanmış beze demir klorür solüsyonu damlatılarak yeşile

dönen bezlere fenilketonüri tanısı konulmuştur. Los Angeles'te 1957 yılında yapılan tarama çalışmasında fenilketonüri sıklığı %1 olarak bulunmuştur (17). Helen K Berry 1959 yılında testi geliştirerek çocuğun bezine sürülen filtre kağıdından tanı koymaya başlamıştır (18). Robert Guthrie 1962 yılında hala kullanılmakta olan Guthrie Testi'ni geliştirmiştir. Besiyerine *Bacillus subtilis*'in çoğalmasını baskılayan b-2-thienylalanine maddesi konulmuş ve örnekte fenilalanin yüksekse bu baskılanmanın kalkıp bakterilerin çoğalması sağlanarak tanı konması sağlanmıştır. Daha sonra filtre kağıdına damlatılan kan örneği üzerinden çalışmalarını yaparak Guthrie kağıdını geliştirmiştir (19). Seymour Kaufman ve Daniel B. Fisher 1970 yılında fare karaciğerinden fenilalanin hidroksilaz enzimini izole ederek bu enzimin kofaktörünün tetrahidrobiopterin olduğunu belirlemişlerdir (20). Savio L.C. Woo tarafından 1974 yılında fenilalanin hidroksilaz enzimi insan karaciğerinden izole edilmiştir (21). Robson ve Woo aynı zamanda 1982 yılında bu enzimin yapılmasını kontrol eden genin 12. kromozom üzerinde olduğunu belirlemiştir (22). Woo aynı zamanda fenilketonüri hastalığının doğum öncesi tanısının yapılabileceğini de göstermiştir (23). Fenilketonüri tanılı annelerin bebeklerinin araştırılması ile Richard Koch tarafından meternal fenilketonüri çalışmaları genişletilmiştir (24). Charles R. Scriver'in çabalarıyla 1990'da bir kelime işlemci olan ve 1993'te günümüzde kullanılan halini alan genetik veri tabanı 'Phenylalanine Hydroxylase Gene Database' (PAHdb) kurulmuştur.

2.1.2. Patofizyoloji

Fenilketonüri hastalarında beyin hasarı patogenezi tam olarak anlaşılmamış olup yüksek serum fenilalanin düzeyi ile ilişkilendirilmektedir. Fenilketonüri hastalarında fenilalaninin tirozine dönüşmemesinden dolayı dokular ve vücut sıvılarında miktarı artmaktadır. Tirozin, melanin, dopamin ve norepinefrin de dahil olmak üzere diğer biyojenik aminlerin sentezine yol açan düşük kan fenilalanin seviyeleri ile yarı-temel bir amino asit haline gelmektedir. Kan ve beyindeki fenilalanin seviyelerinin oranı yaklaşık 4:1'dir. Artan kan fenilalanin seviyeleri ve LNAA azalması, beyinde protein ve nörotransmitter (dopamin, serotonin) sentezini düşürerek mental retardasyona neden olmaktadır (2,25). Mental retardasyonun patogenezi yüksek fenilalanin ile ilişkilendirilse de tam olarak aydınlatılamamıştır. Muhtemel açıklamalar arasında LNAA'ların taşınması, protein sentezinin inhibisyonu, N-metil-d-aspartik asit reseptörleri ile girişim, miyelin yapısının bozulması ve nörotransmitter sentezinin

inhibisyonu için rekabet sayılmaktadır (26). Mental retardasyon patofizyolojisi Şekil 1'de gösterilmiştir (25).



Şekil 1: Mental retardasyon patofizyolojisi

Fenilketonüri patofizyolojisi: Yüksek fenilalanin konsantrasyonları ile ortaya çıkan potansiyel nörobilişsel bozukluk mekanizmalarının özeti. Bu şekil beyindeki yüksek fenilalaninin zararlı etkilerini ve beyindeki çok düşük LNAA konsantrasyonlarının etkilerini göstermektedir. Bu düşük konsantrasyonlar, LNAA'nın kan konsantrasyonları normal aralıktayken bile, LNAA'nın kandan beyine taşınması üzerine yüksek kan fenilalanin konsantrasyonlarının etkisinin sonucudur.

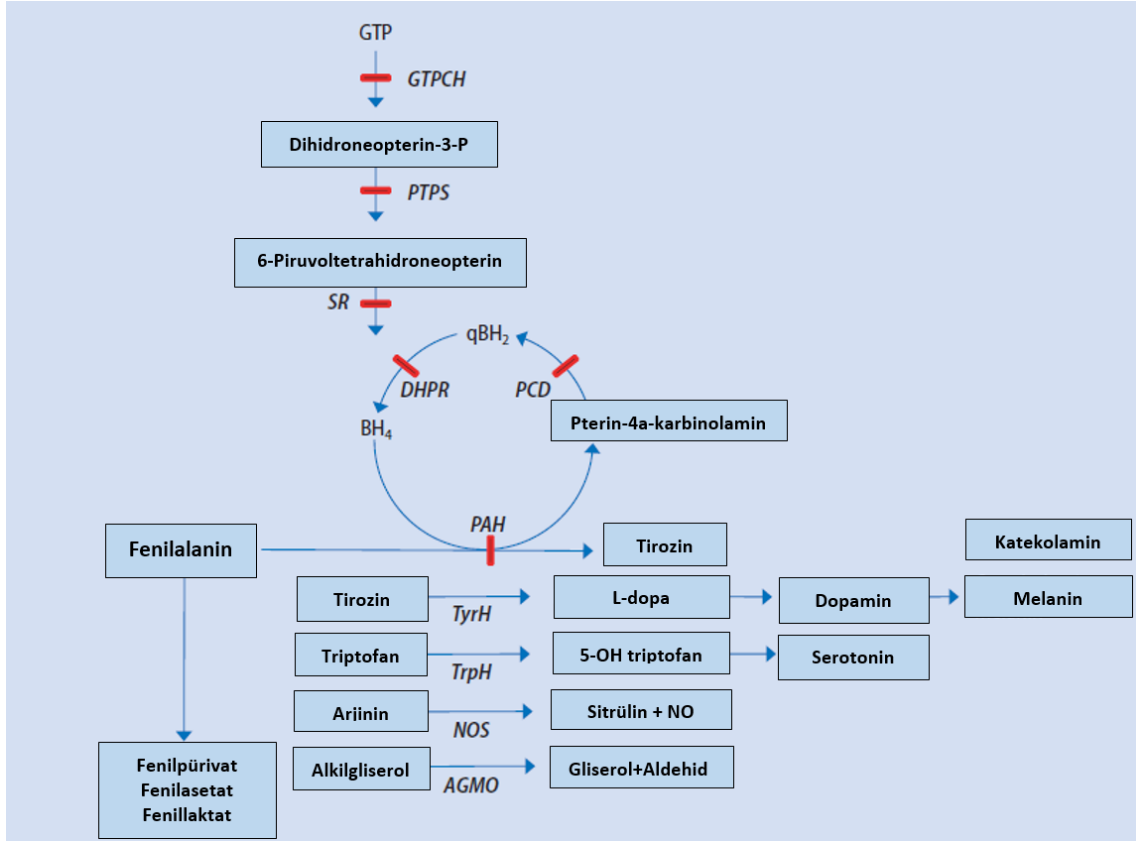
Phe; fenilalanin, BBB ; kan beyin bariyeri, LNAA; büyük nötr amino asitler, LAT1; L tipi amino asit taşıyıcı, BH4; tetrahydrobiopterin, HMG-CoA; 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A, Tyr; tirozin, Trp; triptofan.

Mental retardasyonun, tedaviye başlama yaşı ve tedavi sırasında kan fenilalanin düzeyleri ile yakından ilişkili, idrar fenilketon seviyesi ile zayıf ilişkili olduğu bulunmuştur (27). Bu bulgular, kan phe seviyesinin 600 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altına düşürülmesinin mental gelişim açısından risk oluşturmadığına dair kanıtların artmasıyla desteklenmektedir. Merkezi sinir sistemi hasarı mekanizmasından bağımsız olarak, yayınlanan büyük miktarda verilerin meta-analizi, kan fenilalanin değerinin 120 ile 360 $\mu\text{mol/L}$ arasında tutulmasının optimal klinik sonuç ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, kanın Phe seviyesini bu aralıkta tutmak, tüm tedavi yöntemlerinin ana hedefi olmaya devam etmektedir (28). Ülkelere göre kabul edilen günlük fenilalanin toleransı ve hedef kan fenilalanin değer aralıkları Tablo 1'de gösterilmektedir (2).

Tablo 1 Ülkelere göre kabul edilen günlük fenilalanin toleransı ve hedef kan fenilalanin değer aralıkları

Hasta Yaşı - Dönemi	PHE Toleransı (mg/gün)	Hedef Kan PHE ($\mu\text{mol} / \text{L}$) Aralıkları					
		Almanya	İngiltere	Amerika	Fransa	Hollanda	ESPKU
0-2	130-400	40-240	120-360	120-360	120-300	120-360	120-360
3-6	200-400	40-240	120-360	120-360	120-300	120-480	120-360
7-9	200-400	40-240	120-480	120-360	120-300	120-480	120-360
10-12	350-800	40-900	120-480	120-360	<900	120-480	120-360
13-15	350-800	40-900	120-700	120-360	<900	120-480	120-600
Adölesan/ yetişkin	450-1000	40-1200	120-700	120-360	<1500	120-600	120-600
Hamile	120-400*	120-360	120-360	120-360	120-360	120-360	120-360

Fonksiyonel fenilalanin hidroksilaz varlığında yüksek oranda oluşmayan fenilalanin metabolitleri (fenil laktat, fenil asetat, fenil pürivat), fenilketonüri hastalarında yüksek oranda oluşmaktadır. Fenilketonlar, fenilpiruvat, fenilasetat ve fenillaktat, normalde de oluşan metabolitlerdir fakat artan konsantrasyonda idrarla atımı görülmektedir. Metabolit atıkların fazlası idrar yoluyla atılmaktadır. Bu nedenle fenilketonüri hastalarının idrarında fenilalanin metabolitlerinin fazlalığından dolayı 'küf' veya 'fare' olarak adlandırılan karakteristik koku oluşmaktadır. Fenilalanin normal organizmalarda tirozine dönüşerek melanin oluşumunu sağlamaktadır. Fenilketonüri hastalarında melanin oluşumunda ilk basamak olan tirozinin, bakıra ihtiyaç duyan tirozinaz ile hidroksilasyonu azalmaktadır. Bundan dolayı fenilketonüri hastalarında sıklıkla hipopigmentasyon gözlemlenmektedir (29). Hastalığın genel patofizyolojisi Şekil 2'de gösterilmiştir (30).



Şekil 2: Hastalığın genel patofizyolojisi

Fenilalanin hidroksilasyon sistemi; BH₂, dihidrobiopterin (kinon); BH₄, tetrahidrobiopterin; DHPR, dihidropteridin redüktaz; GTP, guanozin trifosfat; GTPCH, guanozin trifosfat siklohidrolaz; NO, nitrik oksit; NOS, nitrik oksit sentaz; P, fosfat; PAH, fenilalanin hidroksilaz; PCD, pterin-4 α -karbinolamin dehidrataz; PTPS, piruvoil-tetrahidrobiopterin sentaz; SR, sepiapterin redüktaz; TrpH, triptofan hidroksilaz; TyrH, tirozin hidroksilaz. Enzim eksiklikleri, ok işaretlerine dik olarak yerleştirilen kalın kırmızı çizgiler ile gösterilmiştir.

2.1.3. Genetik

Fenilketonüri, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Fenilalanin hidroksilaz enzimini kodlayan gende meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. Fenilalanin hidroksilaz geni, toplamda 100 kb genetik veriyi kapsayan 13 ekzon ve 12 introndan oluşan kromozom 12 (bölge q22-24.1) üzerinde bulunmaktadır (6). PAH geni üzerinde 1000'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (<http://www.biopku.org/home/pah.asp> / 13 Şubat 2019 itibari ile 1101 adet). Çoğu hasta bileşik heterozigozdur. Tek bir yaygın mutasyon olmamasına rağmen, bazı etnik popülasyonlarda belirli olanlar daha yaygındır: R408W mutasyonu, PKU'lu Avrupalılardaki allellerin yaklaşık %30'unu oluşturur; Doğu ülkelerinde R243Q mutasyonu en yaygın olanıdır (allellerin %13'ü).

Fenilalanin hidroksilaz eksikliği prevalansı farklı popülasyonlar arasında değişmektedir (örneğin, Finlandiya'da 1.000.000'de 1 ve Türkiye'de 4.200'de 1). Taranan popülasyonlardaki genel prevalans, yaklaşık olarak 12.000'de 1'dir ve bu, 55'te 1'lik bir taşıyıcı frekansı vermektedir. Genotipler, bileşik heterozigotlardaki daha hafif mutasyon ile belirlenen biyokimyasal fenotipler, tedavi öncesi kan fenilalanin seviyeleri ve fenilalanin toleransı ile iyi koreledir. Bununla birlikte, klinik fenotipi etkileyen diğer birçok faktör nedeniyle, mutasyonlar ile nörolojik, bilişsel ve davranışsal sonuç arasındaki korelasyon zayıftır. Mutasyon analizi, klinik yönetimde sınırlı uygulamaya sahiptir ancak BH4 yanıtı ile ilişkili genotiplerin belirlenmesinde değerli olmaktadır (2,31). Genetik çalışmalar ve sonuçlarının doğum öncesi tanı, implantasyon genetik teşhisi ve iyileştirilmesi için yeni bilgiler sağlayacağı vurgulanmaktadır (32).

2.1.4. Epidemiyoloji

Hastalığın epidemiyolojisi ülkelere göre büyük farklılıklar göstermektedir. Taşıyıcı nüfusun fazla olduğu ada ülkelerinde ve akraba evliliğinin fazla olduğu ülkelerde daha sık gözlemlenmektedir. Dünya genelinde 1/12.000, Avrupa genelinde ise 1/10.000 oranında gözlemlenmektedir (8, 33). Avrupa'da Türkiye (1/4200) ve Kuzey İrlanda'da (1/4500) yüksek akrabalık nedeniyle fenilketonüri sıklığı yüksekken en az Finlandiya'da (1/100.000) görülmektedir. Latin Amerika'da, 50.000'de 1 vakadan 25.000 de 1'e kadar değişir ve genellikle Güney Latin Amerika'da daha yüksektir (34). Arap ülkeleri arasında ortalama 1/6000 oranında gözlemlenmekte olup, en sık Körfez ülkelerinde gözükmemektedir (35). Afrika ülkelerinde yeterli çalışma olmamakla beraber oranın düşük olduğu tahmin edilmektedir (3). Ülkelere göre prevalanslar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2 Hastalığın ülkelere göre prevalansları

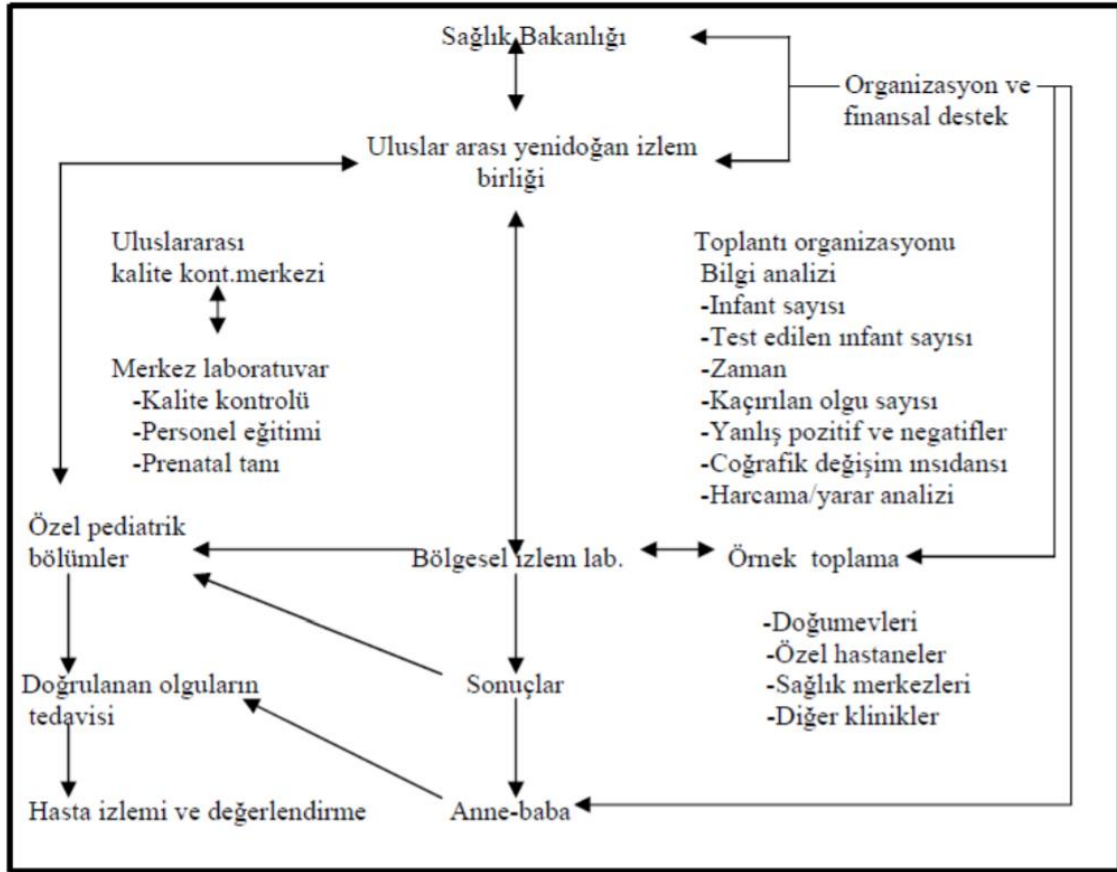
Populasyon	Ülke	Prevalans
Amerika	ABD (36)	1/13.000
	Brezilya (34)	1/ 12-25.000
	Arjantin (34)	1/28.000

	Şili (34)	1/19.000
	Costa Rika (34)	1/50.000
	Küba (34)	1/52.000
Asya	Çin (37)	1/11.500
	Tayland (38)	1/200.000
	Japonya (39)	1/70.000
	Güney Kore (40)	1/47.500
Avrupa	Finlandiya (41)	1/100.000
	Türkiye (5)	1/4.200
	Almanya (42)	1/9.000
	İtalya (42)	1/7.000
	İngiltere (42)	1/10.000
	Hollanda (42)	1/18.000
	Fransa (42)	1/19.000
	İsveç (42)	1/20.000
	Polonya (3)	1/ 8000
	Rusya (3)	1/8000
	Kuzey İrlanda (43)	1/4500
Afrika	Genel (3)	1/100.000
Arap Toplumu	Genel (3)	1/ 6000

	Suudi Arabistan (44)	1/14.200
	Birleşik Arap Emirlikleri (45-47)	1/ 12.300-19.800
	Filistin (48)	1/ 15.700
	Irak (49)	1/ 8300
	İran (50,51)	1/ 4.700-6.300
	Mısır (52)	1/3000
	Lübnan (53)	1/7000
	Bahreyn (54)	1/700

2.1.5. Tanı Yöntemleri

Kalıtsal metabolik hastalıklar ‘Ulusal Tarama Programları’ ile taranmaktadır (55). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 1986 yılında yenidoğan tarama programı başlatılmış ve 1994 yılında ‘Ulusal Fenilketonüri Tarama Programı’ olarak dönüştürülmüştür. Konjenital Hipotroidinin de tarama programına 2006 yılında eklenmesiyle ‘Ulusal Yenidoğan Tarama Programı’ olarak değiştirilmiştir. Günümüzde Ulusal Yenidoğan Tarama Programı kapsamında Fenilketonüri, Konjenital Hipotiroidi, Kistik Fibrozis ve Biyotidiaz Eksikliği hastalıkları taranmaktadır (4). Ülkemizde fenilketonüri taraması Neonatal Tarama Programı Genelgesi (2006/130) ve Yenidoğan Tarama Programı Genelgesi 2014 uyarınca fenilketonüri taraması yapılması zorunludur (56). Türkiye’de yeni doğan izlem modeli Şekil 3’te gösterilmiştir (57).

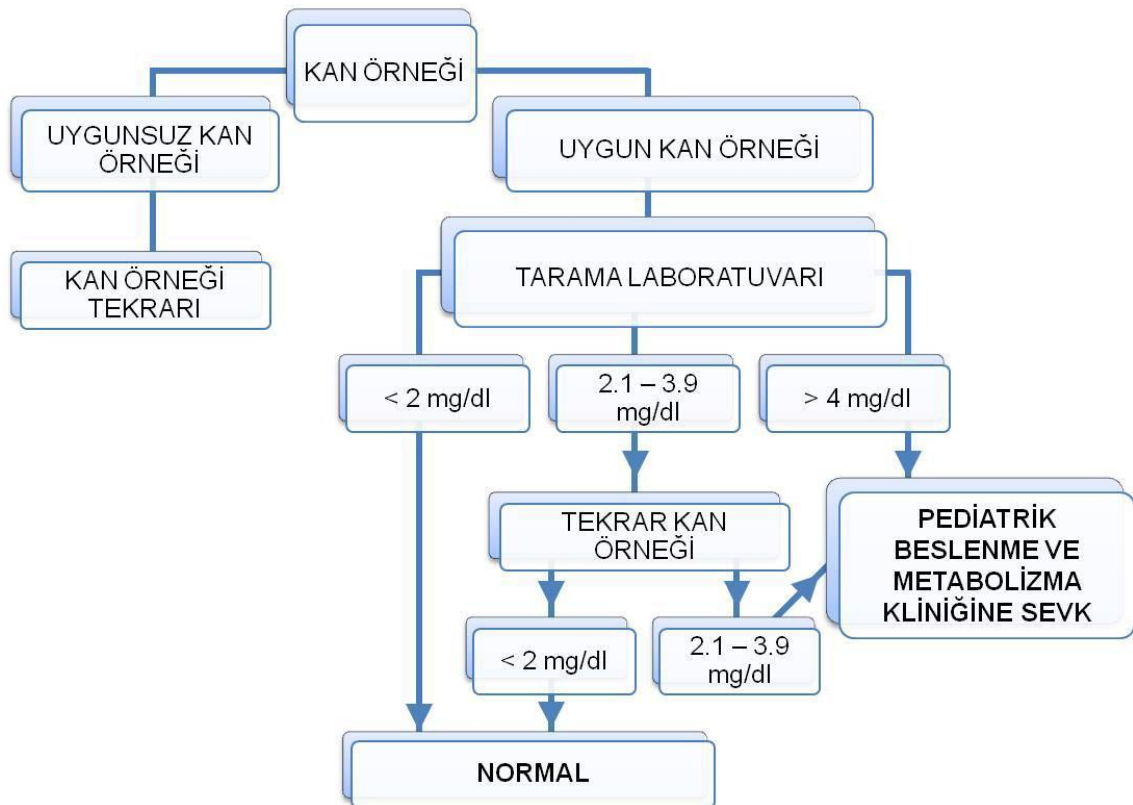


Şekil 3: Türkiye’de yeni doğan izlem modeli

Fenilketonüri taraması ile ilgili ilk etkili test 1962 yılında Robert Guthrie tarafından ‘Guthrie Testi’ olarak geliştirilmiştir. Testin ilk işleyişinde besiyerinde *Bacillus subtilis*’in çoğalmasını baskılayan b-2-thienylalanine maddesi eklenmektedir. İncelemede besiyerinde fenilalanin yüksek ise bu baskılanmanın kalkıp bakterilerin çoğalması gerçekleşerek tanı konulmaktadır. Daha sonra bu test filtre kağıdı olarak geliştirilip günümüzde de rahatça kullanılabilen Guthrie Kağıdı’na dönüştürülmüştür (19). Guthrie testi, küçük bir filtre kağıdına damlatılan topuk kanının bir zarfa koyularak laboratuvara iletilmesini kolaylaştırdığı için taramalarda sıklıkla kullanılmaktadır (55). Guthrie testinde tanı alan kişilere ileri tetkik yöntemleri uygulanmalıdır. Bu yöntemlerin başında Tandem Kütle Spektrometrisi gelmektedir. Tandem Kütle Spektrometresi, küçük miktarlarda kan veya plazma içindeki amino asit konsantrasyonlarının güvenilir ve kantitatif olarak belirlenmesi için hızlı bir yöntem olarak geliştirilmiştir. Bu yöntem, hem fenilalanin hem de tirozin seviyelerini ölçerek ve

PHE/TYR oranını sağlayarak hatalı pozitif sonuç sıklığını azaltmaktadır. Aynı zamanda diğer doğumsal metabolik hastalıkların taranmasında da kullanılmaktadır (58).

Yenidoğan tarama programında doğumdan itibaren 2-5 gün arasında topuk kanı alınmalıdır ve kan fenilalanin düzeyinin 120-130 $\mu\text{mol/L}$ olması normal kabul edilmektedir (59). Günümüzde sağlıklı bir yenidoğanda taramanın duyarlılığının yeterli olduğu, özellikle de tarama testinin yalnızca PHE ölçümüne göre duyarlılığı arttırmak için PHE/TYR oranının ölçümünü kapsadığı kabul edilmektedir. Erken doğum gibi bazı durumlarda bebeklerin enzim sistemleri tam gelişmemiş olabilmektedir. Bu durum geçici olarak kan fenilalanin seviyelerini arttırarak tarama sırasında tanı konulmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle test sonrasında yanlış tanının engellenmesi için test tekrarlanmalıdır (55). T.C. Sağlık Bakanlığı fenilketonüri taraması akış şeması Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4: T.C. Sağlık Bakanlığı fenilketonüri taraması akış şeması

Kullanılan ölçü birimleri kliniklere göre değişebilmekte olup 1 mg/dl = 60 $\mu\text{mol/L}$ 'yi ifade etmektedir.

2.1.6. Sınıflandırma

Fenilketonüride şiddetli ile daha hafif formlara kadar değişen geniş bir fenotip çeşitliliği vardır. Tıbbi beslenme tedavisi ihtiyacı ve tolere edilen diyet fenilalanin miktarı hastalığın şiddetinin bir göstergesidir. Fenilketonüri genellikle tanıdaki hiperfenilalanineminin şiddeti ile sınıflandırılır. Ükelere göre sınıflandırmada farklılıklar görülmektedir (3, 6).

Klasik veya şiddetli fenilketonüri genellikle plazma fenilalanin konsantrasyonlarını $<360 \mu\text{mol/L}$ tutmak için 250 mg/gün 'den daha fazla olmayan fenilalanin toleransı ile $>1200 \mu\text{mol/L}$ kan değeri ile karakterize edilmektedir. Kalıcı hiperfenilalaninemili hastalar normal bir diyetle 120 ila $600 \mu\text{mol/L}$ arasında plazma fenilalanin konsantrasyonları göstermektedir. Fenilalanin konsantrasyonları bu sınırlar içinde tedavi edilmeden sürdürülürse, hastaların bilişsel, nörolojik veya nöropsikolojik bozulma riski altında olduğunu gösteren çok az kanıt vardır (1-3, 6). Fenilketonüri sınıflandırması ve günlük fenilalanin toleransı Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3: Fenilketonüri sınıflandırması ve günlük fenilalanin toleransı

Fenotip	Kısaltması	Kan değeri ($\mu\text{mol} / \text{L}$)	Fenilalanin Toleransı (mg/kg/gün)	Günlük Fenilalanin Alım Sınırı (mg)
Klasik Fenilketonüri	PKU	>1200	<20	250-300
Hafif Fenilketonüri	HPKU	600-900	25-50	400-600
Hafif Hiperfenilalaninemi	HHPA	<600	Diyet uygulaması yok	Diyet uygulaması yok

2.1.7. Klinik Semptom ve Bulguları

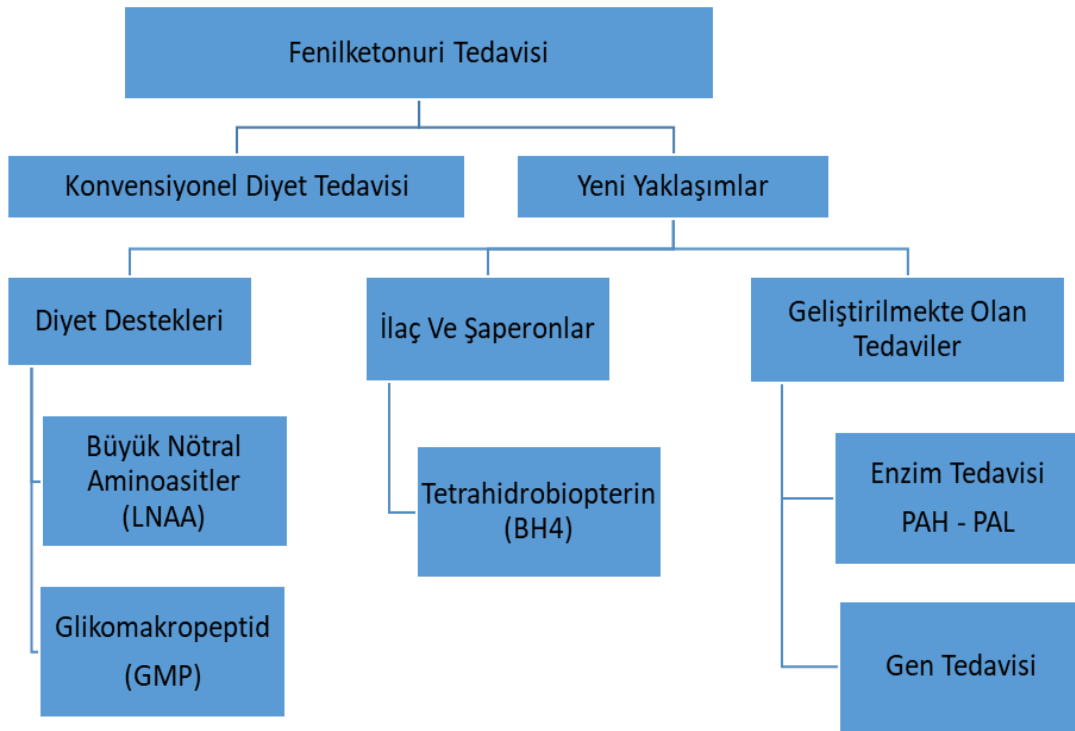
Tedavi edilmeyen fenilketonüri hastalarında en çarpıcı klinik bulgu mental geriliktir. Tedavi edilmeyen bu hastalarda zeka katsayısı (IQ) genelde 50 ve altında olmaktadır. Fenilketonüri bebekler doğumda normaldirler ve tedavinin geçikmesiyle birlikte semptomlar yavaş yavaş ortaya çıkmaktadır. Nörolojik bulgular, kas tonusu değişiklikleri, büyüme ve gelişme geriliği, baş çevresinin normalin altında olması ve büyüme basamaklarını yakalayamama hastalarda genel gözlemlenen durumlardır (60).

Etkilenen bireylerin, bebeklik ve çocukluk dönemlerinde ilerleyici, geri dönüşü olmayan nörolojik bozulmaya maruz kalması, ilerleyen dönemlerde zihinsel, davranışsal, nörolojik ve fiziksel bozukluklar geliştirmektedir. En sık idrarda fenilalanin metaboliti olan fenilasetik asit atılımından kaynaklanan küf veya fare kokusu, melanin pigmenti üretiminin azalmasına bağlı oluşan cilt ve iris pigmentasyonu (%20-40), egzama (%20-40), azaltılmış saç, büyüme ve gelişme bozuklukları, mikrosefali ve nörolojik bozukluklar (%25 epilepsi, %30 tremor, ekstremitelerin %5 spastisitesi, %80 elektroensefalografi anormallikleri) görülmektedir (2, 61, 62).

Çocukluk çağında tedavi edilmemiş fenilketonüri hastalarının beyinlerinde dendrit arborizasyonu sorunları, bozulmuş sinaptogenezi ve azalmış miyelin oluşumu gözlenmektedir. Beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde serebral beyaz cevher anormalliklerine sıklıkla rastlanmaktadır. Hafif etkilenmelerde oksipital lopta lezyonlar varken, ciddi etkilenmelerde frontal loba doğru ilerlemiştir. Beyaz cevher değişiklikleri daha çok kan fenilalanin seviyeleri ile ilişkilendirilmektedir. Artmış fenilalanin seviyeleri normal düzeye indirildiğinde iki ay içinde sorunlarda gerileme meydana gelmektedir. Diğer nörolojik özellikler arasında kas tonusu artışı olan piramidal işaretler, hiperrefleksi, Parkinson belirtileri, yürüyüş ve tik anormallikleri yer almaktadır. Tedavi edilmeyen hastaların hemen hepsi, hiperaktivite, saldırganlık, kaygı ve sosyal geri çekilme gibi davranışsal problemler göstermektedir (55, 60).

2.2. FENİLKETONÜRİ VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Fenilalanin kısıtlı diyet, fenilketonüri hastalarının tedavisinde kullanılan en yaygın ve güvenli tedavi yöntemidir. Uzun süreli diyete uyum problemi olan hastalar için farklı tedavi yöntemleri de güncel çalışmalar ile ortaya çıkmaktadır (63). Fenilketonüri hastalarının tedavisi için kullanılan yöntemler Şekil 5'te belirtilmiştir (60).



Şekil 5: Fenilketonüri hastalarının tedavisi için kullanılan yöntemler

2.2.1. Diyet Tedavisi

Fenilketonüri tedavisinde günümüzde kullanılan en yaygın ve güvenilir yöntem hala fenilalanin kısıtlı tıbbi beslenme tedavisidir. Fenilalanin kısıtlı tıbbi beslenme tedavisi yaşamın ilk 20 günü içinde başlanarak ömür boyu devam edilmelidir. Neonatal dönemde hastalık tanımlandıktan sonra fenilalanin kısıtlı tıbbi beslenme tedavisi ile mental retardasyonun önüne geçilebilmektedir. Beslenme tedavisindeki amaç, enerji ve besin öğelerinin dışında elzem bir aminoasit olan fenilalanini toksik etki göstermeyecek düzeyde alarak bebeğin normal büyüme ve gelişimini sağlamaktır (64). Tıbbi beslenme tedavisinde ihtiyaç duyulan fenilalanin miktarı, yaş ve çeşitli faktörlere göre değişmektedir. Bu nedenle hastanın yakından takip edilmesi ve tıbbi beslenme tedavisinin hastanın ihtiyacına göre düzenlenmesi gerekmektedir. Doğumdan itibaren tanı sonrasında tıbbi beslenme tedavisi başlatılmalıdır. Bu dönemde yüksek kan fenilalanin miktarını düşürmek için fenilalaninsiz tıbbi yenidoğan formülleri ile boşaltma diyeti uygulanmalıdır. Boşaltma diyetleri ile kan fenilalanin düzeyleri 24 saatte 300-400 $\mu\text{mol/L}$ azalabilmektedir. Kan fenilalanin düzeyi 900 $\mu\text{mol/L}$ üzerinde olan ve yaşa göre kan fenilalanin değeri çok yükselen hastalarda uygulanabilmektedir.

Kan değerleri normale döndükten sonra bebeğin anne sütü ile günlük beslenmesine devam edilmesi ve fenilalaninsiz tıbbi yenidoğan formulaları ile desteklenmesi gerekmektedir (3,8). İlerleyen dönemde bebeğin ihtiyaçları arttıkça diyete düşük proteinli besinler, fenilalaninsiz tıbbi formulalar, fenilalaninden kısıtlı tıbbi ürünler ve fenilalanin değişimlerini eklenmektedir. Düşük proteinli besinler tamamlayıcı beslenme ile tıbbi beslenme tedavisine eklenen sebzeler, meyveler, bazı tahıllar, yağlar ve şekerlerdir. Fenilalaninsiz tıbbi formulalar bebek ve küçük çocuklarda enerjinin büyük bölümünün yanı sıra fenilalanin dışındaki aminoasitleri içererek protein ihtiyacının büyük bir bölümünü karşılayan tıbbi ürünlerdir. Bu ürünler aynı zamanda tirozin, karbonhidrat, yağ ve mikro besin öğelerini de içermektedir. Fenilalanin kısıtlı tıbbi ürünler ise fenilketonüri hastalarının normalde tüketemediği besinlerin yerine hammaddeleri değiştirilerek üretilmiş ikame ürünleridir. Hastaların beslenmesinde çeşitliliği sağlamaktadır (3, 6, 12, 65). Tıbbi beslenme tedavisi uygulamalarında fenilalaninsiz tıbbi formulalar ve fenilalanin kısıtlı tıbbi ürünler dışında fenilalanin değişimleri de kullanılmaktadır. Bebek ve küçük çocuk döneminde fenilalanin, tirozin ve protein ihtiyaçları Tablo 4'te gösterilmektedir (12,66).

Tablo 4: Bebek ve küçük çocuk döneminde fenilalanin, tirozin ve protein ihtiyaçları

Yaş	PHE Gereksinimi (mg/kg/gün)	PHE Gereksinimi (mg /gün)	TYR Gereksinimi (mg /gün)	Protein Gereksinimi
0-3 Ay	50-60	130-430	1100-1300	3-3,5 g/kg
4-6 Ay	40-50	135-400	1400-2100	3-3,5 g/kg
7-9 Ay	30-40	145-370	2500-3000	2,5-3 g/kg
10-12 Ay	30-40	135-330	2500-3000	2,5-3 g/kg
1-4 Yaş	15-30	200-320	2800-3500	>30 g/gün

2.2.1.1. Fenilalanin Değişimleri

Fenilalanin tüm proteinli besinlerde bulunan elzem bir amino asittir ve ortalama olarak besinlerde bulunan proteinin %5'ini oluşturmaktadır. Fenilketonüri hastalarında

kan fenilalanin düzeylerini istenen aralıkta tutmak için tıbbi beslenme tedavisinde fenilalanin oranı %25 oranında sınırlandırılmaktadır. Fenilketonüri hastalarında fenilalanin toleransı hastalığın şiddeti, hedef kan düzeyleri, yaş, ağırlık, katabolik süreçler, enerji gereksinimi, enfeksiyonlar ve gebelik gibi birçok faktörden etkilenmektedir (3,8,67).

Süt çocukluğu döneminden sonra düşük proteinli besinler tamamlayıcı beslenme dönemi ile tıbbi beslenme tedavisine ilave edilmektedir. Fenilalanin alımını kontrol edebilmek için ülkelere göre farklılıklar içeren fenilalanin değişim listeleri hazırlanmaktadır. Fenilalanin değişimleri, aynı miktarda fenilalanin içeren bir besinin farklı bir besinle değiştirilebilmesi sistemine dayandırılmaktadır (68). Bu nedenle kullanımları diyetle uyumda kolaylık sağlamaktadır. İngiltere ve Hollanda, 50 mg fenilalanin içeren değişim sistemi kullanırken, Almanya ve Kanada gibi ülkeler 15 mg'lık değişimler kullanmaktadır. Almanya gibi bazı ülkelerde hastanın günlük fenilalanin alım miktarına göre hesaplamalarda yapılmaktadır. Her sistemin avantaj ve dezavantajı olmakla birlikte en yaygın kullanılan sistem 50 mg değişim sistemidir. Bu sistemde '1 g protein 50 mg fenilalanin içerir' bilgisi kullanılmaktadır. Bu nedenle fenilalanin içeriği bilinmeyen besinler etiket okuma yöntemi ile protein miktarlarına göre kullanılabilir. Bu sistemde fenilalanin içeriği <75 mg/100g olan birçok sebze ve meyve kullanılabilir. Yenidoğan dönemindeki bir bebek 4-8 değişim fenilalanini tolere edebilmektedir (8, 12, 68). Besin gruplarının değişim içerikleri Tablo 5'da gösterilmektedir (69).

Tablo 5: Besin gruplarının değişim içerikleri

	PHE (mg)	TYR (mg)	Protein (g)	Enerji (kcal)
Tahıl Değişimi	30	20	0,6	30
Sebze Değişimi	15	10	0,5	10
Meyve Değişimi	15	10	0,5	60
Yağ Değişimi	5	4	0,1	60

2.2.1.2. Anne Sütü

Anne sütü en az 2 yaşına kadar tüm fenilketonüri hastaları tarafından alınmalıdır. Mikro ve makro besin öğelerinin yanında birçok koruyucu ve gelişimi destekleyici faktörü içinde barındırmaktadır. Bebeğin mental ve fizyolojik gelişimi için en ideal besindir. Bebeklik döneminde zorunlu nedenlerle anne sütü alamayan bebeklerde tıbbi formülalar da kullanılmaktadır. Formülaların fenilalanin içeriği anne sütüne göre oldukça yüksektir. Bu nedenle anne sütü alımı tüm fenilketonüri hastalarında desteklenmelidir. Anne sütü, adapte mamalar ve inek sütü fenilalanin içerikleri Tablo 6’te verilmiştir (3, 8, 67).

Tablo 6: Anne sütü, adapte mamalar ve inek sütü fenilalanin içerikleri

Süt ve Formulalar	Fenilalanin İçeriği (mg/100 ml)
Kolostrum	70
Geçiş sütü	60-70
Matür süt	48
İnek sütü	180
Formula	50-60

2.2.1.3. Fenilalaninsiz Tıbbi Formulalar

Tıbbi beslenme tedavisinde doğal kaliteli protein kaynakları olan et grubu, süt grubu, yumurta, kurubaklagiller ve yağlı tohumlar çıkarıldığı için büyüme ve gelişme için gerekli proteinin yaklaşık %75’i fenilalaninsiz tıbbi formulalardan sağlanmaktadır. Fenilalaninsiz tıbbi formulalar tirozin başta olmak üzere tüm elzem amino asitleri, elzem yağ asitlerini ve diğer mikro besin öğelerini içermektedirler. Fenilalaninsiz tıbbi formulaların tatlarının kötü olması diyetle uyumu zorlaştırabilmektedir (3, 12). Fenilalaninsiz tıbbi formulaların bir yaşına kadar günde 6-8 defa, bir yaş sonrasında ise en az 3-4 defa öğünlerle birlikte alınması gerekmektedir (70, 71). Fenilalaninsiz tıbbi formulalar toz, jel, kapsül, tablet veya içine hazır sıvı formlarında bulunmaktadır. Hiperozmolar özellik gösterdiklerinden önerilerin altında bir su ile tüketilirlerse

abdominal ağrı, kabız veya ishal yapabilmektedirler (71). Aileler fenilalaninsiz tıbbi formulaların kullanımı konusunda detaylıca bilgilendirilmeli ve kullanımın takibi çok iyi bir şekilde yapılması önerilmektedir (12).

2.2.1.4. Fenilalanin Kısıtlı Tıbbi Ürünler

Diyette çeşitliliği ve lezzeti sağlamak bu hasta grubu için büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle hastalar için medikal besin özelliği taşıyan fenilalanin kısıtlı tıbbi ürünler üretilmiştir. Bu ürünler hastaların sosyal adaptasyonunu sağlamaya yardımcı olmaktadır. Çoğu ülkede 100 gramında 0,5 g dan az protein içeren bu ürünler tıbbi beslenme tedavisinde serbest olarak kullanılabilir. Genel olarak bu ürünler 100 gramında 20 mg altında fenilalanin içerecek şekilde üretilmelidir (12,72). Ülkemizde bir çok firma fenilketonüri hastaları için özel ürünler üretmektedir. Kullanılan bazı firmaların ürünleri Tablo 7’de gösterilmektedir.

Tablo 7: Ülkemizde kullanılan bazı firmaların fenilalanin kısıtlı tıbbi ürünleri

Glutensiz Ekmeklik Un	Kolay Ekmek Karışımı	Limonlu Kek	Düşük Proteinli Yumurta İkamesi	Baget Ekmek
Proteini Azaltılmış Un	Çips Kraker	Dalia Süt	Düşük Proteinli Tavuk İkamesi	Yuvarlak Beyaz Ekmek
Burgu Makarna	Un Kurabiyesi	Sable Bisküvi	Düşük Proteinli Et İkamesi	Pirinç İkamesi
Sebzeli Burgu Makarna	Sebze Bulyonlu Çorba	İrmik	Düşük Proteinli Omlet Karışımı	Düdük Makarna
Makarna	Tavuk Aromalı Çabuk Çorba	Peynir	Düşük Proteinli Omlet Karışımı	Burgu Makarna
Probiyotik Lif	Çabuk Çorba	Yumurta İkamesi	Düşük Proteinli Sebze Omlet Karışımı	Spagetti
Katkılı Şerit Makarna	Tavuk Aromalı Çorba	Çikolata	Düşük Proteinli Sebze Omlet Karışımı	Tel Şehriye
Mantı Makarna	Et Aromalı Çabuk Çorba	Parçacıklı Kurabiye		Ekmeklik Un
Meyveki Kek	Çorba	Findik Ezmesi		Un Karışımı
Üzümlü Kek	Et Aromalı Çorba	Süt Tozu		Yumurta İkamesi
Çikolata	Hazır Lahmacun	Et İkamesi		Pandispanya
Parçacıklı Kek	Karışımı	Balık İkamesi		Tarçınlı Bisküvi
Üzümlü Kurabiye	Omletlik Karışım			Tuzlu Çubuk Kraker

Çeşnili Gevrek	Etsiz Köfte			Şehriye Çorbası
Tuzlu Çubuk	Tavuk Aromalı			Sade Çikolata
Pizza Kraker	Etsiz Köfte			Portakallı
Çikolata	Hazır Sebzeli			Çikolata
Parçacıklı	Omletlik Karışım			
Kurabiye				
Sürülebilir				
Çikolata				
Kakaolu Kurabiye				

2.2.1.5. Tıbbi Beslenme Tedavisinde Serbest Kullanılan Düşük Proteinli Besinler

Düşük proteinli ürünler günlük beslenmede kullanılan bazı şekerlemeler, sıvı yağlar, tereyağı, bal, pekmez ve reçel gibi ürünlerdir. Bu ürünlerin protein içeriği oldukça düşüktür. Genel olarak 100 gramında 20 mg altında fenilalanin içermektedirler. Bu nedenle tıbbi beslenme tedavisinde serbest kullanılmaktadır. Bazı ülkelerde sebze ve meyveler de 100 gramda 75 mg'den az fenilalanin içeriyorsa serbest kullanılabilir (12, 72).

2.2.2. Tetrahydrobiopterin Tedavisi

Tetrahydrobiopterin, fenilalanin hidroksilazın kofaktörüdür ve enzim aktivitesini artırarak kan fenilalanin seviyelerini düşürebilmektedir. Her fenilketonüri hastasının BH4 yanıt düzeyi farklı olduğundan hastalara yapılan yükleme testi sonucu yanıt düzeyleri belirlenmektedir (73). Kan fenilalanin değeri 400 µmol/L üzerinde olan ve genotiplerinde tedaviye yanıt verecek şekilde olan hastalara uygulanmaktadır (74). Yanıtlı hastalarda BH4 kullanımı ile birlikte doğal protein tüketimi artırılabilir. Bu sebeple hastalarda diyet çeşitliliği az da olsa artabilmektedir. Doğal protein oranı artırılmasına rağmen serbest bir diyet geçiş yapılamamaktadır (75). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında BH4 kullanımının, kan fenilalanin düzeyi yüksek hastalarda kan değerlerini düşürdüğü bu nedenle güvenli olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir (76). Farklı bir çalışmada da pediatri hastalarına günlük 20 mg/kg Kuvan kullanımının kan değerlerini önemli ölçüde düşürebildiği gösterilmiştir (77). Fenilketonürinin erken yaşta

yanıt veren hastalarda sapropterin dihidroklorür ile tedavisi, sadece diyet kısıtlaması olan hasta için avanyajlara sahip olabilmektedir. Avrupa Birliği'ndeki sapropterinin onayı, 0-4 yaşları arasındaki hastaları kapsayacak şekilde genişletilmiş ve tedavi yaşı aralığını ABD'deki ile aynı düzeye getirmiştir. Fenilketonürlü hastalar için optimize edilmiş ve bireyselleştirilmiş bir bakım sağlamak amacıyla etkili hasta yönetimi ve istenen sonuçları elde etmek için uygun biyokimyasal önlemlerin nasıl gerçekleştirileceği, izleneceği ve yorumlanacağı, yenidoğanlarda duyarlılığı değerlendirmek için nasıl bir tetrahidrobiopterin yükleme testi gerçekleştirileceği ve hastalardan sapropterin tedavisinin nasıl başlatılacağı gibi konuları kapsayan rehber geliştirme çalışmaları yapılmaktadır (78).

2.2.3. Büyük Nötral Aminoasitler

Fenilalanin dışındaki LNAA'lar tirozin, triptofan, treonin, metiyonin, valin, izolösin, lösin ve histidindir (79). Fenilalanin ve LNAA kan beyin bariyerini geçerken aynı transport mekanizmasını kullandıklarından dolayı yarışmaktadırlar. Bu nedenle beyinde LNAA konsantrasyonu arttırıldığında fenilalanin geçişi azalabilmektedir. Aynı mekanizma gastrointestinal sistemde de benzer etki göstermektedir (60). Yapılan bir çalışmada kan fenilalanin değerlerinin yükselmesinin nörovasküler hücrelere yayılarak LNAA konsantrasyonunu değiştirebileceği gösterilmiştir (80). Büyük nötral aminoasitlerin kan ve beyin fenilalanin seviyelerini düşürdüğüne dair görüşler olsa da çalışmalar genellenebilir değildir. Büyük nötral aminoasitlerin dozu, diyet proteinleri ile kullanımı gibi birçok konuda net bilgiler bulunmamaktadır (81). Fenilketonüri tanılı 20 hasta ile yapılan LNAA kullanımı ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada hastalar iki gruba bölünerek birinci gruba fenilalanin kısıtlı diyet ve fenilalanin içermeyen aminoasit karışımı, ikinci gruba da LNAA verilmiştir. Sonucunda glutatyon peroksidaz, LNAA takviyesi alan hastalarda kontrol grubundan daha düşük, Koenzim Q10, Phe içermeyen amino asit karışımları kullanan hastalarda kontrol grubundan daha düşük ve ikinci grupta birinci gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Toplam antioksidan durumu, toplam oksidan durumu, oksidatif stres indeksi, paraoksonaz 1 ve L-karnitin düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (82). Fenilketonüri tedavisinde kullanılmasına yönelik net bilgiler olmamasına rağmen, tıbbi beslenme tedavisine alternatif olabileceği belirtilmiştir. Özellikle çocuklarda kullanımı

konusunda bilgiler çok kısıtlı olup geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (83).

2.2.4. Glikomakropeptidler

Glikomakropeptidler, peyniraltı suyundan elde edilen doğal olarak düşük fenilalanin içeren whey proteinidir. Histidin, lösin, triptofan ve tirozin içeriğinde düşük olduğundan fenilketonüri tedavisinde kullanıldığında tıbbi beslenme tedavisi bu amino asitlerle de desteklenmektedir. Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında kan fenilalanin düzeyini düşürmesi ve düşük fenilalanin içeriği nedeniyle aminoasit kaynağı alternatifi olarak görülmektedir. Fenilalaninsiz tıbbi formula kullanımını azaltarak daha fazla doğal protein tüketimini sağlamaktadır. Yapılan çalışmaların yetersiz olmasından dolayı net kullanımına dair öneriler bulunmamaktadır (84). Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada hız sınırlayıcı aminoasitlerle desteklenmiş kazein glikomakropeptidin (CGMP-AA) çocuklarda protein kullanımı ve kan fenilalanin değerleri üzerine etkinliği incelenmiştir. Üç farklı diyet 19 çocuğa altı hafta boyunca uygulanmış ve 24 saat boyunca kan fenilalanin ve tirozin değerlerine bakılmıştır. Birinci gruba normal diyet fenilalanini ve CGMP-AA, ikinci gruba sadece CGMP-AA verilmiş ve içeriğindeki fenilalanin miktarı düşülmüş, üçüncü gruba ise normal diyet ve fenilalaninsiz tıbbi formula verilmiştir. Çalışma sonucunda glikomakropeptit yapısında bulunan kalıntı fenilalaninin kan değerlerini arttırabildiği ve CGMP-AA'nın fenilalaninsiz tıbbi formulaya kıyasla 24 saatlik bir süre içinde daha az dalgalanma ile kan fenilalanin konsantrasyonlarının stabilizasyonunu sağladığı göstermiştir (85). Farklı bir çalışmada da 29 çocuk CGMP-AA ve 19 çocuk LNAA almak üzere iki gruba ayrılmış ve bir yıl boyunca kan değerleri izlenmiştir. CGMP-AA ve L-AA grubu arasında fenilalanin, tirozin, PHE/TYR oranı ve antropometri için fark bulunamamış ancak CGMP-AA grubunda sadece ağırlık ve beden kütle endeksi Z skorları değerleri açısından başlangıçtan 52 haftaya kadar anlamlı bir şekilde artış göstermiştir. Sonucunda ise CGMP-AA'nın kan fenilalanin konsantrasyonlarını arttırdığı ve bu nedenle fenilketonüri hastası bazı çocuklarda protein ikamesine katkıda bulunmak için kısmen kullanılabileceğini, çocuklarda kullanımın yakından takip edilerek kan değerlerine bakılması gerektiğini vurgulamıştır (86). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında 2007 ve 2018 yılları arasında glikomakropeptidler üzerine yapılan çalışmalar incelenmiş, 274

çalışmadan sadece 8 tanesi metodolojik olarak değerli bulunmuş ve öneri verebilmek için yapılan çalışmaların çok yetersiz olduğu belirtilmiştir (87).

2.2.5. Gen Tedavisi

Gen tedavisi adeno virus ile yapılan hayvan deneylerine dayanmaktadır. Bu deneylerde viral vektör kullanılarak yapılan karaciğer gen tedavisi farelerde kan fenilalanin seviyelerinde bir yıla kadar etkili düzelme sağlamıştır. Hayvan deneylerinde rekombinan adeno-associated virus çalışmaları başarılı sonuçlar verse de insan çalışmaları henüz yapılmamıştır. Bu nedenle fenilketonüri tedavisinde kullanımı ile ilgili geniş çaplı insan çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır (88-90).

2.2.6. Enzim Tedavisi

Memelilerde bulunmayan fenilalanin amonyum liyaz (PAL) enzimi bitkisel temelli ligninden elde edilen bir enzimdir. Fenilalanin amonyum liyaz enzim aktivitesi, flavonoid açısından zengin bitkilerde oldukça yüksektir. Fenilalanini toksik olmayan trans-cinamik asit ve amonyağa dönüştürmektedir. İnsan organizmasında trans-cinamik asit, hippurik asite dönüştürülerek atılmaktadır. Fenilketonüri tedavisinde alternatif olarak düşünülse de ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (91, 92). Yapılan kapsamlı bir derleme çalışmasında farmakolojik dozlarda verilen enzim ile kan değerlerinde düşüş sağlanabildiği belirtilmiştir. Çalışma kan değerleri 600 µmol/L üzerinde olup tıbbi beslenme tedavisinde başarılı olamayan hastalar için alternatif bir yöntem olabileceğini belirtmiştir (93).

2.3. KANITA DAYALI TIP

Kanıt dayalı tıp (KDT), son 20 yıldır bilim camiasında bilimsel verilerin güvenilirliğini sağlamak amacıyla uygulanan bir bilimsel analiz sistemidir. İlk olarak İngiliz epidemiyolog Archie Cochrane tarafından 1970 yılında ortaya atılmıştır (94). İlk defa 1980 yılında da 'Kanıt Dayalı' terimi ile Kanada Mc Master Tıp Okulu'nda bilimsel bir öğrenme ve araştırma yöntemi olarak kullanılmıştır. Hızlı bir şekilde klinik pratiği daha bilimsel ve ampirik temelli hale getirmeyi ve böylece daha güvenli, tutarlı ve uygun maliyetli bakım sağlamayı taahhüt eden bir metottür. Genel olarak klinik çalışmalardan elde edilen kanıtları toplamak ve özetlemek için Cochrane Collaboration'ı kurmak, birincil ve ikincil araştırma için metodolojik ve yayın standartlarını belirlemek, klinik uygulama kılavuzlarını geliştirmek ve güncellemek için ulusal ve uluslararası

altyapıları oluşturmak, kritik değerlendirme öğretmek için kaynak geliştirmek ve uygulama ve bilgi çevirisi için bilgi tabanı oluşturulmasını sağlamaktadır (95, 96). Son yıllarda kanıta dayalı tıp uygulamaları için geliştirilen web tabanlı Up-to-Date®, DynaMed™, OrthoEvidence gibi çok geniş çaplı araştırma bankaları kurulmuştur (97, 98). Kanıta dayalı tıp sonucu üretilen uygulamaların kapsamı sağlık profesyonelleri, hastalar, hasta yakınları, firmalar ve hükümetlere yönelik olabilmektedir. Bu nedenle kılavuzların geliştirilmesi sırasında oluşacak hataları en aza indirmek için multidisipliner olarak çalışmak gerekmektedir (99).

Klinik kılavuzlar, kanıta dayalı tıp ilkeleri doğrultusunda kanıt değeri yüksek çalışmalar ile geliştirilmektedir. Bu kılavuzlar belirli durumlarda yapılması gerekenler ile olumlu ve olumsuz sonuçları belirtecek şekilde hazırlanmaktadır. Günümüzde birçok ulusal ve uluslararası kuruluş bu ilkelere bağlı olarak kılavuzlar hazırlamaktadır (95).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Uluslararası çalışmalar sonucunda fenilketonüri hastalarının tedavisi için sağlık profesyonelleri için KDT ilkeleri ile hazırlanmış kılavuzlar bulunmaktadır. Bu kılavuzlar birçok ülkede uygulamalarda kabul görse de içerisinde fikir birliğine varılmamış birçok konu bulunmaktadır. Fenilketonüri hastalığının tedavisi sadece sağlık profesyonelleri ile yönetilen bir süreç değildir. Bu nedenle hastalığın tedavi sürecinde sağlık profesyonelleri ile hastaya bakmakla yükümlü olan ebeveynlerin veya bakıcıların hastalık yönetim sürecine aktif katılmaları gerekmektedir. Sağlık profesyonellerine yönelik kılavuzlar hazırlanmış olsa da ebeveynlere yönelik KDT ile hazırlanmış kılavuzlar bulunmamaktadır. Sadece bazı metabolik hastalık tedavi merkezlerinde sağlık profesyonellerinin önerilerini içeren aile rehberleri bulunmaktadır. Bu çalışmada kanıta dayalı tıp ilkeleri ile hazırlanacak aile kılavuzlarının hastalık sürecinin takibi ve doğru kontrol edilmesi için gerekli olduğu savunulmaktadır. Bu nedenle KDT ilkeleri doğrultusunda fenilketonüri hastalarına bakmakla yükümlü olan anne ve babalara yönelik kılavuz geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Kılavuzun hazırlanması için 0-2 yaş aralığında kritik dönemler dikkate alınarak ilerleme hedeflenmiştir. Bu ilerleme sürecinde bebeğin emzirilmesi, tamamlayıcı beslenme dönemine geçiş, tıbbi beslenme tedavisi, özel durumlar ve ailelerin karşılaşacakları problemlere yönelik öneriler gerçekleştirilecektir. Kılavuzun ilerleme basamakları ve dikkat edilmesi planlanmış noktalar Tablo 8’de gösterilmiştir.

Kılavuzun geliştirilmesi için ‘Pubmed’ veri tabanında son 10 yıl içinde yayınlanmış makalelerin KDT uygulamaları ile taranması hedeflenmiştir. Seçilen çalışmalarda bebek ve küçük çocuk dönemini kapsayan çalışmalara öncelik verilerek insan çalışmaları taramaya dahil edilirken, tüm hayvan çalışmaları ve İngilizce olmayan çalışmalar dışlanmıştır. Literatür taraması, eleştirel değerlendirme ve kanıt değerlendirmesi 2011 yılı İskoç Üniversitelerarası Kılavuzlar Ağı (SIGN) yöntemine (<http://www.sign.ac.uk/>) göre yapılmıştır. Seçilen tüm makaleler SIGN yöntemine göre sınıflandırılmıştır. Sınıflandırmada kullanılan kanıt düzeyi kriterieler Tablo 9’da ve öneri dereceleri Tablo 10’da verilmiştir. Elde edilen makaleler içerisinde meta analizler, klinik çalışmalar, randomize kontrollü deneyler (RCT), kılavuzlar ve sistematik derlemeler KDT kriterlerinde güvenilir kaynaklar olduğu için kılavuz

geliştirilirken asıl kaynak olarak seçilmiştir. Aynı zamanda Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN), Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), Avrupa Fenilketonüri ve Akraba Hastalıklar Derneği (ESPKU), Amerikan Tıbbi Genetik ve Genom Akademisi (ACMG) gibi uluslararası kuruluşlar ve sağlık bakanlıklarının kılavuzları incelenmiştir. Kılavuz için tüm bilgilerin öneri dereceleri bilimsel olarak belirlendikten sonra anne ve babalar için sadeleştirilerek kitapçık için temel öneri formları haline getirilmiştir. Temel öneri formları birleştirilerek kılavuz hazırlanmış ve EKLER bölümüne eklenmiştir.

Tablo 8: Kılavuzun ilerleme basamakları ve dikkat edilmesi planlanan noktalar

-
1. Yenidoğan Tarama Programı ve Anne ile Babanın Bilgilendirilmesi
 2. Tanı Konulması ve Tanının Aile Tarafından Kabulü
 3. Tanı Sonrası Tedaviye Başlama ve Kan Değeri Sonuçlarının Yorumlanması
 4. Kan Değeri Takipleri ve Önemi
 5. Merkezlerde Yapılan Düzenli Kontroller
 6. İlk 6 Ay Boyunca Anne Sütü Kullanımı ve Emzirme
 7. Tamamlayıcı Beslenme Dönemi Özellikleri
 8. Fenilketonüri Hastalarında Büyüme ve Gelişme
 9. Tamamlayıcı Beslenme Döneminde Diyet Uygulamaları
 10. Fenilalaninsiz Tıbbi Formülalar
 11. Fenilketonüri Hastalarında Diyete Uyum
 12. Fenilalanin Kısıtlı Diyet ve Etkileri
 13. Fenilketonüri Hastalarında Görülebilen Sorunlar
 14. Fenilketonüri Tedavisini Etkileyen Sosyal Etmenler
 15. Fenilketonüri Hastalarının Ebeveynlerinin Görüşleri ve Sorunları
 16. Fenilketonüri Hastalığının Ekonomik Yükü
-

Tablo 9: İskoç Üniversitelerarası Kılavuzlar Ağı kanıt düzeyleri

1++	Bias riski düşük olan yüksek kaliteli meta analizler, çok düşük bias riski içeren RCT'ler veya RCT'lerin sistematik derlemeleri
1+	İyi yönetilen meta-analizler, sistematik derlemeler veya bias riski düşük olan RCT'ler
1-	Meta-analizler, sistematik derlemeler veya bias riski olan RCT'ler
2++	Vaka kontrolleri veya kohort çalışmalarının yüksek kaliteli sistematik derlemeleri Çok düşük karıştırıcı etken veya bias riski olan ve ilişkinin nedensel olma olasılığı yüksek olan yüksek kaliteli vaka kontrolü veya kohort çalışmaları
2+	Düşük karıştırıcı etken riski veya önyargı riski olan ve ilişkinin nedensel olma olasılığını ılımlı bir şekilde gösteren iyi yapılmış vaka kontrolü veya kohort çalışmaları
2-	Bias veya karıştırıcı etken riski yüksek olan ve ilişkinin nedensel olmama riski olan vaka kontrol veya kohort çalışmaları
3	Analitik olmayan çalışmalar (vaka raporları, vaka serileri...)
4	Uzman görüşleri

Tablo 10: İskoç Üniversitelerarası Kılavuzlar Ağı öneri dereceleri

A	Hedef popülasyona doğrudan uygulanabilir en az bir meta-analiz, sistematik inceleme veya 1 ++ olarak derecelendirilmiş RCT; veya Temel olarak 1+ olarak değerlendirilen, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçların genel tutarlılığını gösteren kanıtlardan oluşan bir kanıt bütünü
B	Hedef kitleye doğrudan uygulanabilir ve sonuçların genel tutarlılığını gösteren 2 ++ olarak değerlendirilen çalışmaları içeren kanıtlar topluluğu; veya 1 ++ veya 1+ olarak derecelendirilen çalışmalardan ekstrapolasyonlu kanıt
C	Hedef kitleye doğrudan uygulanabilir ve sonuçların genel tutarlılığını gösteren 2+ olarak değerlendirilen çalışmaları içeren bir kanıt bütünü; veya 2 ++ olarak derecelendirilen çalışmalardan ekstrapolasyonlu kanıt
D	Kanıt seviyesi 3 veya 4; veya 2+ olarak değerlendirilen çalışmalardan ekstrapolasyonlu kanıt

4. BULGULAR

Pubmed’de son 10 yıl içinde yapılan İngilizce olarak yayınlanmış insan çalışmaları içerisinde ‘phenylketonuria’ anahtar kelimesi ile birlikte ‘newborn screening program, heel blood, breast milk, breastfeeding, complementary nutrition, nutritional therapy, nutrition, disease, guide, disease management, disease monitoring, disease cost, health professionals, family, education, problems’ kelimeleri kullanılarak genel tarama yapılmış ve 243 makale tez yazım sürecinde kullanılmıştır. Bu çalışmalarda 132 tanesi Pubmed taramalarından elde edilmiş çalışmalar olup 12 tanesi uluslararası kuruluşların kılavuzları veya yayınlarıdır. Araştırmada kullanılan literatürün SIGN yöntemine göre sınıflandırılması Tablo 11’de, ulusal veya uluslararası kurum ve kuruluş kaynakları ise Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 11: Araştırmada kullanılan literatürün İskoç Üniversitelerarası Kılavuzlar Ağı yöntemine göre kaynakça sırası ile sınıflandırması

1++	
1+	144, 145, 190, 191, 197
1-	117, 139, 141, 172, 180, 182, 192, 198, 199, 207, 211, 237
2++	101, 107, 146, 148, 154, 163, 179
2+	115, 135, 149, 150, 155, 164, 177, 178, 186, 187, 189, 193, 194, 195, 196, 200, 204, 205, 206, 208, 212, 213, 216, 217, 218, 224, 225, 226, 229, 230, 231, 233, 234, 242
2-	104, 105, 108, 109, 110, 111, 112, 114, 123, 124, 125, 126, 127, 130, 131, 133, 134, 136, 138, 140, 142, 143, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 170, 173, 174, 175, 181, 188, 210, 214, 215, 219, 220, 221, 222, 223, 227, 228, 232, 235, 236, 238, 239, 240, 241, 243
3	113, 120, 121, 122
4	116, 118, 119, 128, 129, 137, 147, 152, 153, 171, 176, 183, 184, 185, 201, 202, 203, 209

Tablo 12: Araştırmada kullanılan ulusal veya uluslararası kurum literatürleri

WHO	151, 162, 165, 166, 167
ESPGHAN	168
EFSA	169
ESPKU	102, 103
ACMG	28, 66
Bakanlıklar	132

Literatüre dayanan A öneri düzeyleri ve değerlendirilmesi

Fenilketonüri hastalığı ve tedavisi ile ilgili 1++ düzeyinde çalışma bulunmamaktadır. Aynı zamanda 1+ olan çalışmalar genele uyarlanabilir düzeyde değildir. Bu nedenle çalışmamızda A kanıt düzeyinde bir öneri verilmemiştir.

Literatüre dayanan B öneri düzeyleri ve değerlendirilmesi

Literatürde 1+, 1-, 2++ olarak değerlendirilen çalışmalar bulunmaktadır. Ulusal ve uluslararası kılavuzların da incelenmesi ile önerilerinin oluşturulması sağlanmıştır. Bu çalışmalar yenidoğan tarama programlarının gerekliliği, fenilketonüri hastalığının tedavi edilmesi gerektiği, kan fenilalanin değerinin en iyi parametre olduğu ve bu yaş grubunda hedef kan değeri aralıklarının 120-360 µmol/L olması gerektiği belirtilmektedir.

Literatüre dayanan C öneri düzeyleri ve değerlendirilmesi

Kılavuzun geliştirilme aşamasında kullanılan çalışmaların büyük kısmı 2+ , 2- düzeyinde çalışmalardır. Bu nedenle kılavuz geliştirilirken belirlenen önerilerin büyük kısmı C öneri düzeyindedir. Bu öneriler genel olarak rutin kontroller, tıbbi beslenme tedavisi süreci, sağlık profesyonelleri ile olan ilişkiler ve büyüme gelişme sürecini kapsamaktadır.

Literatüre dayanan D öneri düzeyleri ve değerlendirilmesi

Literatür incelendiğinde uluslararası kılavuzlar veya devlet dökümanları dahil olmak üzere verilen önerilerin büyük çoğunluğu D düzey öneri formundadır. Fenilketonüri hastalığıyla ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu belirli çalışmacılar tarafından az sayıda gruplarla yapılmıştır. Bu nedenle önerilerin büyük kısmı genellenebilir düzeyde olmayıp, uzman görüşleri veya klinik deneyimleri yansıtmaktadır.

Kılavuzun hazırlanmasında değerlendirilen literatürler ve Pubmed araştırmaları, fenilketonüri hastaları üzerinde yapılan çalışmaların genellenebilir önerilerin oluşturulması için yetersiz olduğunu göstermiştir. Kılavuzun büyük kısmı C ve D düzeyi kanıtlara dayanarak hazırlanmıştır. Kılavuz için temel öneriler düzeyleri Tablo 13'te verilmektedir.

Tablo 13: Kılavuzun geliştirilmesinde kullanılan öneriler

Öneri Düzeyi	Öneri
B	Aileler yenidoğan tarama programı kapsamında bilgilendirilmeli ve programın ulusal düzeyde zorunluluğu sağlanmalıdır.
B	Fenilketonüri tanılı tüm hastalar yaşam boyu tedavi edilmelidir.
B	Hastalarda tanı anından sonra metabolik durum takip edilirken kan fenilalanin değeri en iyi kontrol parametresidir.
B	Hedeflenen kan fenilalanin seviyeleri 120-360 µmol/L aralığında olmalıdır.
D	Fenilketonüri tanılı hastalar uzmanlaşmış ekip (metabolizma uzmanı, metabolizma diyetisyeni, metabolizma hemşiresi) ve laboratuvar içeren merkezlerde yakından takip edilmelidir.
C	Düzenli kontrolleri yapılan her fenilketonüri hastası bebek en az 2 yaşına kadar anne sütü almalıdır.
C	Anne sütü alan fenilketonüri hastaları fenilalaninsiz yenidoğan tıbbi formülleri ile desteklenmelidir.
C	Fenilketonüri hastalarında enerji, makro ve mikro besin ögesi alımı ortama olarak sağlıklı bebeklerde aynıdır. Bu nedenle eksiklik veya toksisiteden korunmak için uygulanan tıbbi beslenme tedavisine bağlı

	<p>kalınmalıdır.</p> <p>Yaşa göre besin ögesi gereksinimleri referans aralıkları için kaynak olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kullanılmalıdır.</p>
C	Kan fenilalanin değerleri normalin altına inmemelidir. Bu nedenle uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin altında alım yapılmamalıdır.
C	Fenilketonüri hastaları yaşına uygun fenilalaninsiz tıbbi formula ile desteklenmelidir. Bir yaşına kadar 6-8 öğün 1-2 yaş arasında günde en az 3 öğünde öğünlerle birlikte alınmalıdır.
C	Sebze ve meyvelerin fenilalanin içeriğinin düşük, mikro besin ögesi içeriklerinin yüksek olması nedeniyle desteklenmelidir.
C	Sağlık profesyonelleri tıbbi beslenme tedavisi alan hastaları ve ailelerini diyetle uyum konusunda desteklemeli ve teşvik etmelidir.
C	Fenilalanin kısıtlı tıbbi beslenme tedavilerinde boy, kilo, baş çevresi dışında; plazma aminoasit değerleri, hemoglobin, ferritin, homosistein, gerektiğinde vitamin, mineral ve hormonlar takip edilmelidir.
D	Fenilketonüri hastası çocuklara bakan tüm anne ve babaların ambalajlı ürünlerde 100 g üzerinden protein veya fenilalanin miktarı okuyabilmesi gerekmektedir.
D	Antioksidan kapasitesi takip edilmeli ve değerlendirilmelidir.
D	Fenilketonüri hastalarına yönelik Fenilketonüri Yaşam Kalitesi Ölçeği (PKU-QoL) ile hastaların psikososyal durumları takip edilmelidir.

5. TARTIŞMA

Birçok hastalığın tedavisinde ortak tedavi protokolü belirlemek ve tedavi sürecinde maliyetleri en aza indirmek için kılavuzlar geliştirilmektedir. Kılavuzların geliştirilmesi ve uygulanmasında ekonomik veya sosyal nedenlerden dolayı ülkelere göre farklılıklar gözlenebilmektedir (100). Fenilketonüri hastalığı; hastalar, sağlık profesyonelleri ve hasta yakınları ile etkili bir iletişim ve sağlık profesyonellerinin multidisipliner çalışmaları ile etkin bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Bu nedenle çeşitli ülkeler ve uluslararası kuruluşlar fenilketonüri hastalığının tedavisi için kılavuzlar geliştirmiş ve geliştirmektedir. Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health - NIH) 2000 yılında fenilketonüri hastalığının yönetimi ile ilgili uluslararası bir kılavuz yayınlamıştır (59). Yayımlanan kılavuz ile yenidoğan taraması ve tıbbi beslenme tedavisinin erken uygulamaya başlanmasıyla birçok sorunun önlenmesi başarı ile sağlanmıştır. Buna rağmen nörobilişsel sorunlar, psikososyal sorunlar, yaşam kalitesi, büyümenin değerlendirilmesi, tıbbi beslenme tedavisi süreci, kemik patolojisi ve maternal PKU ile ilgili çalışmaların artmasıyla birlikte kılavuzun güncellenmesi gerekmiştir. PKU yönetimi ile ilgili gerekliliği ele almak için 2000 NIH kılavuzunun gözden geçirilmesi gerektiği sonraki yıllarda vurgulanmıştır (101).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar neticesinde Avrupa'da ESPKU tarafından hastalığın takip ve kontrol süreci ile beslenme tedavisini içeren iki adet kılavuz yayımlanmıştır (102, 103). Bu kılavuzlar Avrupa'da birçok metabolizma merkezinde çalışan uzman sağlık profesyonelleri tarafından ortak bir tedavi protokolünü uygulamak için geliştirilse de yapılan bir çalışmada alınan kararların sağlık profesyonelleri tarafından bazı yönleriyle uygulandığı ama tam olarak desteklenmediğini gösterilmektedir (104). Amerika'da ise ACMG tarafından öneri ve tedavi kılavuzları yakın zamanda yayımlanmıştır (28, 66). Bu kılavuz Kanada ve Amerika'da uygulanmaktadır. Kanada'da PAH eksikliği olan pediatrik hastaların beslenme bakımı ile ilgili son yayımlanan kılavuzlarını ve uygulamalarını değerlendirmek amacıyla 19 diyetisyenin katıldığı bir anket çalışması yapılmıştır. Tüm katılımcılar PAH eksikliğini yönetme konusunda yayımlanmış kılavuzların farkında olduğunu bildirmiştir. Hastalığın şiddetini sınıflandırmak için, diyetisyenlerin %89'u tedavi öncesi kan fenilalanin düzeylerini tek başına veya diğer parametrelerle birlikte kullandıklarını bildirmiş, %74'ü

kan fenilalanin seviyelerini 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) kullanarak fenilalanin kısıtlı diyet başlama kriteri olarak uygulamalarını yaptıklarını bildirmiştir. Tüm katılımcılar, 0-9 yaş arası çocuklarda kan Phe için optimal tedavi aralığı olarak 120-360 $\mu\text{mol/L}$ (2-6 mg/dL) olarak değerlendirmiş ancak daha büyük çocuklar için kan fenilalanin hedefleri üzerinde daha az bir fikir birliği sağlanmıştır. Diyetisyenlerin çoğu büyüme eğilimlerinin izlenmesi, tıbbi beslenme tedavisi analizi için 3 günlük diyet kayıtlarının kullanılması, diyet hedeflerinin kişiselleştirilmesi, diyet doğal proteinin gramının sayılması için hastalara danışmanlık yapılması, kan fenilalanin seviyelerinin izlenmesi, tirozin ile ferritin değerleri takibi ve danışmanlık için benzer yaklaşımlar sunduğunu bildirmiştir. Kanadalı diyetisyenlerin pediatrik PAH eksikliğini yönetmedeki uygulamaları genellikle ACMG'nin tedavi ve beslenme kılavuzları ile uyumlu bulunmuştur (105). Bu çalışmada da görüldüğü gibi Kanada'da ACMG kılavuzu baz alınarak çalışmalar yürütülse de bazı konularda sağlık profesyonelleri tarafından hala tam olarak fikir birliğine varılmadığı gözlenmektedir.

Sağlık profesyonelleri açısından uygulamalarda çeşitli farklılıklar yapılması sorunlara neden olabilmektedir. Diyetisyenler arasında besinlerin fenilalanin içerikleri veya etiketlerinin okunması konusunda farklılıklar gözlenmektedir. Bu da hastaya yaklaşım ve klinik uygulamalarda farklılıklara neden olmaktadır. İngiltere Doğumsal Metabolik Hastalıklar Çalışma Grubu (BIMDG) 2015 yılında 70 kişiden oluşan diyetisyenlerine, gıda etiketlerinden protein içeriğinin yorumlanması ve farklı gıdaların kullanımı konusunda çoktan seçmeli bir anket yapılmıştır. Çoğunluğun yanıtlarına dayanarak 16 temel ifade geliştirilmiştir. Bu ifadeler İngiltere Ulusal PKU birliği tarafından %94 oranında oy alarak kabul edilmiş ve ortak bir konsensus olarak yayınlanmıştır (106). Tüm bu kılavuzlar çeşitli komiteler tarafından geliştirilmiş olsa da hala belirli konularda tam anlamıyla fikir birliği sağlanamamıştır. Özellikle ilk iki yaş grubundaki fenilketonüri hastaları ve aileleri ile yapılmış çalışmalar çok kısıtlıdır. Bu nedenle alınan kararlar genelde klinik çalışmalara dayanan uzman görüşlerinden oluşmakta ve kılavuz geliştirme aşamasında oybirliği ile kabul edilmektedir. Aynı zamanda geliştirilen kılavuzlar sağlık profesyonellerine yönelik olup, hastaya bakmakla sorumlu olan anne ve babalara yönelik geliştirilmiş uluslararası bir kılavuz bulunmamaktadır.

Fenilketonüri hastalığının tedavisinde aileler ve ailelerin tutumları büyük önem taşımaktadır. Hastalar, aileler ve sağlık profesyonelleri ile yapılan bir çalışmada ailelerin merkezlerde sağlık profesyonellerinin verdikleri eğitimlere katılmak istedikleri ve sağlık profesyonellerinden yüzyüze bilgi almayı en etkili öğrenme yolu olarak gördükleri bildirilmiştir. Hazırlanan bilgilendirici broşürlerin ise aileler tarafından daha az etkili bulunduğu belirtilmiştir (107). PKU tanılı çocukların anneleri ile yapılan farklı bir çalışmada ise hastalığın yönetimi için annelere yönelik bilgilendirici faaliyetler içeren destekleme programı uygulanmış ve kontrol grubuna göre verilen eğitimlerin bu annelerde bakım yükünü azalttığı bildirilmiştir. Çalışma sonucunda ailelere yönelik destekleme programlarının ve bilgilendirici broşürlerin hazırlanması önerilmiştir (108). Benzer bir çalışmada da 173 fenilketonüri hastası ve 110 ebeveyn çalışmaya alınmış ve yaşla birlikte diyetle uyum konusunda sıkıntılar yaşandığı ve bu nedenle ailelerin kendilerini caresiz olarak tanımladıkları belirtilmiştir. Çalışma sonucunda ailelere yönelik bilgilendirici çalışmaların yapılması konusu vurgulanmıştır (109). Yapılan nitel bir çalışmada 10-25 yaşlarında 45 hastanın hastalık ile ilgileri görüşleri dinlenmiş ve çalışma sonucunda hastaların yaşına uygun bireysel eğitim ihtiyaçları olduğu hastalar tarafından belirtilmiştir (110). Farklı bir çalışmada da fenilketonüri hastalarının ebeveynlerinin anksiyete durumlarının sağlıklı çocuğu olan ebeveynlere göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiş ve bu aileler için destekleyici programlar ve uygulamaların geliştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (111). Yapılan çalışmalar fenilketonüri hastalarına bakmakla yükümlü olan kişilerin hastalığın yönetim sürecinde bilgi eksikliklerinin bulunduğu buna bağlı olarak da iş yükleri ve psikososyal problemlerinin arttığını göstermektedir. Hastaya bakmakla yükümlü kişilerin hastalığın yönetimi konusunda sağlık profesyonellerinden eğitim almaya veya bilgilendirici faaliyetlere katılmaya ihtiyacı oldukları gözlenmektedir.

Fenilketonüri hastalarına yönelik danışmanlık verilen bir çalışmada fenilketonüri hastaları telefon tabanlı bir uygulama ile tıbbi beslenme tedavisi danışmanlığı almış ve bu hastalarda öz yeterliliğin arttığı bulunmuştur (112). Norveç'te 11 fenilketonüri hastası ile yapılan nitel bir çalışmada hastalar ailelerine ve kendilerine verilen profesyonel yardımlardan dolayı kendilerini şanslı hissettiklerini belirtmiştir (113). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 35 hasta bir yıl boyunca yakından takip edilerek ailelerinin evlerine ziyaretler yapılmış ve düzenli olarak eğitimler verilmiştir. Bu ailelerde hastaların kan fenilalanin seviyelerinin bir yıl boyunca istenen aralıklarda

gittiği gözlemlenmiştir (114). Yapılan çalışmalar sonucunda fenilketonüri hastalarının ailelerinin aldıkları danışmanlıkların hastaların memnuniyetini ve metabolik kontrollerini iyileştirdiği görülmektedir. Aileler hastalığın yönetiminde en etkili yöntemin sağlık profesyonelleriyle birebir görüşme imkanı olduğunu belirseler de gerek ekonomik nedenler ve gerek yetişmiş uzman sayısının azlığı nedeniyle bu her zaman mümkün olamamaktadır. Fenilketonüri hastalarının ailelerinin hastalık süreci ile ilgili eğitim istekleri, yapılan destek çalışmaları sonrasında hastalığın kontrolünün iyileşmesi, fenilketonüri hastalarında ileriye dönük oluşacak problemleri azaltmak ve hem aile bazında hem de ülke bazında fenilketonüri hastalarının tedavi yükünü azaltmak için hastalığın yönetimini kolaylaştıracak ve aileye sunulacak kılavuzların geliştirilmesi gerekmektedir.

5.1. Yenidoğan Tarama Programı ve Anne ile Babanın Bilgilendirilmesi

Yenidoğan tarama programı uluslararası alanda uzun süredir çalışılan en başarılı toplumsal tarama programıdır. Yenidoğan tarama programı ile yenidoğanda doğumdan sonra alınan kan örneği ile birçok ciddi hastalık teşhis edilebilmektedir (115, 116). Temel amacı yenidoğan hastalıklarını en erken sürede tespit ederek ileriye dönük sorunları önlemek için en erken sürede tedaviyi başlatmaktır (117). Yenidoğan tarama programları yıllar içinde ülkelere göre farklı hastalıkları içine alarak genişlemektedir. Genel olarak ülkede daha yaygın bulunan hastalıklar tarama programlarına dahil edilmektedir. Tarama programları ile bazı hastalıkların belirlenmesi, bu hastalıklara müdahalenin erken yapılması ve bunun sonucunda hastalık yükünün azalması sağlanmaktadır. Ancak bazı hastalıklar hakkında bilgi eksiklikleri, etkili koruyucu önlemlerin alınamaması ve ailelerin tedirginliklerine bağlı olarak bazı sorunlar da hala devam etmektedir (118). Yenidoğan tarama programının yaygınlaştırılabilmesi için aile, hükümet, firmalar, meslek kuruluşları ve sivil toplum kuruluşlarının birlikte çalışması ve uygulamalarda değerlendirme, geliştirme ve duyurma konusunda ortak çalışmaların yapılması gerekmektedir (119). Özellikle yenidoğan tarama programının yaygın olmadığı gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde programın desteklenmesi büyük önem taşımaktadır (120). Gelişmiş ülkelerde genişletilmiş yenidoğan programları yaygınlaşmaya başlamıştır. Bu programda yenidoğan tarama programı kapsamındaki hastalıklar dışında ülkelerde daha sık görülen birçok hastalık eklenerek tarama yapılmaktadır. Böylece ileride risk teşkil edecek birçok hastalığın tanısı önceden

konulabilmektedir. Slovenya’da yapılan bir çalışmada genişletilmiş yenidoğan tarama programının daha etkili olduğunu ve Slovenya’da genişletilmiş yenidoğan tarama programının rutin olarak uygulanması önerilmiştir (121).

İran’ın bir bölgesinde yapılan çalışmada yenidoğan tarama programının %100 uygulandığı ve tüm vakalarda doğum sonrası ilk 4 hafta içinde tedavinin başladığı belirtilmiştir (122). Çin’de yapılan bir çalışmada yenidoğan tarama programının %40 olarak uygulandığı belirtilmiştir. Bu oranın düşüklüğünün bir nedeni kültürel olarak Çin’in çalışmanın yapıldığı bölgesinde doğum yapan kadınların bir ay boyunca evlerinden çıkmamaları gösterilmiştir. Çalışmada tanı konan 24 bebeğin ailelerinin onaylamaması ile hiçbir tedaviye katılmadıkları ve bazı ailelerin ise ekonomik nedenlerle tedaviyi bıraktıkları bildirilmiştir. Çalışma sonucunda PKU taramasının sigorta kapsamında zorunlu olarak alınması gerekliliği vurgulanmıştır (123). Hollanda’da ailelerin görüşlerinin araştırıldığı bir çalışmada 1631 katılımcıya anket uygulanmış ve anket sonucunda ulusal tarama programlarına ankete katılanların %88’i tedavisi zor olan, %73’ü de tedavi edilemeyen hastalıkların eklenmesini istemişlerdir. Çalışma sonucunda ailelerin ulusal tarama programlarını desteklediği, bu nedenle programların genişletilmesi ve değerlendirilmesi konusunda çalışmalar yapılması vurgulanmıştır (124). Yenidoğan tarama programları hakkında bilgi düzeyini belirlemek üzerine yapılan bir çalışmada da 22 PKU ve 27 lösemi hastası aileleri ile anket çalışması yapılmış ve çalışmanın sonucu daha önce sağlıklı bireylerle yapılan 1927 anketlerle karşılaştırılmıştır. Elde edilen verilere göre riskli hastalıkları olan çocuk sahibi ailelerin yenidoğan tarama programları konusunda normal halktan çok daha bilgili olduğu ve tarama programlarını desteklediği ortaya çıkmıştır (125).

Yapılan çalışmalar farklı ülkelerde yenidoğan tarama programına katılım oranlarının değiştiğini göstermektedir. Bunun nedenleri arasında ülkenin gelişmişlik durumu, devlet politikaları, ekonomik ve kültürel yapı gibi araştırılması gereken birçok konu bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yenidoğan tarama programları genişletilmiş yenidoğan tarama programına dönüşürken gelişmekte olan veya gelişmemiş birçok ülkede hala yenidoğan tarama programı yaygınlaştırılmamıştır. Özellikle bu ülkelerde yenidoğan tarama programının desteklenmesi ve geliştirilmesi gerekmektedir. Yenidoğan tarama programlarının yaygınlaştırılabilmesi için ailelerin bu konu hakkında bilgilendirilmeleri büyük önem taşımaktadır. Çin’de yapılan çalışmada görüldüğü gibi

aileler yenidoğan tarama programını yaptırmadıklarında veya sonuçlarını kabul etmediklerinde bebeğin tanı alması veya tedaviye başlaması mümkün olamamaktadır. Bu nedenle birçok gelişmiş ülkede yenidoğan tarama programları zorunlu hale getirilmektedir. Devlet desteği ile ailelerin bu konuda bilgilendirilmesi, tarama programının öneminin ve geleceğe dönük oluşabilecek problemlerin anlatılması ve gerekli yasalarla tarama programını zorunlu hale getirmesi ile yenidoğan bebeklerin genelinin taranması mümkün olacak ve risk grubundaki bebekler hemen tedaviye alınabileceklerdir. Programa dahil olmayan ve sonradan tanı alan veya alamayan hasta bebekler ileride hem aileler hem de ülke için çeşitli sorunlara zemin hazırlayacaktır.

Kanıt Düzeyi	B
Öneri	Aileler yenidoğan tarama programı kapsamında bilgilendirilmeli ve programın ulusal düzeyde zorunluluğu sağlanmalıdır.

5.2. Tanı Konulması ve Tanının Aile Tarafından Kabulü

Fenilketonüri tanısı için yenidoğan tarama programının güvenilirliği kanıtlanmış ve birçok ülkede zorunlu hale getirilmiştir (102). Yenidoğan kan örneği doğumdan sonra 24-72 saat aralığında alınmaktadır. Gutrie kağıdı ile alınan kan örneğinin hem doğru uygulamalarla alınması hem de laboratuvarında doğru bir şekilde analiz edilmesi gerekmektedir. Pozitif sonuç alan testler Tandem Kütle Spektrometresi gibi ileri düzey laboratuvar testleriyle desteklenip tanı konulmaktadır. Doğru tanının konulabilmesi için uzman ekip ve gelişmiş laboratuvarlar kullanılmalıdır (103, 126). Fenilketonüri tanılı çocuğu olan ailelerin 0-2 yaş arasındaki deneyimlerini araştıran nitel bir çalışmada PKU tanısını kabul etmenin ailenin deneyim sürecinde kilit rol oynadığı belirtilmiştir. Ebeveynlerin hastalığı kabulü ve gelecekteki davranışları için tanı sürecinin belirgin olması gerektiği vurgulanmıştır (127). Tanının konulması ve tanı anından sonra hastalığın kontrolü için ailelerin doğru kan örneklerini alma ve bu örnekleri muhafaza ederek ilgili laboratuvarlara iletmeleri gerekmektedir. Aynı zamanda ailenin tanı konulmasından sonra hastalık konusunda bilgilendirilmesi büyük önem göstermektedir. Tanı sonrası süreçte tedavinin başlanabilmesi için ailenin onayının olması gerektiğinden ailenin tedavi aşamasına dahil edilmesi gerekmektedir.

5.3. Tanı Sonrası Tedaviye Başlama ve Kan Değeri Sonuçlarının Yorumlanması

Fenilketonüri hastalarında tanı anından sonra hastalığın ilerlememesi ve özellikle nörolojik hasarı önlemek için en erken zamanda tedavinin başlaması gerekmektedir (6). Tedavide genel kabul edilen yöntem kan fenilalanin değeri 600 $\mu\text{mol/L}$ üzerinde olan tüm hastalara en geç 10 gün içinde tedavinin başlanması ve ömür boyu tedavi edilmesidir (103). Kan fenilalanin değerleri 360-600 $\mu\text{mol/L}$ arasında olan hastalarda ise tedavinin başlaması için yeterli derecede önemli kanıt bulunmamakta ve metabolizma merkezleri ile uzmanlara göre farklı uygulamalar bulunmaktadır (128, 129). Kan fenilalanin değerleri ölçümünde kuru kan örneği veya kan serumundan ölçüm yapılabilmektedir. Kuru örnekler ve kan serumu ölçümleri arasında %26 oranına kadar farklılık bildirilmiştir. Günümüzde topuk kanı olarak bilinen kuru kan örnekleri uygulama, taşınma ve pratikliği açısından yaygın olarak kullanılmaktadır (130, 131). Gutrie kağıdına topuk kanı alınırken bebeğin topuk bölgesi steril edildikten sonra iğne ile delinip büyük bir damla oluştuktan sonra kağıdın daire alanını tam dolduracak şekilde değdirilmektedir. Kağıt en az dört saat boyunca kurutulduktan sonra serin bir ortamda bir zarf ile saklanarak laboratuvara iletilmektedir. Örnek miktarının yetersiz olması, örneğin alındığı kağıdın zarar görmüş olması, kan örneklerinin halkaları geçerek dağılması, kan örneğinin kurutulmadan paketlenmesi, serum halkalarının görülmesi, örneğin farklı maddeler ile kontamine olması kan sonucunu etkilemektedir (132). Yapılan bir çalışmada yüksek performanslı sıvı kromatografisi PKU tanısı ve rutin kontrolde kullanımı için çok uygun olduğunu belirtilmiştir (133). Alınan kan örnekleri; kanın alındığı yer, ölçü yöntemi, laboratuvar ve alınan miktar gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir (134, 135). Kan doğru alındığı ve laboratuvara iletiildiği takdirde 1,5 mm gibi küçük bir çaptaki kuru kan örneği bile doğru sonucu verebilmektedir (136). Bu nedenle ailelerin merkezlerden alacağı kağıtların kullanımı konusunda bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Günün hangi saatinde ne kadar miktarda alınıp, nasıl muhafaza edilerek merkeze getirilmesi gerektiği konusunda bilgilendirilme yapılmalıdır.

Hastalığın metabolik kontrolünün iyi olması için genel olarak 0-2 yaş grubunda kan fenilalanin değerinin 120 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında olması önerilmektedir (137, 138). Kan fenilalanin sonuçları dışında fenilketonüri hastalığının takibinde kullanılan bir diğer parametre fenilalanin tirozin oranıdır (PHE/TYR). Bu oranın artmasının enzim aktivitesini düşürebileceği bildirilmiştir (139). Ergenler üzerinde yapılan bir çalışmada

PHE/TYR oranı ile depresif semptomlar arasında ilişki bulmuştur (140). Yönetici İşlevi Davranış Değerlendirme Envanteri T-skorumları kullanılarak yapılan bir çalışmada PHE/TYR oranının ömür boyu 6 dan küçük olmasının normal skorlar ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan çalışmaların yetersiz olduğu bildirilmektedir (141, 142). İspanya'da 100 fenilketonüri hastası üzerinde yapılan çalışmada lipid profili, total homosistein, asimetrik dimetiltarjinin (ADMA) ve simetrik dimetiltarginin (SDMA) konsantrasyonları analiz edilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Önerilen biyobelirteçlerin duyarlılığı, özgüllüğü ve olasılık oranları hesaplanmıştır. Fenilketonüri grubunun, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük plazmatik ADMA, SDMA ve arginin konsantrasyonlarına sahip olduğu bulunmuştur. ADMA, fenilalanin ve toplam homosistein düzeyleri ve ADMA/kreatinin oranının fenilalanin seviyeleri ile korele bulunmasından dolayı ADMA'nın fenilketonüri yönetimi ve diyetin takibi için yeni bir biyolojik belirteç olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (143). Kan fenilalanin değerlerin ve PHE/TYR oranının yükselmesi olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Çalışmalar sonucunda kan fenilalanin seviyelerinin hastalık takibinde en önemli parametre olduğu gözlenmektedir. Kan değerlerinin yükselmesi ileriye dönük birçok problemin gelişmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle kan fenilalanin değerlerinin bebeklik döneminden başlanarak yaşam boyunca kontrol altında tutulması ve takip edilmesi gerekmektedir. Değerlerin yükseldiği dönemlerde uzmanlar tarafından müdahale edilmelidir. Kan değerlerinin düzenli kontrolünün sağlanabilmesi için ailelere kan değerlerinin düzenli gönderilmesi ve takip edilmesi konusunda bilinçlendirme çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

Kanıt Düzeyi	B
Öneri	Fenilketonüri tanılı tüm hastalar yaşam boyu tedavi edilmelidir.
Kanıt Düzeyi	B
Öneri	Hastalarda tanı anından sonra metabolik durum takip edilirken kan fenilalanin değeri en iyi kontrol parametredir.

5.4. Kan Değeri Takipleri ve Önemi

Kan değerlerinin takibi ve kontrol altına alınması fenilketonüri izlemi için altın standarttır. Hastalarda nöropsikolojik hız testleriyle 7 farklı kategoride yapılan bir meta-analiz çalışmasında 229 ocuk, 106 ergen ve 174 yetişkin hasta, 433 kişilik kontrol grubu ile kıyaslanmış eş zamanlı kan fenilalanin sonuçları 7-13 yaş arasındaki çocuklarda 320 $\mu\text{mol/L}$, 13-18 yaş arasındaki ergenlerde ise 570 $\mu\text{mol/L}$ seviyelerine kadar çıktığında testlerde kontrol grubuna göre bir farklılık gözlemlenmemiştir (144). Farklı bir meta-analiz çalışmasında ise IQ skorlarının 85 altında olma olasılığı ve kan fenilalanin seviyeleri arasındaki ilişkiler incelenmiş ve 6 yaş altında kan fenilalanin seviyesinin 400 $\mu\text{mol/L}$ iken olasılık %19, 600 $\mu\text{mol/L}$ 'e çıktığında ise %30 bulunmuştur. Aynı zamanda erken çocukluk döneminde IQ skorları ve kan fenilalanin düzeyleri arasındaki ilişki daha yüksek bulunmuştur (145). Bilişsel durum ve motor becerilerin incelendiği 6-15 yaş grubu hastalarla yapılan bir çalışmada da kan fenilalanin değerleri $\leq 240 \mu\text{mol/L}$, 240-360 $\mu\text{mol/L}$ ve $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve kan fenilalanin düzeyi $\leq 240 \mu\text{mol/L}$ olan hastalarda diğer iki gruba göre daha iyi sonuçlar alınmıştır (139). Yetişkinlerle yapılan bir çalışmada ise 19-41 yaş arası 57 hasta 5 yıl boyunca takip edilmiş kan fenilalanin seviyelerinin yükselmesine rağmen IQ skorlarının sabit kaldığı gözlemlenmiştir (146). Yapılan alışmalar göz önüne alındığında erken çocukluk döneminde kan fenilalanin seviyelerinin kontrol altında tutulduğunda sorunlara neden olmadığı, yükselmesinin ise ilerleyen dönemlerde bilişsel sorunlara neden olabileceği görülmektedir. Literatürde yer alan çalışmalar genellenebilir nitelikte olmamakla birlikte, bilişsel performansa olumsuz etkisinin önlenmesi için önerilen kan fenilalanin seviyelerinin belirlenmesi konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle 360 $\mu\text{mol/L}$ üzerindeki değerlerle de geniş çaplı uluslararası meta-analiz çalışmaları yapılmalıdır (147). Eldeki kanıtlar doğrultusunda erken çocukluk döneminde kan fenilalanin seviyelerinin 360 $\mu\text{mol/L}$ 'i geçmemesi bilişsel fonksiyonlar için koruyucu olacaktır. Bu nedenle ailelerin takip süreçlerinde aktif olmaları, düzenli takip için kan vermeye devam etmeleri, kan değerlerini düzenli takip etmeleri ve kan değerleri 360 $\mu\text{mol/L}$ üzerinde olduğunda merkezlerle iletişime geçmeleri gerekmektedir.

Kanıt Düzeyi	B
Öneri	Hedeflenen kan fenilalanin seviyeleri 120-360 µmol/L olmalıdır.

5.5. Merkezlerde Yapılan Düzenli Kontroller

Ailelerin hastaların takip sürecinde profesyonel merkezler ile iletişim halinde olarak kuru kan örneklerinin takibi ve ayaktan muayenelerin devamlılığını sağlamaları gerekmektedir. Profesyonelleşmiş merkezlerde gelişmiş bir metabolizma laboratuvarı yanında metabolizma uzmanı, metabolizma diyetisyeni, psikolog ve sosyal hizmet uzmanının bulunması önerilmektedir (148). Bu merkezlerde ayaktan takip sırasında çocukların sağlık profesyonelleri ile düzenli görüşmeleri sağlanarak antropometrik ölçümlerin yapılması, diyet ve hastalık öyküsünün alınması, laboratuvar sonuçlarının incelenmesi, fiziksel ve nörolojik muayenelerinin yapılması gerekmektedir (137, 138). Fenilketonüri hastalığının takibinde sağlık profesyonelleri, bakıcılar ve ailenin etkin birlikteliği ve dikkatli bir planlama ile pediatrik hastaların yetişkinlik dönemine geçişleri daha başarılı bir şekilde sağlanmaktadır (149). Yapılan bir çalışmada 18 yaş altı fenilketonüri tanılı çocuklar 10 yıl boyunca hastane ve evde kalım süreçlerinde izlenmiştir. Hastaların hastane yatışları sırasında kan PHE değerleri düzelerken, taburculuk sonrasında hem 1-6 ay hem de 7-12 aylık süreçlerde kan değerlerinde önemli artışlar gözlemlenmiştir (150). Çalışmanın da gösterdiği gibi hastane ortamı ile ev ortamında hastalığın yönetimi farklılık göstermektedir. Hastane ortamında profesyoneller ile takipte olan hastalar evlerine geri döndüklerinde kan değerlerinde önemli artışlar olabilmektedir. Bu nedenle fenilketonüri hastalarının düzenli takip edilmesi kan değerleri yükseldiğinde sağlık merkezlerine gitmeleri gerekmektedir.

Kanıt Düzeyi	D
Öneri	Fenilketonüri tanılı hastalar uzmanlaşmış ekip (metabolizma uzmanı, metabolizma diyetisyeni, metabolizma hemşiresi) ve laboratuvar içeren merkezlerde yakından takip edilmelidir.

5.6. İlk 6 Ay Boyunca Anne Sütü Kullanımı ve Emzirme

Dünya Sağlık Örgütü, dünya genelinde tüm sağlıklı çocuklar için yaşamın ilk 6 ayında tek başına anne sütü, sonrasında ise en az 2 yaşına kadar anne sütünün alınmasına devam edilmesi gerektiğini belirtmektedir. Anne sütü bebek için gerekli olan makro ve mikro besin öğelerinin yanı sıra birçok biyoaktif maddeyi içermektedir (151). Biyoaktif maddelerin yanında mikrobiyotanın gelişmesini sağlayacak enzim, hormon ve canlı organizmayı içermektedir. Bu nedenle anne sütü alımı ile yetişkinlik dönemindeki birçok hastalığa karşı korunulmuş olunacaktır (152, 153). Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF) verilerine dayanan bir çalışmada global emzirmeye devam etme oranları, 1 yaşındayken % 74'e, 2 yaşındayken % 46,3'e düşmüştür. Emzirmenin 2 yaşına kadar devam ettirilmesi gerekmektedir (154). Anne sütünün düşük fenilalanin içeriği (46mg/100ml), zengin mikro ve makro besin ögesini ve birçok biyoaktif öğeyi içermesinden dolayı fenilketonüri tanılı bebeklerin beslenmelerinde anne sütü alması önerilmektedir (72, 155). Fenilketonüri tanılı hastalarda, emzirme prevalansı ve süresini, emzirmenin serum fenilalanin düzeylerine etkisini ve fenilketonüri tanılı bebeklerde kilo alımını araştıran bir çalışmada ulusal tarama programı ile tanı almış 142 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Tıbbi kayıtları olan 42 bebekten 41'inin (%97,6) doğumdan sonra emzirildiği, 25 bebeğinde (%61) amino asit bazlı protein ikamesi aldığı görülmüştür. Emzirilen bebeklerin serum fenilalanin düzeyleri emzirilmeyenlerden anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, aynı zamanda yaşamın ilk yılında aylık ağırlık kazanımı emzirilen bebeklerde emzirilmeyenlere oranla daha yüksek bulunmuştur (156). İrlanda'da 1994-2008 arasında doğan çocuklar ile yapılan geriye dönük bir çalışmada 173 çocuk taranmış, emzirilen bebeklerin anne sütü almayan bebeklere göre kan fenilalanin değerlerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda uzun süre emzirmenin kısa süreli emzirilenlere göre daha düşük kan fenilalanin değerlerine sahip olduğu görülmüştür (157). Yapılan çalışmalar ve uluslararası bazda hazırlanan kılavuzlar neticesinde anne sütünün serbest kullanımı artık kabul edilmiş durumdadır. Birçok merkezde anne sütü Dünya Sağlık Örgütü'nün sağlıklı çocuklar için önerileri doğrultusunda en az iki yaşına kadar önerilmekte ve anneler emzirme için teşvik edilmektedir.

Fenilketonüri hastalarında emzirmede kilit nokta annedir. Annelerin tanı sonrası tedirginlikleri nedeniyle emzirme konusunda sıkıntılar yaşanabilmektedir. Fenilketonüri tanılı bebeklerini emziren 75 anne ile yapılan bir çalışmada annelerin emzirme sürecindeki sıkıntıları incelenmiş, ortak emzirme sorunları, emzirme ve fenilketonüri ile emzirmede zorluk çekmeme şeklinde üç kategoride sıkıntılarını belirtmişlerdir. Ortak emzirme sorunlarında anne sütü sağlamak, anne sütü üretilmemesi, bebeklerin meme başı ve biberon tercihleri arasında karışıklık yaşaması ve bebeğin fenilketonüri tanılı olması şeklinde belirtmişlerdir. Bebeğin fenilketonüri tanılı olması annelerin emzirme konusunda tedirgin olmalarına neden olmuştur. Emzirme ve fenilketonüri kategorisinde emzirmenin yönetimi, ne kadar emzirilmeli ve ne zaman emzirilmeli şeklinde üç problem belirtmişlerdir. Bu konuda annelerin fenilalaninsiz tıbbi formüller, fenilalanin kısıtlı tıbbi ürünler ve anne sütü kullanırken nasıl bir yol izleyecekleri üzerine endişe duydukları belirtilmiştir. Emzirmede zorluk çekmeme kategorisinde ise 10 anne hiçbir zorluk yaşamadığını belirtmiştir (158). Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'dan anneleri içeren bir çalışmada da tanı öncesi ve sonrasında emzirilen bebekler incelenmiş, tanı anından sonra emzirme oranlarının düştüğü görülmüştür (159). Galaktozemi ve fenilketonüri tanılı bebekleri olan anneler ile sadece emziren ve emzirme yanında tıbbi formula kullanan annelerin stres derecesi üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada sadece emziren annelerin emzirme ile beraber tıbbi formula kullanan annelere göre daha stresli olduğu bildirilmiştir. Bir aylık psikolojik destek sonrası annelerin çoğu stres durumundan kurtulmuştur (160). Amerika'da fenilketonüri tanılı bebeği olan 10 anne ile yapılan niteliksel çalışmada anneler bebeklerini emzirmenin en güvenilir yol olduğunu ve annelerin PKU'lu bebeklerini emzirmeleri gerektiğine inandıklarını belirtmişlerdir. Anneler tanı anından sonra başta çocuklarının hasta olduğunu daha sonra ise fenilketonüriye rağmen sağlıklı yaşayabileceklerini anladıklarını söylemişlerdir. Çalışma sonucunda annelerin emzirme için çaba harcamaları ve sağlık personelleri tarafından emzirme konusunda desteklenmeleri gerektiği vurgulanmıştır (161). Anne sütünün bebek beslenmesinde en değerli besin olduğu bugün yapılan büyük çalışmalarla kanıtlanmış olup, uluslararası sağlık kuruluşları tarafından en az 2 yaşına kullanılması önerilmektedir. Fenilketonüri hastaları için yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi anne sütü kullanımı bebeklerde kan değeri kontrolünü sağlamak için büyük önem taşımaktadır. Çalışmalar annelerin bu konuda kilit rol üstlendiğini ve tanı anından sonra bebeklerini emzirmek istemelerine

rağmen emzirme konusunda çeşitli konulara bağlı olarak stres yaşadıklarını göstermektedir. Annelerin yaşadıkları sorunlar farklılıklar gösterebilmektedir. Bazı anneler ise emzirme konusunda sorun yaşamamaktadır. Bu nedenle fenilketonürlü bebeği olan her anne, anne sütünün önemi ve emzirmenin gerekliliği konusunda sağlık profesyonelleri tarafından eğitilmeli, desteklenmeli ve teşvik edilmelidir.

Kanıt Düzeyi	B
Öneri	Düzenli kontrolleri yapılan her fenilketonürlü hastası bebek en az 2 yaşına kadar anne sütü almalıdır.

Kanıt Düzeyi	C
Öneri	Anne sütü alan fenilketonürlü hastaları fenilalaninsiz yenidoğan tıbbi formülleri ile desteklenmelidir.

5.7. Fenilketonürlü Hastalarında Büyüme ve Gelişme

Tamamlayıcı beslenme döneminde fenilketonürlü tanılı çocukların büyüme ve gelişme süreci için ayrı bir persentil eğrisi olmayıp, sağlıklı çocuklar için geliştirilmiş olan persentil eğrileri ile takip edilmektedir (162). Fenilketonürde büyüme ve beslenmeyi değerlendirmek için yapılan farklı bir çalışmada da 20 PKU'lu çocuk ve 20 PKU dışı kontrol, 6-12 aylar arası her ay ve 15, 18 ve 24 aylıkken: uzunluk, baş çevresi, vücut kitle indeksi, enerji ve makro besin alımı açısından değerlendirilmiştir. Büyüme parametreleri, her iki grupta da her yaşta normal aralıkta bulunmuş ve PKU'lu hiçbir çocuğun, 2 yaşında herhangi bir büyüme parametresi için Z skoru <-2 olmamıştır. Her iki gruptaki toplam protein ve enerji alımı her yaşta benzer bulunmuş bununla birlikte, PKU grubunda 12-24 aylar arasında karbonhidrattan enerji alımı %60 artmıştır. Sonucunda PKU'da düşük hacimli yarı katı protein ikamesi kullanımı, PHE içermeyen protein gereksinimlerini karşıladığı, tamamlayıcı besinlere geçişi kolaylaştırdığı ve normal büyümeyi desteklediği bildirilmiştir (163). Yapılan bir kesitsel çalışmada da düşük proteinli tıbbi beslenme tedavisi uygulanan 51 fenilketonürlü hastası 20 ay

incelenmiş ve büyüme verileri değerlendirilmiştir. Sağlıklı kardeşleri ve ebeveynlerine göre tahmini boyları hedef alınmıştır. Çalışma sonucunda hastalar ve kardeşler arasındaki ortalama boy Z skorlarını karşılaştırırken istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Prepubertal hastalar hedef boylarına göre beklenenden daha kısa olsa da ileri yaşlarda beklenen hedef boylarına ulaşmıştır. Bu çalışma, PKU hastalarında düşük proteinli tıbbi beslenme tedavisinin normal büyümeye izin verdiğini göstermektedir (164).

5.8. Tamamlayıcı Beslenme Dönemi Özellikleri

Dünya Sağlık Örgütü tamamlayıcı beslenme dönemini “tek başına bebeğin beslenmesinde anne sütünün yetersiz olduğu durumda anne sütü ile beraber diğer besinlerin ve sıvıların beslenmeye eklendiği süreç” olarak tanımlamaktadır (165). Bebeklerin doğumdan sonra ilk altı ay sadece anne sütü sonrasında ise en az iki yaşına kadar anne sütüne devam edilerek tamamlayıcı besinlere geçiş yapılması gerekmektedir. Bebeklerin tamamlayıcı besin sürecine geçebilmeleri için destekli oturabilme, dilini çevirebilme, motor gelişimin uygun olması gibi fiziksel şartları sağlaması gerekmektedir. Aynı zamanda sunulacak besinlerin doğru zamanda, doğru miktarda, güvenli, yeterli ve dengeli bir şekilde verilmesi gerekmektedir. Bu nedenle 6. ve 8. ayda püre kıvamında besinler ile başlayıp, 9-11. ayda parçalı besinlere ve 12-24. ayda da ev yemeklerine başlanabileceği bildirilmiştir (166, 167). Büyüme ve gelişmenin hızlı olduğu bu süreçte farklı doku ve tatları içeren çeşitliliği yüksek bir diyet önerilmektedir. Bu dönemde bebek ilk defa anne sütü dışında besinlerle karşılaşmakta ve tamamlayıcı besinleri ilk defa deneyimlemektedir. Besinlere karşı duyarlılık, lezzet algısı ve beslenme tutumları gibi birçok özelliğin de bu dönemde gelişip şekillendiği bilinmektedir (168). Tamamlayıcı beslenme dönemindeki bu kazanımlar yaşam boyunca etkili olabilmektedir (169). UNICEF küresel veri tabanında bulunan verilere dayanan çalışmada 4-5 aylık bebeklerin yaklaşık üçte birinin zaten tamamlayıcı besinlere başladığı görülmüştür. Özellikle endişe verici olan durum; 6-23 aylık bebeklerin %28,2'nin en az minimal çeşitlilikte diyet almasıdır. Bebeklerde yaşam boyu gelişim için alınması gereken besin çeşitliliği dünya genelinde çok az sağlanmaktadır (154). Tamamlayıcı beslenme döneminde yapılan yanlış uygulamalar bebeğin büyüme ve gelişimini olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle bu dönemde besin çeşitliliğinin sağlanarak yeterli ve dengeli bir şekilde, uygun ve güvenli besinlerle bebeklerin

beslenmesi gerekmektedir. Böylece hem büyüme ve gelişme süreci olması gerektiği gibi yönetilirken hem de sağlıklı beslenme davranışı gelişecektir.

Fenilketonüri hastalarında doğal protein kaynakları kısıtlanmasına rağmen protein sentezini arttırmak için kan değerlerini istenen düzeyde tutacak maksimum miktarda doğal protein sağlanmalıdır (170, 171). Hastaların doğal protein tüketim oranları, hastalığın şiddeti, genel kan değerleri, fenilalanin içermeyen tıbbi formula tüketim miktarları ve sıklığı, hedef kan değerleri ve katabolik süreçler gibi birçok konudan etkilenebilmektedir. Alınan miktarlardaki ufak artışlar tolere edilebilir düzeylerde ise kan değerlerinde artışlara neden olmayabilir. Bu nedenle sağlık profesyonellerinin bireysel ve uygulanabilir yaklaşımlar geliştirmeleri gerekmektedir (172). Yapılan bir çalışmada fenilketonüri tanılı 20 bebek ile sağlıklı bebeklerin tamamlayıcı beslenme sürecine geçişleri ve süttten kesilme dönemi, 2 yaşına kadar değerlendirilmiştir. Bebeklerin beslenme davranışları, tamamlayıcı besinlere yaklaşımı, yiyecekler arası geçiş, gastrointestinal bulgular, motor yetenekler gibi birçok duruma bakılmış ve tamamlayıcı besinlerin kabulü, tıbbi formula hacmi ve kendi kendine beslenme becerileri dahil olmak üzere süttten kesilme dönemi davranışları benzer bulunmuştur. Fenilketonüri grubunun sağlıklı gruba göre daha fazla biberonla beslenme, şişkinlik, geğirme, besin reddi ve daha az günlük öğün gözlemlenmiştir. Aynı zamanda dış çıkarma döneminde sorunların arttığı belirtilmiştir. Sonucunda ebeveynlerin püre kıvama geçiş sırasında doğru uygulamalar ve daha az stres için destek almaları önerilmiştir (173). Tamamlayıcı beslenme dönemi fenilketonüri hastası veya sağlıklı çocukluk için benzer olup çocukların büyüme ve gelişmelerinde farklılıklar gözlenmemektedir. Bu nedenle profesyonel metabolizma merkezlerince kontrol edilen uygulamalar ve fenilketonüri hastalarına göre düzenlenmiş bir tamamlayıcı beslenme eğitimi ile çocukların normal gelişimi sağlanabilmektedir.

5.9. Tamamlayıcı Beslenme Döneminde Diyet Uygulamaları

Fenilketonüride tamamlayıcı beslenmeye geçiş uygulamaları Avrupa'daki metabolizma merkezleri arasında farklılık göstermektedir (174). Fenilketonüride tamamlayıcı beslenmeye geçiş sağlıklı bebeklerle karşılaştırıldığında daha zorlayıcı olarak kabul edilmektedir. Tamamlayıcı beslenmede hedef, beslenmede doğal proteini yavaş yavaş anne sütünden veya tıbbi formuladan, az miktarda fenilalanin içeren tamamlayıcı besinler ve fenilalanin içermeyen tıbbi ürünlerle değiştirmektir (8,72).

Avrupa'daki sağlık profesyonelleri tarafından kullanılan farklı tamamlayıcı beslenme dönemine geçiş yaklaşımlarını değerlendirilen bir çalışmada 95 merkezden metabolizma hastalıkları konusunda çalışan sağlık profesyonellerine 31 çoktan seçmeli ve bir açık uçlu sorudan oluşan anket yapılmıştır. Merkezlerin %85'inde 17-26 hafta, %12'sinde >26 hafta ve %3'ünde <17 hafta sonra tamamlayıcı beslenmeye başlanmıştır. İlk tamamlayıcı besinler çoğunlukla düşük fenilalanin içeren sebzeler (%59) ve meyveler (%34) olmuştur. Diyet fenilalaninini sağlamak için fenilalanin değişim sistemi %52 oranında kullanılmıştır. Genelin %48'ini oluşturan Kuzey ve Güney Avrupa'daki merkezlerin çoğu fenilalanin içeren besin kaynaklarının fenilalanin içeriğini günlük toplam tüketilmesi gereken fenilalanin olarak hesaplamıştır. Bazı merkezler her iki yöntemin bir kombinasyonunu kullanmıştır. Sonraki aşamada yüksek seviyede protein sağlamak için Almanya, Avusturya, Kuzey ve Doğu Avrupa'dan merkezlerin %41'i 26-36 haftalık bebeklerde fenilalaninsiz tıbbi formula takviyelerine başlarken Güney Avrupa ülkelerinde bir yaş altı bebeklere %37 oranında fenilalaninsiz tıbbi formula takviyelerine başlanmıştır. Merkezlerin %53'ü püre veya yarı katı bir formda fenilalanin içermeyen tıbbi formula takviyesi önermiştir (175). İngiltere Ulusal PKU birliği ortak bir beslenme bildirisi hazırlamıştır. Bu kılavuzda $\leq 0,5$ g/100 g protein içeren tatlılar, jelatin ürünleri, bitkisel yağlar, hindistan cevizi ürünleri gibi yiyecekler "serbest yiyecek" olarak nitelendirilmektedir. Sebze ve meyvelerde ise ≤ 75 mg/100 g olanlar serbest kullanılırken, 75 mg üzerinde fenilalanin içerenler fenilalanin değişim sistemi ile kullanılmaktadır. Özel tıbbi ürünlerde ≤ 25 mg PHE/100 g ise serbest, üzerinde ise fenilalanin değişim sistemine dahil edilerek kullanılmaktadır. Eğer ürünlerde "fenilketonüri için serbesttir" ibaresi varsa ürünlerin kullanılabilmesi, ürünlerde hiçbir besin değeri ibaresi yoksa kullanılmaması gerektiği aynı zamanda tüm bakıcıların besin etiketi üzerinden 100 g'da fenilalanin okuyabilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (106). Çalışmalarda da görüldüğü gibi uluslararası alanda fenilketonüri bebeklerin tamamlayıcı beslenme süreci ile ilgili olarak bir ortak uygulama yoktur. Besinlerin içinde bulunan fenilalanin miktarlarına göre besinlerin miktarları ile sınıflandırıldığı fenilalanin değişim sistemi Avrupa'da daha fazla kullanılmaktadır. Bunun dışında günlük alınması gereken fenilalanin miktarının hesaplanıp ailelerin bu miktarı aşmayacak şekilde günlük alımlarını ayarlamasının sağlandığı günlük toplam fenilalanin alım yöntemi kullanılmaktadır. Ülkemizde bulunan metabolizma polikliniklerinde 30 mg ve 50 mg fenilalanin içeren değişimler kullanılmaktadır.

Tamamlayıcı beslenme ile birlikte anne sütünün yanında fenilalaninsiz tıbbi formula, sebzeler, meyveler, fenilalanin içeriği düşük tahıllar, yağlar ve şekerlere diyetle yer verilmelidir. Kullanılan yöntem ne olursa olsun fenilketonüri hastaları için uygun planlama ile tıbbi beslenme tedavisi sağlandığında büyüme ve gelişmenin normal çocuklardan farklı olmadığı görülmektedir. Bu nedenle tamamlayıcı beslenme döneminde bebeğin ihtiyacına uygun beslenme programları hazırlanırken uygulanacak yöntem ailelere detaylı bir şekilde anlatılmalıdır.

5.10. Fenilalaninsiz Tıbbi Formülalar

Tamamlayıcı beslenme döneminde alınan besin çeşitliliğinin artmasıyla birlikte kan değerlerinde dalgalanmalar gözükülebilmektedir. Bu nedenle büyüme ve gelişmenin normal sağlanması dışında bebeğin kan değerlerinin olması gereken aralıkta tutulması gerekmektedir. Fenilketonüri tanılı hastaların azot dengesini sağlamaları için fenilalaninsiz tıbbi formülaları kullanmaları gerekmektedir. Bu formülalar, fenilalaninin beyin kan beyin bariyerinden geçişinin yavaşlaması, plazma amino asit seviyelerindeki dalgaları azalması, normal gliseminin sağlanması ve tokluk hissini oluşmasını desteklemektedir. PKU tanılı bebeklerde büyümeyi desteklemek ve sağlıklı bir vücut kompozisyonu sağlamak için fenilalaninsiz tıbbi formülalar kullanılmak zorundadır. Fenilalaninsiz tıbbi formülalar ile desteklenmiş tıbbi beslenme tedavisi, tedavinin temelini oluşturmaktadır (176).

5.11. Fenilketonüri Hastalarında Diyete Uyum

Fenilketonüri hastalarında diyet yaklaşımları hastaların fenilalanin toleranslarına göre değişebilmektedir. Yaş ilerledikçe tolerans artarak tüketilebilecek fenilalanin içeren besin miktarı da artmaktadır. Fenilketonüri hastalarında fenilalanin toleransını değerlendiren bir çalışmada kan değerleri 480 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında olan 40 fenilketonüri hastası çalışmaya dahil edilmiş ve hastaların doğal protein alımları hedef kan değerlerinin üst seviyelerine gelene kadar sistematik olarak arttırılmıştır. Hastaların 6 aydan sonra değerlendirilmelerinde, %65'inin doğal protein alımının ortalama 12 g/gün arttığı ve kan değerlerinin hedef aralıklarda kaldığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle takip edilen hastalarda doğal protein alımının desteklenmesi ve kan değerlerinin takip edilmesi ile tıbbi beslenme tedavisi sürecinde alınan günlük fenilalanin miktarının artabileceği belirtilmiştir (177). Estonya'da ulusal veritabanına kayıtlanan fenilketonüri hastalarının 8 yıl boyunca depolanmış elektronik verileri incelenmiş, sonucunda

hastaların hedef kan değerlerine uyumları 0-1 yaş döneminde %95, 1-2 yaş döneminde %84 ve 2-6 yaşlarında %70 olduğu bulunmuştur. Buna karşılık 6-12 yaşta %43, ergenlikte %53 ve yetişkinlikte %57 oranında diyetten sapmalar gözlemlenmiştir. En iyi diyet uyumu kognitif fonksiyon bozukluğu olan geç tanı konulan fenilketonüri hastalarında görülmüştür. Sonucunda yaşamın ilk iki yılından sonra her yaş grubundaki hastaların yaklaşık üçte birinde kan fenilalanin değerlerinin önerilen aralıkları geçtiği vurgulanmıştır (178). Suudi Arabistan'da fenilketonüri hastalarında yaşam uyumluluğu ve yaşam kalitesini ölçen bir çalışmada büyüme parametreleri, hastaların biyokimyasal verileri ile hastalar, aileler ve bakıcılardan toplanan anketler değerlendirilmiştir. Fenilketonüri 44 hastanın tıbbi ürünlerin kullanılmasıyla birlikte kan değerlerinde iyileşme olduğu gözlemlenmiş ancak uyumluluk sorunları ve diyetin pratik olmayışı nedeniyle tüm kayıtlı hastalarda sonuçların anlamlı olmadığı bulunmuştur (179). Fenilketonüri hastalarında fenilalanin kısıtlı tıbbi beslenme tedavisi boy, kilo ve baş çevresi ölçümlerinde normal aralıkları sağlasa da gelişme sürecinin takibinde özellikle mental gelişimin yakından takip edilmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalar tıbbi beslenme tedavisine uyumun yaş ilerledikçe daha fazla risk taşıdığını göstermektedir. Buna karşılık tıbbi beslenme tedavisine uyumun sağlanması ile kan değerleri istenilen aralıklarda olmaktadır. Bu nedenle mental gelişimin olumsuz etkilenmemesi için yaşam boyu tıbbi beslenme tedavisine uyum sağlanmalıdır.

Kanıt Düzeyi	C
Öneri	<p>Fenilketonüri hastalarında enerji, makro ve mikro besin ögesi alımı ortama olarak sağlıklı bebeklerde aynıdır. Bu nedenle eksiklik veya toksisiteden korunmak için uygulanan tıbbi beslenme tedavisine bağlı kalınmalıdır.</p> <p>Yaşa göre besin ögesi gereksinimleri referans aralıkları için kaynak olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kullanılmalıdır.</p>

Kanıt Düzeyi	C
Öneri	Kan fenilalanin değerleri normalin altına inmemelidir. Bu nedenle uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin altında alım yapılmamalıdır.

Kanıt Düzeyi	C
Öneri	Fenilketonüri hastaları yaşına uygun fenilalaninsiz tıbbi formula ile desteklenmelidir. Bir yaşına kadar 6-8 öğün 1-2 yaş arasında günde en az 3 öğünde öğünlerle birlikte alınmalıdır.

Kanıt Düzeyi	C
Öneri	Sağlık profesyonelleri tıbbi beslenme tedavisi alan hastaları ve ailelerini diyetle uyum konusunda desteklemeli ve teşvik etmelidir.

Kanıt Düzeyi	D
Öneri	Fenilketonüri hastası çocuklara bakan tüm anne ve babaların ambalajlı ürünlerde 100 g üzerinden protein veya fenilalanin miktarı okuyabilmesi gerekmektedir.

5.12. Tıbbi Beslenme Tedavisinin Etkileri

5.12.1. İştah Düzeyi ve Beslenme Davranışı

Fenilketonüri hastalarında metabolik yollarda farklılıklar olması nedeniyle besin öğelerinin metabolizmasında sorunlar oluşabilmektedir. Fenilalanin kısıtlı tıbbi beslenme tedavisinin iştah derecelendirme, bağırsak iştah hormonları, besinlerin termik etkisi (BTE) ve yağ oksidasyonu üzerindeki etkisini araştırmak için yapılan bir

çalışmada 23 PKU hastası randomize olarak düşük fenilalaninli tıbbi beslenme tedavisi ile fenilalaninsiz tıbbi formula kullanan ve düşük fenilalaninli tıbbi beslenme tedavisi ile fenilalaninsiz protein takviyeli süt kullanan olmak üzere gruplandırılmıştır. İştah, metabolizma hızı, yağ oksidasyon ölçümleri ve kan toplama işlemleri 300 dakikalık bir süre boyunca izlenmiştir. Sonucunda fenilalaninsiz tıbbi ürünler ve formulaların, iştah hormonları üzerinde farklı bir etkiye sahip olmadığı, ancak normal bir öğünden daha düşük BTE ve postprandiyal yağ oksidasyonu oluşturduğu bulunmuştur. Bu sonucun PKU hastalarında obezite görülmesinin nedeni olabileceği bildirilmiştir (180). Yapılan gözlemsel bir çalışmada, ebeveynlerin besin seçimi ve neofobisinin çocukların tat tercihleri ve neofobileri üzerindeki etkisini incelenmiştir. Fenilketonüri tanılı 35 çocuğun ve ebeveyninin doldurdukları anketler kullanılmış her iki grup da neofobik olarak değerlendirilmiş ve ebeveynlerde neofobik olma durumu daha yüksek bulunmuştur. Çocukların anne babalarından önemli ölçüde daha fazla tatlı, şekerli içecek ve patates kızartması yediği gözlenmiştir. Çalışma sonucunda PKU'da, ebeveynlerin yemek seçimleri ve onların yiyecek neofobileri, çocuklarının beslenme alışkanlıkları üzerinde sınırlı etkiye sahip olduğu ve PKU'lu çocuklardaki gıda neofobisinin protein veya aspartam kaynağı içeren yabancı yiyeceklerden kaynaklandığı bulunmuştur. Aynı zamanda tatlı yiyecekleri tercih etmelerinin, sınırlı yiyecek seçeneklerinden ve yapay olarak tatlandırılmış tıbbi formula takviyelerinin alışılmış tüketiminden etkilenebileceği belirtilmiştir (181).

Fenilketonüri hastalarında tıbbi beslenme tedavisi, glisemik indeksi ve glisemik yükü arttırarak mikrobiyal fermantasyon için substrat varlığını da etkilemektedir. Daha yüksek sebze ve lif tüketmelerine rağmen PKU hastası çocuklarda bağırsak mikrobiyal profilleri, yüksek lif/düşük proteinli diyet tüketen sağlıklı çocuklara göre farklı olmaktadır. Nitekim sağlıklı bağırsak biyobelirteci olarak kabul edilen *F. prausnitzii* gibi faydalı mikroorganizmalar ve ana bütirat üreticileri bakterilerden bazıları PKU bağırsak mikrobiyotasında oldukça düşük düzeydedir (182). Fenilketonüri hastalarında sağlıklı bebeklere göre iştah, salgılanan hormonlar, bağırsak mikrobiyotası, glisemik etkiler gibi konularda farklılıklar olabilmektedir. Bu nedenle tıbbi beslenme tedavisi sürecinde farklı problemler görülebilmektedir. Hastalara uygulanacak tıbbi beslenme tedavisinin düzenli takipler ile hastaya uygun bir şekilde planlanması gerekmektedir.

5.12.2. Vitamin ve Mineraller

Fenilketonüri hastalarının tıbbi beslenme tedavilerinde, doğal protein kaynakları fenilalanin içerdiğinden dolayı yasaklanmaktadır. Bitkilerden sağlanan protein miktarı da kısıtlı olmaktadır. Bu nedenle fenilalanin içermeyen tıbbi formula takviyeleri diyetel mikro besin öğelerinin ana kaynağıdır. Fenilketonüri hastalarında tıbbi formulalardan sağlanan günlük önerilen alım düzeyi üzerindeki mikro besin öğelerine rağmen biyokimyasal mikro besin öğesi eksiklikleri yaygındır (183). Fenilketonüri hastaları için kullanılan fenilalanin içermeyen tıbbi formula içerikleri Avrupa'da çeşitli mevzuatlarla kontrol edilmektedir. Bu besinlerde hastanın yaşına uygun olarak mikro besin öğeleri eklenmektedir (184). Fenilketonüri hastalarında hastalığın şiddeti, süresi, hastanın yaşı, tedaviye uyumu ve tedavi tipi gibi birçok faktör hastanın tıbbi beslenme tedavisini etkilemektedir. Biyolojik mikro besin öğesi yetersizlikleri çoğunlukla çinko, selenyum, demir, B12 vitamini ve folat için bildirilmiştir (185). Ürünlere eklenmiş olsa bile özellikle çinko ve demir biyoyararlanımı oldukça düşüktür (183, 186, 187). Bunun yanında fenilalanin içermeyen tıbbi formulaların fazla miktarda folat içermesi nedeniyle hastalarda folat fazlalığı gözükabilmektedir (188). Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında mineral takviyesi almadan düşük fenilalaninli tıbbi beslenme tedavisi uygulayan 112 fenilketonüri hastası ile normal diyet uygulayan 36 sağlıklı bireylerin hemoglobin, serum B12 vitamini, folik asit, demir, ferritin, transferrin doygunluğu, bakır, prealbumin, albumin, total protein, fosfor, kalsiyum, 25-hidroksi D vitamini, çinko, A vitamini ve E vitamini düzeyleri ve hematolojik belirteçleri karşılaştırılmıştır. Serum B12, folik asit, ferritin ve prealbumin değerleri fenilketonüri hastalarında daha yüksek bulunmuş, ayrıca D vitamini eksikliği tüm grupta yüksek oranda bulunmuştur. Çalışma sonucunda PHE içermeyen tıbbi formulaların PKU'lu hastalarda yeterli A vitamini ve çinko seviyeleri sağladığı ve gereğinden fazla folik asit, B12 vitamini, bakır ve E vitamini içerdiği ayrıca PKU'lu hastalar ve sağlıklı kontrollerde D vitamini eksikliğinin yüksek oranda olduğunu göstermiştir (189). Mikro besin öğesi eksiklikleri tıbbi beslenme tedavisi dışında birçok faktörden de etkilenebilmektedir. Bu nedenle klinik değerlendirme sırasında beslenme öyküsü ve tıbbi öykünün iyi alanması gerekmektedir. Aynı zamanda ürünlerde kullanılan mikro besin öğelerinin biyoyararlanımları tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle mikrobesein öğesi yetersizlikleri görülmekle beraber geniş çaplı çalışmaların planlanması ve bunun sonucunda ürünlerin geliştirilmesi gerekmektedir.

5.12.3. Yağ Asitleri ve Karnitin

Fenilketonüri hastalarının beslenmesinin beyin gelişimi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir meta-analiz çalışmasında fenilketonüri hastalarının normal hastalara göre eikozapentaenoik asit (EPA), dokozahekzaenoik asit (DHA) ve kolesterol seviyeleri anlamlı bir oranda düşük bulunmuş bunun yanı sıra kontrol grubuna kıyasla çinko, B12, E ve D vitaminleri, kalsiyum, demir ve magnezyum açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmanın sonucunda beyin gelişimi için fenilketonüri hastalarında uygulanan fenilalanin kısıtlı diyetlerin mikro besin ögesi ve yağ asiti içeriklerinin takiplerinin yakından yapılması gerektiği vurgulanmıştır (190). Fenilketonüri hastalarında omega 3 yağ asiti alımını inceleyen bir meta-analiz çalışmasında 9 vaka kontrol ve 6 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiş, hastalarda EPA ve DHA anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Aynı zamanda hastalara verilen DHA desteğinin kan DHA değerinde anlamlı artışları sağladığı bildirilmiştir. Bu nedenle fenilketonüri hastalarının diyetine DHA ilavesini önerilmiş fakat yaş gruplarına göre önerilecek dozların belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır (191). Fenilketonüri hastalarında amino asit bazlı modifiye formüller (AA-MF) ve glikomaktopeptid bazlı modifiye formüllerin (GMP-MF) kullanımının hücre membran yağ asiti profili etkilerinin araştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada kırmızı kan hücrelerinin (RBC) ve membran yağ asidi profillerinin AA-MF'ler veya GMP-MF'lerin kullanımı ile farklılaşmadığı bulunmuştur. Bunun yanında PKU'da karnitin biyosentezinin azaldığını ve tıbbi beslenme tedavisi sürecine DHA eklenmesi gerektiği bildirilmiştir. Karnitin biyoyararlanımı prebiyotik GMP-MF'lerle daha fazla olduğu vurgulanmıştır (192). Fenilketonüri hastalarında kan yağ asidi profil farklılıklarının tıbbi beslenme tedavisinden mi yoksa metabolik bozukluklardan mı kaynaklandığını araştıran bir çalışmada 40 PKU hastası ve 40 sağlıklı bireyin kan yağ asiti profilleri ve 72 saatlik besin tüketim kayıtları incelenmiştir. C14:0, C16:0 ve C16:1 n-7, C18:1 n-9 miktarı analiz edilen gruplar arasında farklılık göstermemiş, PKU hastalarında C18:0 yüzdesi daha yüksekken, C20:3n-9, C18:2n-6, C20:2n-6, C20:4n-6, C22:4n-6, C22:5n-6 ve C22:6n-3 daha düşük bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda PKU hastalarında uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin eksikliği, sadece beslenmeye bağlı yetersizlikten değil, aynı zamanda metabolik bozukluklardan da kaynaklanabileceği bildirilmiştir (193). Fenilketonüri hastalarında özellikle EPA ve DHA eksiklikleri oluşabilmekte bu

da bebeklerde özellikle beyin gelişimini olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle kan lipid profilleri takip edilmeli ve gerektiğinde hastalar takviyelerle desteklenmelidir.

5.12.4. Antioksidan Kapasite

Fenilketonüri hastalarında antioksidan kapasitenin az olduğu ve bunun hastalık seyrinde olumsuz etkilere neden olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle fenilketonüri hastalarında antioksidan kapasiteyi değerlendirmek için yapılan bir çalışmada hastaların idrarı incelenmiş, protein oksidatif hasarın arttığı ve idrar antioksidan kapasitesinin azaldığı gözlemlenmiştir. Aynı zamanda proinflamatuvar durumun olduğuna kanıt olarak anlamlı derecede artmış interlökin-6 ve interlökin-1 değerleri öne sürülmüştür (194). Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidazın (NOX) fenilketonüri hastalarındaki etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada 40 PKU hastası çocuğun plazmasındaki toplam antioksidan kapasite (T-AOC), glutatyon (GSH) ve maleik dialdehit (MDA) gibi çeşitli oksidatif stres parametrelerinin NOX'in oksidatif moleküler düzenleme mekanizmasını üzerinde etkinliği incelenmiş ve PKU'da T-AOC ve GSH'nin kontrol grubuna göre belirgin olarak az olduğu gözlenmiştir (195). Yapılan bir çalışmada da fenilketonüri ve sağlıklı kontrol grubundaki çocuklar, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) aktivitesi, MDA, GSH, retinol, kolekalsiferol, α - tokoferol, fillokinon, total sialik asit (TSA), lipit bağlı sialik asit (LSA), total antioksidan (TAS), total oksidasyon (TOS) ve amino asit seviyeleri ve bu değişkenlerin fenilketonüri ile ilişkileri değerlendirilmiştir. Çalışmaya fenilketonüri hastası 60 çocuk ve 30 kontrol grubu dahil edilmiş ve fenilketonüri hastaları hiperfenilalaninemi (HPA) ve amino asit karışımı (AAM) gruplarına ayrılmıştır. HPA grubu, GSH-Px, CAT, GSH, TAS, α -aminobütirik asit ve taurin seviyelerinde anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ek olarak, AAM grubu kontrol grubundan anlamlı derecede düşük CAT, TAS ve fillokinon seviyeleri bulunmuştur. Çalışmada HPA grubunda kan fenilalanin seviyeleri ile a-aminoadipik asit arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon gözlenmiştir. A-aminoadipik asit ve fillokinon seviyelerinin kan fenilalanin seviyelerine paralel olarak fenilketonüri tespiti için uygun bir seçenek olabileceği sonucuna varılmış ayrıca a-aminobütirik asit ve fillokinon HPA hasarını azaltabileceği bildirilmiştir (196). Çalışmalar fenilketonüri hastalarında antioksidan kapasitenin normal bireylere göre daha düşük olabildiğini göstermektedir. Antioksidan kapasitenin düşüklüğü fenilketonüri hastalarındaki diğer sorunların

gelişiminde bir destekleyici olabilmektedir. Bu nedenle antioksidan kapasitenin takip edilmesi gerekmektedir. Fenilketonüri hastalarının diyetinde sebze ve meyve tüketiminin desteklenmesi antioksidan kapasitenin artmasını desteklemektedir.

5.12.5. Kalsiyum ve Kemik Sağlığı

Fenilketonüri hastalarının kemik sağlığı üzerine yapılan bir meta-analiz çalışmasında çalışmaya dahil edilen 11 makaleden 10'u PKU hastalarında kemik mineral yoğunluğunu anlamlı olarak düşük göstermiştir. Kemik mineral yoğunluğu düşük olmakla birlikte normal değer aralıklarında bulunmuştur. Bu nedenle fenilketonüri hastalarında yüksek kemik mineral eksikliği riski bulunmamıştır. Kan fenilalanin düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğu arasında da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (197). Benzer bir sistematik derleme çalışmasında da toplamda 16 çalışma dahil edilmiştir. Üç çalışmanın meta-analizinde 67 fenilketonüri hastası 161 sağlıklı birey ile karşılaştırılmış ve omurga kemik mineral yoğunluğu düşük bulunmuştur. Altı çalışmada fenilketonüri hastalarının %20'sinde kırık olduğu belirtilmiştir. Bir çalışmada ise fenilketonüri hastası çocukların sağlıklı kardeşlerine göre 8 yaş sonrasında kırık oranları 2,6 kat fazla olduğu söylenmiştir. Çalışma genelinde kan fenilalanin seviyeleri ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (198). Fenilketonüri hastası erkek ve kadınlar üzerinde diyet uygulamalarının kemik mineral yoğunluğu ve beden kitle indeksi üzerinde etkisini inceleyen bir çalışmada 15 katılımcı fenilalaninsiz tıbbi formula ve glikomakropeptid karışımları kullanılmıştır. Katılımcılar X-ışını absorpsiyometri, 3 günlük besin kaydı ve idrar sonuçları ile değerlendirilmiştir. Sonucunda PKU'lu erkeklerde, daha yüksek tıbbi formula alımı ve daha fazla kalsiyum atılımı ile ilişkili bulunurken PKU'lu kadınlara kıyasla daha düşük vücut kitle indeksine sahip oldukları bulunmuştur (199). Kalsiyum takviyesinin fenilketonüri hastası çocuklarda ve ergenlerde kısa vadeli etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada klinik kontrol ve tıbbi beslenme tedavisi altında olan PKU'lu 5-18 yaş arası (% 61 erkek) 18 hasta dahil edilmiş ve besin alımı, antropometri ve biyokimyasal değerlendirmesi ile 34 gün boyunca (faz 1) ve sonrasında (faz 2) kalsiyum desteği (1000 mg/gün) yapılmıştır. Hastalarda yetersiz miktarda fosfor ve D vitamini alımı gözlemlenmiştir. İki fazın karşılaştırılmasında, takviyeden sonra AD-SoS değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda iki faz arasında

artmış AD-SoS ile ilişkili fosfor atılımındaki azalma, kemik oluşumunun artmasını sağlamış ve kalsiyum desteğinin bu hastalarda önerilebileceği bildirilmiştir (200).

5.13. Tatlandırıcılar

Fenilketonüri hastaları besin etiketi okuma bilgisine sahip olmak zorundadır. Aspartam gibi tatlandırıcılar vücuda alındıklarında bir kısmı fenilalanine dönüşür bu nedenle aspartam içeren ürünlerin kullanılmaması gerekmektedir. Aspartam paketli besinler ve ilaçlarda bulunabilmektedir (66). Fenilketonüri ve şiddetli inek sütü protein alerjisi (CMPA) olan çocuklarda kullandıkları ürünler nedeniyle yapay tatlandırıcılara maruziyetini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada Avrupa’da küçük çocuklar için amaçlanan ürünlerde kullanılmasına henüz izin verilmeyen Steviol glikozitler araştırılmıştır. Yazarlar kullanılan özel ürünler nedeniyle yapay tatlandırıcı alımlarının önerilenin üzerinde olabileceğini bu konuda gıda endüstrisinin dikkatli olması gerektiğini vurgulamışlardır (201).

Kanıt Düzeyi	C
Öneri	Sebze ve meyvelerin fenilalanin içeriğinin düşük, mikro besin ögesi içeriklerinin yüksek olması nedeniyle desteklenmelidir.

Kanıt Düzeyi	C
Öneri	Fenilalanin kısıtlı tıbbi beslenme tedavilerinde boy, kilo, baş çevresi dışında; plazma aminoasit değerleri, hemoglobin, ferritin, homosistein, gerektiğinde vitamin, mineral ve hormonlar takip edilmelidir.

Kanıt Düzeyi	D
Öneri	Antioksidan kapasitesi takip edilmeli ve değerlendirilmelidir.

5.14. Fenilketonüri Hastalarında Görülebilen Sorunlar

5.14.1. Nörobilişsel Sorunlar

Fenilketonüri hastalarında erken teşhis ile tedaviye başlamış kişiler ve geç tanı alan kişilerde manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan çalışmalarda beyinde beyaz cevher anomalilikleri gözlemlenmiştir (202,204). Bu durum hastanın yaşına ve tıbbi beslenme tedavisi uyumuna bağlı olarak artan kan fenilalanin değerleri ile artabilmektedir (205,206). Fenilketonüri hastalarında nörobilişsel problemler sağlıklı bireylere göre daha fazla gözükmektedir (145). Fenilketonüri hastası bireylerin çoğu kardeşleriyle aynı eğitimsel süreçlere dahil olup sosyal yaşamda başarılı olsalar da sosyal ve duygusal konularda daha fazla problem yaşamaktadır (207,208). Özellikle hastalar algısal beceriler, görsel yetenekler, akıcı konuşma, uzun süreli hafıza ve ince motor kontrolleri konusunda sıkıntı yaşayabilmektedir. Kan fenilalanin değerlerinin yükselmesi özellikle zihinsel yönetim ve işleyiş konusunda sıkıntılar çıkarmaktadır (209,210). Hastalarda uygulanan tıbbi beslenme tedavisi ile nörobilişsel sorunların azalacağı bildirilmiştir (211). Almanya'da yapılan bir çalışmada da kan fenilalanin değerlerindeki artış ile IQ değerleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur (212). Ergenlik döneminde hastaların tıbbi beslenme tedavisine uyumda sıkıntılar görülmekte olup, kan değerlerinin yükselme riski artmaktadır. Ergenlik döneminde tıbbi beslenme tedavisine uymayan hastaların yetişkinlik döneminde dikkat ve hafıza sorunları olduğu bildirilmiştir (213) Yapılan bir çalışmada 23 PKU hastası çocuk, yürütme ve sözel süreç yetenekleri açısından 3 yıllık verileriyle değerlendirilmiş PKU'lu çocukların yürütme süreçlerinde metabolik kontrolün azalmasıyla daha kötü hale geldiği gözlemlenmiştir (214).

Erken tedavi edilmiş fenilketonüri hastalarında bilişsel gelişimi Wechsler Ölçeği ile değerlendiren bir çalışmada yeterli PHE seviyesine ulaşamayan hastaların bilişsel işlevlerinde problemler bulunabilirken, davranışsal skorları tedaviye uyumlu hastalarda daha yüksek bulunmuştur (215). Fenilketonüri hastası olan çocuklarda zihinsel ve motor gelişimi ve psikososyal uyum yeteneğini değerlendirmek için yapılan çalışmada hastalar Bayley Bebek Gelişimi Ölçeği, Peabody Gelişimsel Motor Ölçeği, Toddler Mizaç Anketi ve Achenbach's Çocuk Davranışları Kontrol Listesi ile değerlendirilmiş ve sonucunda erken tedavi gören PKU çocukları zihinsel ve motor gelişiminde normal çocuklara göre gecikme göstermemiştir. Yalnız 9 mizaç boyutunun 4'ünde yüksek skor

gözlemlenmiştir. Bunlar yoğun tepki, baskıya daha yüksek tepki, daha olumsuz bir ruh hali ve daha fazla dikkat dağınıklığıdır (216). Farklı hastalık grupları ile yapılan bir çalışmada insan immün yetmezlik virüsü (HIV) taşıyan hastalar ve PKU hastalarının nöropsikolojik profillerinin bu iki patolojide bildirilen yürütücü işlev bozulmasının özelliklerini incelemek için toplam 55 uyumlu çocuk ve ergen çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada 16 HIV ve 11 PKU hastası ile 28 sağlıklı birey karşılaştırılmıştır. Her iki hasta grupta normal değerlerde kalmış ama yürütücü işlevi etkileyen nöropsikolojik testlerde kontrollerden daha düşük puanlar göstermiştir (217). Erken tedaviye başlamış yetişkin PKU hastaları üzerinde anlatı üretimi, dil pragmatik anlayışı (mizah, çıkarım), kelime farkı anlayışı gibi dil yeteneği ve fonksiyonları üzerinde derinlemesine analiz yapan bir çalışmada PKU hastalarında planlama ve muhakeme yeteneklerinde sorunlar olduğu ortaya koyulmuştur. Kontrol grubuna kıyasla anlatıda daha az bilgi verici, mecazi anlam ve çıkarımda yavaş algılama, odaklanmış sözcük aramada daha başarısız bulunmuştur (218). Çalışmalarda görüldüğü gibi özellikle tıbbi beslenme tedavisine uyumda sıkıntı yaşayıp kan değerleri hedeflenen aralıklarda olmayan hastalarda nörobilişsel sorunlar gözlenmektedir. Bu nedenle kan değerlerinin hedeflenen aralıkta tutulması nörobilişsel sorunlarla mücadelenin temelini oluşturmaktadır.

Fenilketonüri hastalarının ebeveynlerinin sözel zeka katsayılarının araştırıldığı bir çalışmada 12 hasta ebeveyni ve 14 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış, yürütücü işlevler, bellek ve görsel yetenekleri değerlendiren standartlaştırılmış nöropsikolojik testler uygulanmış ve demografik açıdan bir farklılık bulunmamıştır. Hasta ebeveynlerinde sözel hatırlama ile bölünmüş dikkat ve işlem hızına duyarlılık testlerinde kontrol grubuna göre kötü performans göstermiştir. Sonuç olarak hasta ebeveynlerinde daha az etkili kontrol/yürütücü işlevler gözlemlenmiştir (219). Fenilketonüri hastalarının geriye dönük olarak 9 yıl analiz edildiği bir çalışmada tanı alan 2,5-7 yaş arası 15 hasta çalışmaya dahil edilmiş hastaların akrabalarında mental gerilik öyküleri ve gelişimsel geçikmelerin olduğu belirtilmiştir (220). Fenilketonüri hastalarının aileleri veya yakın akrabalarında da nörobilişsel sorunlar gözüküebilmektedir. Hastalığın değerlendirme ve takip sürecinde ailenin de hikayesinin alınması gerekmektedir. Aileye yönelik yapılan değerlendirme sonuçları hastanın değerlendirilmesinde yol gösterici olabilmektedir.

5.14.2. Psikososyal Sorunlar

Fenilketonüri hastalarının tıbbi beslenme tedavisine uyum ve tedaviye bağlı eksiklikler nedeniyle psikososyal sorunlar yaşadıkları bilinmektedir. Tedavinin iyi yürütülebilmesi için bu sorunların tespit edilmesi gerekmektedir. Fenilketonüri tanılı 20 hasta ile yapılan nitel bir çalışmada hastaların hastalıkları ile ilgili görüşleri dinlenmiş bebektikten beri zorunlu tıbbi beslenme tedavisine uyumun artık bir alışkanlık sağladığı belirtilmiştir. Bu hastaların belirttikleri en önemli sorunlar akranlarıyla ilgili olarak algılanan farklılıkları, damgalanma korkusu ve ortak yemek yenen ortamlara katılamama korkusu olduğu belirtilmiştir. Hastaların bu sorunlarla başa çıkma stratejisi ise hastalık durumunun arkadaşlarına açık bir şekilde anlatılması olmuştur (221). İngiltere’de PKU hastaları ve ebeveynleri ile yapılan bir çalışmada 631 kişiye anket uygulanmış ve sonucunda PKU’lu çocuk hastaların %48’inde odaklanmada zorluk, %28’inde eğitimsel sorunlar, %29’unda depresyon ve anksiyete, %34’ünde gastrointestinal problemler, %50’sinde sosyal dışlanma, %17’sinde arkadaş ve aileleriyle sorunlar yaşama belirtilmiştir. Yetişkinlerin ise %52’sinde depresyon ve kaygı, %54’ünde odaklanma zorluğu, %54’ünde düşük ruh hali, %34’ünde ilişkilerde zorluk, %44’ünde sosyal dışlanma ve %34’ünde gastrointestinal sorunlar belirtilmiştir. Ayrıca en yaygın kullanılan ilaçlar arasında antidepresanlar ve anksiyolitikler bulunmuştur (222).

Fenilketonüri hastalarında hastalığa bağlı psikososyal sorunlar hastalığın şiddeti ve hastanın sosyal durumuna göre farklılık göstermektedir. Bu nedenle fenilketonüri hastalarında Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği (HRQoL) çalışmaları artmaya başlamıştır. Yapılan çalışmalara göre genel olarak hastalar ile normal bireyler arasında HRQoL skorları benzer bulunmuştur (223). Yetişkinler ve çocuklarda yapılan bazı çalışmalarda ise az da olsa düşük bulunmuştur (221,224). Yalnız çalışmalar kanser gibi kronik hastalıklar için geliştirilmiş testlerle yapılmıştır. Son dönemde PKU hastaları için geçerlilik ile güvenilirliği kanıtlanmış HRQoL testi geliştirilmiştir (225). Bu test hastalara ve ailelerine uygulandığında fenilketonüriye özgü olarak yaşam kalitesini düşüren kan fenilalanin değerleri hakkında endişe, tıbbi beslenme tedavisi kısıtlamalarına bağlılıktaki zayıflık, fenilalanin içermeyen tıbbi formula tüketilmediğinde duyulan pişmanlık gibi etkenler bulunmuştur (226). Fenilketonüri hastalarının yaşam kalitesini PKU Yaşam Kalitesi Ölçeği’ne (PKU-QoL) göre incelendiği bir çalışmada PKU tanılı 63 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. PKU hastaları

için geliştirilen PKU-QoL anketleri kullanılmıştır. Diyetle protein kısıtlamasını takiben genel beslenmede güçlük ve yemek keyfi, çocuk, ergen ve yetişkin gruplar arasında benzer bulunmuştur. Fenilalanin içermeyen tıbbi formula kullanımları ise yaş arttıkça azalmıştır. Çalışmanın sonucunda ergenlik döneminin fenilketonüriden en çok olumsuz etkilenen dönem olduğu belirtilmiştir (227). PKU'lu çocukların ebeveynleri arasındaki psikolojik sıkıntı ve yaşam kalitesinin varlığı ile tanı ve tedavi yönetiminin yükünü değerlendirmek için yapılan çalışmada HPA ve PKU çocuk sahibi 138 ebeveyn çalışmaya alınmış, her iki grubun ebeveynleri karşılaştırıldığında psikolojik rahatsızlık durumları benzer bulunmuştur. Optimal PHE düzeyleri yüksek akıl sağlığı ile ilişkili bulunmuştur. Bulgular ebeveynlerin psikolojik iyi olma halleri ile çocuklarının tıbbi beslenme tedavisine bağlılığı arasındaki ilişkileri vurgulamaktadır (228). Yapılan çalışmalar sonucunda PKU hastalarının değerlendirilirken psikososyal faktörlerin iyi araştırılması ve tedavi sürecine yansması gerekmektedir. Bu faktörleri belirlerken HRQoL testi yanında fenilketonüri hastaları için özelleştirilmiş yaşam kalitesi ölçekleri ile yapılmalıdır.

Kanserli çocuklarda muayeneler sırasında HRQoL uygulanması ve sonuçlarının değerlendirilip tartışılması ile hastaların psikososyal ve duyuşsal sorunlarının anlaşılması önemli iyileşmeler sağlamıştır (229,230). Diyabet hastaları ile yapılan çalışmada da psikososyal durum ile ilgili tartışmaların olmadığı hastalarda bir yıl sonra iyileşmenin gerçekleştiği gözlenmiştir. Bu nedenle hastalığın tedavisinin hızlanması için psikososyal durumun sorgulanması önerilmektedir (231). Psikososyal problemlerin çözümü için sağlık profesyonellerinden yardım alınması süreci hızlandırmış ve tedavileri desteklemiştir. Bu nedenle hastalık tanısı nedeniyle psikososyal sorunlar yaşayan hastaların sağlık profesyonellerinden psikososyal destek almaları gerekmektedir. 110 PKU hastası ile yapılan bir çalışmada PKU hastalarının eğitim düzeyleri ile depresyon ilişkilerine bakılmış, lise ve üniversite mezunu hastalara psikolojik desteğin depresyon oranını azalttığı gösterilmiştir (232). Bu nedenle hastalara veya yakınlarına verilecek destek programları iyi planlanmış ve uygun formatta olması gerekmektedir.

Psikososyal sorunların temelinde tıbbi beslenme tedavisi ve tedaviye uyum yer almaktadır. Hollanda'da çok merkezli yapılan bir çalışmada 18 yaş altındaki hastalarda kan fenilalanin değerleri, davranışsal problemlerin hem içselleştirilmesi hem de dışsallaştırılması ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle tıbbi beslenme tedavisine erken

uyumun ileride sorunların önlenmesindeki önemi vurgulanmıştır (233). Brezilya’da 36 PKU’lu ergen ile yapılan bir çalışma, erken tedavi gören çocuklarda ve ergenlerde duygusal ve davranışsal sorunları değerlendirmek için Çocuk Davranış Kontrol Listesi uygulanmıştır. Ortalama içselleştirme, dışsallaştırma değerleri, sendrom ölçekleri ve Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-IV) ölçeklerinin ortalama puanları ile karşılaştırılmıştır. Hastaların ve kontrollerin arasında hemen hemen tüm Çocuk Davranış Kontrol Listesi skalaları için, Dikkat Problemi Ölçeği hariç, önemli bir fark bulunmamıştır. Hastaların Dikkat Problemi Ölçeği puanlarının ortalaması kontrollerin ortalamasından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tedaviye uymama ve zihinsel engellilik, hem Dikkat Problemi Ölçeği hem de Dikkat Dağınıklığı ve Hiperaktivite Ölçeği puanlarını olumsuz etkilemiştir. Sonucunda tıbbi beslenme tedavisine uymayan PKU'lu hastalarda entelektüel düşük performans, dikkat problemleri ve hiperaktivite şikayetleri gözlemlendiği belirtilmiştir (234). Bu nedenle psikososyal sorunları en aza indirebilmek için diyetle uyumun sürdürülmesi gerekmektedir.

Kanıt Düzeyi	D
Öneri	Fenilketonüri hastalarına yönelik Fenilketonüri Yaşam Kalitesi Ölçeği (PKU-QoL) ile hastaların psikososyal durumları takip edilmelidir.

5.15. Fenilketonüri Tedavisini Etkileyen Sosyal Etmenler

Fenilketonüri hastalarının tedavi süreci ailelere bağlı birçok faktörden etkilenebilmektedir. İran’da 105 fenilketonüri hastası ve aileleri ile yapılan bir çalışmada boşanmış ve işsiz ailelerin çocuklarının kan fenialanin seviyelerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada ebeveynlerin eğitim düzeyleri, ailenin genişliği ve tıbbi beslenme tedavisine uyum arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmada sosyal durum ile tıbbi beslenme tedavisine uyum ilişkisinin az olduğu ve değerlendirmelerin daha iyi yapılabilmesi için ailelerin tıbbi beslenme tedavisi bilgilerinin de alınması gerektiği belirtilmiştir (235).

5.16. Fenilketonüri Hastalarının Ebeveynlerinin Görüşleri

Fenilketonüri hastalığının çocuk ve aile üzerinde farklı etkileri olabilmektedir. Bu nedenle hastalık sürecinin değerlendirilmesi için ailelerin ve hastaların hastalığa ve içinde buldukları duruma karşı bakış açıları önemlidir. Fenilketonüri tanılı çocuklarının farklılık algıları üzerine ailelerle yapılan bir çalışmada 7-12 yaşları arasında çocukları olan 22 aile dinlenmiş ve sonucunda ailelerin çoğunun çocuklarının uyguladıkları tıbbi beslenme tedavisi nedeniyle kendilerini akranlarından farklı hissettiklerini düşündüklerini bildirmişlerdir. Ebeveynler başkalarını da fenilketonüri konusunda eğitmenin bu durumla başa çıkma konusunda etkili olacağını belirtmişlerdir (236). Fenilketonüri hastası çocukların ebeveynleri üzerinde psikososyal durumu analiz etmek için yapılan bir çalışmada güncel literatür sistematik olarak incelenmiş ve ebeveynlerin hem psikolojik iyilik hallerinde hem de psikososyal işlevselliklerinde birbiriyle ilişkili karmaşık bir örüntü olduğu belirlenmiştir. Özellikle ebeveynlerin, hastalığın takibinde, ruh sağlığı ve sorunların yönetiminde doğrudan etkili olduğu gösterilmiştir. Sağlık profesyonellerine, hem psikolojik hem de sosyal izolasyon sorunlarının tespiti için ailelerle ilişkilerin yakından ve etkili olması ve tedavi sürecinde birlikte çalışılması önerilmiştir (237).

Genel popülasyondaki ebeveynlerden farklı olarak PKU'lu bir çocuğa bakan ebeveynde sıkıntıya katkıda bulunan faktörleri belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada PKU'lu çocuk ve ergenlerin ebeveynleri ve sağlıklı çocuk sahibi 32 ebeveyn, ebeveynlerin psikolojik direncini, çocuk davranış problemlerini, algılanan sosyal desteği ve sıkıntıyı ölçen anketlerle değerlendirilmiştir. Bulgular gruplar arasındaki sıkıntıda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur, ancak PKU'lu çocukların ebeveynleri daha fazla çocuk davranış problemi bildirmiştir (238). Fenilketonüri hastası çocuklar ve ergenlerin sağlıklı yaşam kalitesinin ve erken tanı ile tedaviye başlayan hastaların akranlarına göre davranış sorunlarının incelendiği bir çalışmada ailelerin özellikle kan fenilalanin seviyelerinin yükselmesi ile çocuklarının ders başarısı konusunda endişelendiklerinin arttığı bulunmuştur. Kısa süre tedavi alan hastalara kıyasla 10 yıl ve üzerinde tedavi alan hastalarda metabolik sürecin daha iyi yönetildiği belirtilmiştir. Çalışma sonucunda bebeklik döneminden itibaren iyi kontrolün sağlanamamasının ailelerin çocukları için yaşam kalitesi ve ders başarısı konusunda endişelerinin arttırdığını bu endişelerin 10 yaş sonrası tıbbi beslenme tedavisinde besin çeşitliliğinin artmasıyla azaldığı belirtilmiştir (223). İtalyan erişkin

PKU'lu hastalarda tıbbi beslenme tedavisine uyumun hastalığın tam anlamıyla kavranamaması ve metabolik kontrollerin öneminin hastalar tarafından bilinmemesi nedeniyle yetersiz olduğu bulunmuştur (239).

Fenilketonürlü çocukların ebeveynleri çocukların tedavi süreci boyunca önemli derecede strese maruz kalmaktadır. Ayrıca çocuklarının tıbbi beslenme tedavisini kontrol etmekten sorumlu olup, bu durum yaşam kalitelerini etkileyebilmektedir. 2017 yılında İran'ın Kerman ilinde bulunan fenilketonüri hastaları ile hastalarının ebeveynlerinde stres ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan bir çalışmada, 124 ebeveyn çalışmaya katılmıştır. Yaşam kalitesi ile algılanan stres arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur. Fenilketonüri hastalarının ebeveynleri orta derecede yaşam kalitesine ve nispeten yüksek strese sahip olduğu belirtilmiştir (240).

5.17. Fenilketonüri Hastalığının Ekonomik Yüğü

Yayınlanan kılavuzlar ve çalışmaların neticesinde fenilketonüri hastalarının hastanelere gidişleri ve tedavinin maaliyetleri zamanla artış göstermiştir. Katalonya'da yapılan bir çalışmada 289 hasta 10 yıl boyunca incelenmiş ve hastaların yılda ortalama 2,19 kez birincil sağlık hizmetleri tedavisi aldığı ve hastaların kişi başı yıllık tedavi maliyetinin 667 Euro olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda hastaların eş bir kronik hastalık sahibi olmaları normal bireylere göre 1,3 kat fazla bulunmuştur (241). İspanya veri tabanı üzerinde 1997 ve 2015 yılları arasında fenilketonüri tanısı almış 594 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların özellikleri, kabul tipleri, taburcu olma, kalış süresi, sağlık hizmeti, yıllık ziyaret sayısı, yıllık hasta olma sayısı, ziyaretle ilgili masraflar ve hastayla ilgili masraflar gibi birçok veri değerlendirilmiştir. Hastane başvuruları acil ziyaretlerde %55.94 ve planlı ziyaretlerde %43.92 bulunmuştur. Hastaların %98,86'sı eve taburcu edilmiş ve hastanede ortalama kalış süresi 4.04 gün bulunmuştur. Yıllık başvuru sayısı 13 ile 88 arasında değişmekte olup, hasta başına aylık ortalama 1,18 olduğu bulunmuştur. Son olarak, ziyaret başına ortalama maliyet 1064,91 Euro'dan 3709,40 Euro'ya ve hasta başına ortalama maliyet 1999'dan 2015'e kadar 1818,90 Euro'dan 4239,32 Euro'ya yükselmiştir (242). Yüksek maliyet sorunu tıbbi ürünler içinde geçerli olmaktadır. Düşük proteinli diyet (LPD) için kullanılan düşük proteinli gıdaların (LPF) maliyeti ve ürünlerin diyetlere uyumunun incelendiği bir çalışmada Çekya Ulusal PKU Birliğine kayıtlı 184 katılımcıya anket uygulanmış

ortalama günlük LPF tüketimi 411.7 g ve 1327 kcal bulunmuştur. Hastaların çoğunlukla düşük proteinli un (% 30 enerji alımı), makarna (% 18), temel hamur işleri (% 15) ve tatlılar (% 10) tükettikleri gözlenmiştir. LPD'lerin aylık ortalama maliyeti hasta başına aylık 130 Euro bulunmuştur. LPD ile uyum, yaş ilerledikçe azalmıştır. Çalışma LPD'nin aileler için çok daha yüksek bir ekonomik yük taşıdığını ve bu durumun LPD'ye daha az uyması ve ciddi sağlık sonuçları doğurabileceğini göstermiştir (243). Hastalığın yönetim sürecinde profesyonel merkezlerde düzenli kontrollerin öneminin artması merkezlerde takip ve ziyaret oranını arttırmıştır. Aynı zamanda hastalar için harcanan yıllık maaliyetler göz önüne alındığında hastalığın takip sürecinde ekonomik yükü ailelerin kaldırabilmesi için devlet politikalarının aileleri desteklemesi gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Blau N, Duran M, Gibson KM, Vici CD. *Physician's Guide To The Diagnosis, Treatment, And Follow-Up Of Inherited Metabolic Diseases*: Springer; 2014.
2. Mütze U. Jean-Marie Saudubray, Matthias R. Baumgartner, John Walter (Eds.). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis And Treatment*. Springer; 2017.
3. Shaw V, Lawson M. *Clinical Paediatric Dietetics*: John Wiley & Sons; 2013.
4. İçke S, Genç RE. Topuk kanı örneği ile yapılan ulusal yenidoğan tarama testleri ve önemi. *The Journal of Pediatric Research*. 2017;4(4):186-90.
5. Ozalp I, Coşkun T, Tokatli A, Kalkanoğlu H, Dursun A, Tokol S, et al. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2001;43(2):97-101.
6. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *The Lancet*. 2010;376(9750):1417-27.
7. Manta-Vogli PD, Dotsikas Y, Loukas YL, Schulpis KH. The phenylketonuria patient: A recent dietetic therapeutic approach. *Nutritional Neuroscience*. 2018:1-12.
8. Bernstein LE, Rohr F, Helm JR. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases*. Cham: Springer International Publishing. 2015.
9. Van Spronsen FJ. Phenylketonuria: a 21 st century perspective. *Nature Reviews Endocrinology*. 2010;6(9):509.
10. Fölling A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. *Hoppe-Seyler s Zeitschrift für physiologische Chemie*. 1934;227(1-4):169-81.
11. Penrose L, Quastel J. Metabolic studies in phenylketonuria. *Biochem J*. 1937;31:266.
12. Turgay Coşkun editor. *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014.
13. Jervis GA. Studies on phenylpyruvic oligophrenia The position of the metabolic error. *Journal of Biological Chemistry*. 1947;169(3):651-6.
14. Jervis GA, editor Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenylalanine-oxidizing system. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY); 1953.
15. Woolf L, Vulliamy D. Phenylketonuria with a study of the effect upon it of glutamic acid. *Archives of Disease in Childhood*. 1951;26(130):487.
16. Woolf L, Griffiths R, Moncrieff A. Treatment of phenylketonuria with a diet low in phenylalanine. *British Medical Journal*. 1955;1(4905):57.
17. Centerwall SA, Centerwall WR. The discovery of phenylketonuria: the story of a young couple, two retarded children, and a scientist. *Pediatrics-Springfield*. 2000;105(1; Part 1):89-103.

18. Berry HK. Procedures for testing urine specimens dried on filter paper. *Clinical Chemistry*. 1959;5(6):603-8.
19. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963;32(3):338-43.
20. Kaufman S, Fisher DB. Purification and some physical properties of phenylalanine hydroxylase from rat liver. *Journal of Biological Chemistry*. 1970;245(18):4745-50.
21. Woo SL, Gillam SS, Woolf LI. The isolation and properties of phenylalanine hydroxylase from human liver. *Biochemical Journal*. 1974;139(3):741-9.
22. Robson K, Chandra T, MacGillivray R, Woo S. Polysome immunoprecipitation of phenylalanine hydroxylase mRNA from rat liver and cloning of its cDNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1982;79(15):4701-5.
23. Woo SL, Lidsky AS, Güttler F, Chandra T, Robson KJ. Cloned human phenylalanine hydroxylase gene allows prenatal diagnosis and carrier detection of classical phenylketonuria. *Nature*. 1983;306(5939):151.
24. Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon K, Matalon R, Rouse B, et al. The maternal phenylketonuria international study: 1984-2002. *Pediatrics-Springfield*. 2003;112(6; Issu 2):1523-9.
25. Feillet F, van Spronsen FJ, MacDonald A, Trefz FK, Demirkol M, Giovannini M, et al. Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. *Pediatrics*. 2010;126(2):333-41.
26. Ekvall S, Ekvall VK. *Pediatric and adult nutrition in chronic diseases, developmental disabilities, and hereditary metabolic disorders*: Oxford University Press; 2017.
27. Kaufman S. An evaluation of the possible neurotoxicity of metabolites of phenylalanine. *The Journal of Pediatrics*. 1989;114(5):895-900.
28. Vockley J, Andersson H, Antshel K, Braverman N, Burton B, Frazier D, et al. American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutics Committee. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014;16(2):188-200.
29. Ferrier DR. *Lippincott Görsel Anlatımlı Çalışma Kitapları; Biyokimya*. Turkey: Nobel Tıp Kitapevleri; 2019.
30. Fernandes J, Saudubray J-M, Van den Berghe G, Walter JH. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*: Springer Science & Business Media; 2006.
31. Wettstein S, Underhaug J, Perez B, Marsden BD, Yue WW, Martinez A, et al. Linking genotypes database with locus-specific database and genotype-phenotype correlation in phenylketonuria. *European Journal of Human Genetics*. 2015;23(3):302.
32. Shirzadeh T, Saeidian AH, Bagherian H, Salehpour S, Setoodeh A, Alaei MR, et al. Molecular genetics of a cohort of 635 cases of phenylketonuria in a consanguineous population. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018;41(6):1159-67.
33. Touati G, Mochel F, Rabier D. Diagnostic procedures: functional tests and post-mortem protocol. *Inborn Metabolic Diseases*: Springer; 2012. p. 87-102.

34. Borrajo GJC. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2007;30(4):466-81.
35. El-Metwally A, Yousef Al-Ahaidib L, Ayman Sunqurah A, Al-Surimi K, Househ M, Alshehri A, et al. The Prevalence of Phenylketonuria in Arab Countries, Turkey, and Iran: A Systematic Review. *BioMed research international*. 2018;2018.
36. Berry SA, Brown C, Grant M, Greene CL, Jurecki E, Koch J, et al. Newborn screening 50 years later: access issues faced by adults with PKU. *Genetics in Medicine*. 2013;15(8):591.
37. Zhan J-Y, Qin Y-F, Zhao Z-Y. Neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in China. *World Journal of Pediatrics*. 2009;5(2):136-9.
38. Pangkanon S, Charoensiriwatana W, Janejai N, Boonwanich W, Chaisomchit S. Detection of phenylketonuria by the newborn screening program in Thailand. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 2009;40(3):525.
39. Aoki K, Ohwada M, Kitagawa T. Long-term follow-up study of patients with phenylketonuria detected by the newborn screening programme in Japan. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2007;30(4):608-.
40. Lee DH. The prevalence of pediatric endocrine and metabolic diseases in Korea. *Korean Journal of Pediatrics*. 2008;51(6):559-63.
41. Zschocke J. Phenylketonuria mutations in Europe. *Human mutation*. 2003;21(4):345-56.
42. Gjetting T, Romstad A, Haavik J, Knappskog PM, Acosta AX, Silva Jr WA, et al. A phenylalanine hydroxylase amino acid polymorphism with implications for molecular diagnostics. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2001;73(3):280-4.
43. Zschocke J, Mallory J, Eiken HG, Nevin NC. Phenylketonuria and the peoples of Northern Ireland. *Human genetics*. 1997;100(2):189-94.
44. Alfadhel M, Al Othaim A, Al Saif S, Al Mutairi F, Alsayed M, Rahbeeni Z, et al. Expanded newborn screening program in Saudi Arabia: incidence of screened disorders. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2017;53(6):585-91.
45. Al Hosani H, Salah M, Saade D, Osman H, Al Zahid J. United Arab Emirates national newborn screening programme: an evaluation 1998-2000. 2003.
46. Al Hosani H, Salah M, Osman H, Farag H, El Assiouty L, Saade D, et al. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. 2014.
47. Al-Jasmi FA, Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad SM, Souid A-K. Inborn errors of metabolism in the United Arab Emirates: disorders detected by newborn screening (2011–2014). *JIMD Reports*, Volume 28: Springer; 2015. p. 127-35.
48. Abu Shahla ANK, Abed Y, Abu Shahla NK. Screening programme for phenylketonuria in the Gaza Strip: evaluation and recommendations. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2004;50(2):101-5.

49. Hamawandi AM, Rashid APDJA, Saeed HHR, Hawrami OM. Annual incidence of phenylketonuria in Sulaimani City. *Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences* (ISSN: 2354-323X). 2015;3(9):427-31.
50. Habib A, Fallahzadeh MH, Kazeroni HR, Ganjkarimi AH. Incidence of phenylketonuria in Southern Iran. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2015;35(2):137-9.
51. Senemar S, Ganjekarimi H, Fathzadeh M, Tarami B, Bazrgar M. Epidemiological and clinical study of Phenylketonuria (PKU) disease in the National Screening Program of Neonates, Fars province, Southern Iran. *Iranian Journal of Public Health*. 2009:58-64.
52. Araby H, Fateen E, Gouda A. Screening for phenylketonuria and galactosemia among Egyptian newborns in Menoufiya governorate. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2009;10(2).
53. Khneisser I, Adib S, Assaad S, Megarbane A, Karam P. Cost-benefit analysis: Newborn screening for inborn errors of metabolism in Lebanon. *Journal of Medical Screening*. 2015;22(4):182-6.
54. Golbahar J, Al-Jishi E, Altayab D, Carreon E, Bakhiet M, Alkhayyat H. Selective newborn screening of inborn errors of amino acids, organic acids and fatty acids metabolism in the Kingdom of Bahrain. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013;110(1-2):98-101.
55. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011;104:S2-S9.
56. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu: *Aile Hekimliği Uygulamasında Önerilen Periyodik Sağlık Muayeneleri ve Tarama Testleri*. 2015(991).
57. Özalp I, Coşkun T, Tokatli A, Tokol S, Özgüç M, Köksal G, et al. Neonatal PKU screening in Turkey: 7 years experience in a developing country. *Screening*. 1995;4(3):139-47.
58. Chace DH, Sherwin JE, Hillman SL, Lorey F, Cunningham GC. Use of phenylalanine-to-tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry to improve newborn screening for phenylketonuria of early discharge specimens collected in the first 24 hours. *Clinical Chemistry*. 1998;44(12):2405-9.
59. Panel NIOHCD. National institutes of health consensus development conference statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics*. 2001;108(4):972-82.
60. Coşkun T. *Yurdakök Pediatri Kısım 9: Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları*. Yurdakök M, editor: Güneş Tıp Kitapevleri; 2018.
61. Scriver CR. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 2002:1667-724.
62. Nardecchia F, Manti F, De Leo S, Carducci C, Leuzzi V. Clinical characterization of tremor in patients with phenylketonuria. *Molecular Genetics And Metabolism*. 2019.

63. Lichter-Konecki U, Vockley J. Phenylketonuria: Current treatments and future developments. *Drugs*. 2019;79(5):495-500.
64. Köksal G, Özel DHG. Metabolik Hastalıklarda Beslenme. In: Genel TCSBTSH, Başkanlığı MBvFAD, editors. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2008.
65. MacDonald A, Rocha J, Van Rijn M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011;104:S10-S8.
66. Singh RH, Rohr F, Frazier D, Cunningham A, Mofidi S, Ogata B, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine*. 2014;16(2):121.
67. Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011;104:S31-S9.
68. MacDonald A, Gökmen-Özel H, Daly A. Changing dietary practices in phenylketonuria. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2009;51(5).
69. Yannicelli PBAS. *Nutrition support protocols : the Ross metabolic formula system*. 4th ed. Columbus, Ohio: Ross Products Division, Abbot Laboratories; 2001. 12
70. MacDonald A, Rylance G, Davies P, Asplin D, Hall S, Booth I. Administration of protein substitute and quality of control in phenylketonuria: a randomized study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2003;26(4):319-26.
71. MacDonald A, Daly A, Davies P, Asplin D, Hall S, Rylance G, et al. Protein substitutes for PKU: What's new? *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2004;27(3):363-71.
72. Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Ozel HG, Lammardo AM, MacDonald A, et al. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clinical Nutrition*. 2009;28(3):231-6.
73. Lindegren ML, Krishnaswami S, Reimschisel T, Fonnesebeck C, Sathe NA, McPheeters ML. A systematic review of BH4 (sapropterin) for the adjuvant treatment of phenylketonuria. *JIMD Reports-Case and Research Reports*, 2012/5: Springer; 2012. p. 109-19.
74. MacDonald A, Ahring K, Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, Motzfeldt K, et al. Adjusting diet with sapropterin in phenylketonuria: what factors should be considered? *British Journal of Nutrition*. 2011;106(2):175-82.
75. Somaraju UR, Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(3).
76. Qu J, Yang T, Wang E, Li M, Chen C, Ma L, et al. Efficacy and safety of sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: A meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019.
77. Eshraghi P, Asl SN, Bagheri S, Chalak V. Response to sapropterin hydrochloride (Kuvan®) in children with phenylketonuria (PKU): a clinical trial. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019.
78. Muntau AC, du Moulin M, Feillet F. Diagnostic and therapeutic recommendations for the treatment of hyperphenylalaninemia in patients 0–4 years of age. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018;13(1):173.

79. Van Spronsen F, Hoeksma M, Reijngoud D-J. Brain dysfunction in phenylketonuria: is phenylalanine toxicity the only possible cause? *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2009;32(1):46.
80. Taslimifar M, Buoso S, Verrey F, Kurtcuoglu V. Propagation of plasma L-phenylalanine concentration fluctuations to the neurovascular unit in phenylketonuria: An in silico study. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:360.
81. van Vliet D, van der Goot E, Bruinenberg VM, van Faassen M, de Blaauw P, Kema IP, et al. Large neutral amino acid supplementation as an alternative to the phenylalanine-restricted diet in adults with phenylketonuria: evidence from adult Pah-enu2 mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2018;53:20-7.
82. Kumru B, Hismi BO, Kaplan DS, Celik H. Studying the effect of large neutral amino acid supplements on oxidative stress in phenylketonuric patients. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019;32(3):269-74.
83. van Spronsen FJ, de Groot MJ, Hoeksma M, Reijngoud D-J, van Rijn M. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2010;33(6):671-6.
84. Solverson P, Murali SG, Brinkman AS, Nelson DW, Clayton MK, Yen C-LE, et al. Glycomacropeptide, a low-phenylalanine protein isolated from cheese whey, supports growth and attenuates metabolic stress in the murine model of phenylketonuria. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2012;302(7):E885-E95.
85. Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, Pinto A, Gingell C, et al. The Effect of Glycomacropeptide versus Amino Acids on Phenylalanine and Tyrosine Variability over 24 Hours in Children with PKU: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2019;11(3):520.
86. Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, Pinto A, Jackson R, et al. Glycomacropeptide: long-term use and impact on blood phenylalanine, growth and nutritional status in children with PKU. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1):44.
87. Pena M, Pinto A, Daly A, MacDonald A, Azevedo L, Rocha J, et al. The Use of Glycomacropeptide in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(11):1794.
88. Yagi H, Ogura T, Mizukami H, Urabe M, Hamada H, Yoshikawa H, et al. Complete restoration of phenylalanine oxidation in phenylketonuria mouse by a self-complementary adeno-associated virus vector. *The Journal of Gene Medicine*. 2011;13(2):114-22.
89. Thöny B. Long-term correction of murine phenylketonuria by viral gene transfer: liver versus muscle. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2010;33(6):677-80.
90. Rebuffat A, Harding CO, Ding Z, Thöny B. Comparison of adeno-associated virus pseudotype 1, 2, and 8 vectors administered by intramuscular injection in the treatment of murine phenylketonuria. *Human Gene Therapy*. 2010;21(4):463-77.

91. Levy HL, Sarkissian CN, Scriver CR. Phenylalanine ammonia lyase (PAL): From discovery to enzyme substitution therapy for phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018;124(4):223-9.
92. Babaoğlu Aydaş S, Şirin S, Aslim B. Biochemical analysis of *Centaurea depressa* phenylalanine ammonia lyase (PAL) for biotechnological applications in phenylketonuria (PKU). *Pharmaceutical Biology*. 2016;54(12):2838-44.
93. Hyderey T, Coppentrath VA. A Comprehensive Review of Pegvaliase, an Enzyme Substitution Therapy for the Treatment of Phenylketonuria. *Drug Target Insights*. 2019;13:1177392819857089.
94. Shah HM, Chung KC. Archie Cochrane and his vision for evidence-based medicine. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2009;124(3):982.
95. Aslan A. Evidence Based Medicine and Clinical Practise Guidelines. *Acta Med Alanya*. 2018;1(1):1-2.
96. Yilmaz FO, Koç EM, Çil VD, Kahveci R. Evidence-based medicine and health technology assessments. *Family Practice And Palliative Care*. 2017;2(1):17-22.
97. Sprague S, Smith C, Bhandari M. OrthoEvidence™: a clinical resource for evidence-based orthopedics. *Orthopedic Reviews*. 2015;7(2).
98. Hoppe DJ, Bhandari M. Evidence-based orthopaedics: a brief history. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2008;42(2):104.
99. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N. Evidence based medicine: a movement in crisis? *Bmj*. 2014;348:g3725.
100. Gross PA, Greenfield S, Cretin S, Ferguson J, Grimshaw J, Grol R, et al. Optimal methods for guideline implementation: conclusions from Leeds Castle meeting. *Medical Care*. 2001;39(8):II-85-II-92.
101. Enns G, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010;101(2-3):99-109.
102. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(9):743-56.
103. Van Wegberg A, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch A, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017;12(1):162.
104. Sousa C, Almeida MF, Barbosa CS, Martins E, Janeiro P, de Almeida IT, et al. The European Phenylketonuria Guidelines and the challenges on management practices in Portugal. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019;32(6):623-9.
105. Yuskiv N, Potter BK, Stockler S, Ueda K, Giezen A, Cheng B, et al. Nutritional management of phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency in pediatric patients in Canada: a survey of dietitians' current practices. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1):7.

106. Evans S, Ford S, Adam S, Adams S, Ash J, Ashmore C, et al. Development of national consensus statements on food labelling interpretation and protein allocation in a low phenylalanine diet for PKU. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1):2.
107. Bernstein L, Helm J, Rocha J, Almeida M, Feillet F, Link R, et al. Nutrition education tools used in p henylketonuria: clinician, parent and patient perspectives from three international surveys. *Journal of Human Nutrition And Dietetics*. 2014;27:4-11.
108. Rahgoi A, Sojoodi T, Khoshknab MF, Rahgozar M, Shahshahani S. Effects of empowerment program on the burden of care in mothers of children with phenylketonuria. *Iranian Journal of Child Neurology*. 2019;13(2):53.
109. Witalis E, Mikoluc B, Motkowski R, Sawicka-Powierza J, Chrobot A, Didycz B, et al. Phenylketonuria patients' and their parents' knowledge and attitudes to the daily diet-multi-centre study. *Nutrition & Metabolism*. 2017;14(1):57.
110. Vegni E, Fiori L, Riva E, Giovannini M, Moja E. How individuals with phenylketonuria experience their illness: an age-related qualitative study. *Child: Care, Health and Development*. 2010;36(4):539-48.
111. Gunduz M, Arslan N, Unal O, Cakar S, Kuyum P, Bulbul SF. Depression and anxiety among parents of phenylketonuria children. *Neurosciences*. 2015;20(4):350.
112. Viau KS, Jones JL, Murtaugh MA, Gren LH, Stanford JB, Bilder DA. Phone-based motivational interviewing to increase self-efficacy in individuals with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2016;6:27-33.
113. Diesen PS. "I Feel Lucky"—Gratitude Among Young Adults with Phenylketonuria (PKU). *Journal of Genetic Counseling*. 2016;25(5):1002-9.
114. Gökmen-Özel H, Büyüktuncer Z, Köksal G, Kalkanoglu-Sivri HS, Coskun T. Home visits in phenylketonuria: a 12-month longitudinal study. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2011;53(2):149.
115. Jansen ME, Lister KJ, van Kranen HJ, Cornel MC. Policy making in newborn screening needs a structured and transparent approach. *Frontiers in Public Health*. 2017;5:53.
116. Powell CM. What is Newborn Screening? *North Carolina Medical Journal*. 2019;80(1):32-6.
117. Bombard Y, Miller FA, Hayeems RZ, Avard D, Knoppers BM. Reconsidering reproductive benefit through newborn screening: a systematic review of guidelines on preconception, prenatal and newborn screening. *European Journal of Human Genetics*. 2010;18(7):751.
118. Levy HL. Newborn screening conditions: What we know, what we do not know, and how we will know it. *Genet Med*. 2010;12(12 Suppl):S213-4.
119. Howson C, Cedergren B, Giugliani R, Huhtinen P, Padilla C, Palubiak C, et al. Universal newborn screening: a roadmap for action. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018;124(3):177-83.
120. Therrell Jr BL, Padilla CD. Newborn screening in the developing countries. *Current Opinion in Pediatrics*. 2018;30(6):734-9.

121. Smon A, Lampret BR, Groselj U, Tansek MZ, Kovac J, Perko D, et al. Next generation sequencing as a follow-up test in an expanded newborn screening programme. *Clinical biochemistry*. 2018;52:48-55.
122. Ganji F, Naseri H, Rostampour N, Sedighi M, Lotfizadeh M. Assessing the Phenylketonuria Screening Program in Newborns, Iran 2015-2016. *Acta Medica Iranica*. 2018:49-55.
123. Yang L, Mao H, Yang R. Delays in referral, and parents refusing treatment for children with PKU. *Journal of Medical Screening*. 2011;18(4):214-.
124. Plass AMC, van El CG, Pieters T, Cornel MC. Neonatal screening for treatable and untreatable disorders: prospective parents' opinions. *Pediatrics*. 2010;125(1):e99-e106.
125. Nagaraj CB, Rothwell E, Hart K, Latimer S, Schiffman JD, Botkin JR. Attitudes of parents of children with serious health conditions regarding residual bloodspot use. *Public Health Genomics*. 2014;17(3):141-8.
126. De Silva V, Oldham CD, May SW. L-Phenylalanine concentration in blood of phenylketonuria patients: a modified enzyme colorimetric assay compared with amino acid analysis, tandem mass spectrometry, and HPLC methods. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2010;48(9):1271-9.
127. Carpenter K, Wittkowski A, Hare DJ, Medford E, Rust S, Jones SA, et al. Parenting a child with Phenylketonuria (PKU): an interpretative phenomenological analysis (IPA) of the experience of parents. *Journal of Genetic Counseling*. 2018;27(5):1074-86.
128. Campistol J, Gassio R, Artuch R, Vilaseca MA, Unit PFu. Neurocognitive function in mild hyperphenylalaninemia. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2011;53(5):405-8.
129. van Spronsen FJ. Mild hyperphenylalaninemia: to treat or not to treat. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2011;34(3):651-6.
130. Mo X-m, Li Y, Tang A-g, Ren Y-p. Simultaneous determination of phenylalanine and tyrosine in peripheral capillary blood by HPLC with ultraviolet detection. *Clinical Biochemistry*. 2013;46(12):1074-8.
131. Groselj U, Murko S, Tansek MZ, Kovac J, Bakija AT, Lampret BR, et al. Comparison of tandem mass spectrometry and amino acid analyzer for phenylalanine and tyrosine monitoring—implications for clinical management of patients with hyperphenylalaninemia. *Clinical Biochemistry*. 2015;48(1-2):14-8.
132. Yenidoğan Topuk Kanı Örneği Toplama Klavuzu In: PROGRAMI AÇSVAPGMYT, editor. ankara: sağlık bakanlığı
133. Mihali C, Petrescu C, Ladaşiu-Ciolacu F, Mândruţiu I, Bechet D, Nistor T, et al. Plasma Phenylalanine Determination By Quantitative Densitometry Of Thin Layer Chromatograms And By High Performance Liquid Chromatography In Relation With Modern Management Of Phenylketonuria. *Acta Endocrinologica* (Bucharest). 2018;14(4):556.
134. Kand'ár R, Žáková P. Determination of phenylalanine and tyrosine in plasma and dried blood samples using HPLC with fluorescence detection. *Journal of Chromatography B*. 2009;877(30):3926-9.

135. Lawson A, Bernstone L, Hall S. Newborn screening blood spot analysis in the UK: influence of spot size, punch location and haematocrit. *Journal of Medical Screening*. 2016;23(1):7-16.
136. Prinsen HC, Holwerda-Loof NE, Visser G, Verhoeven-Duif NM. Reliable analysis of phenylalanine and tyrosine in a minimal volume of blood. *Clinical Biochemistry*. 2013;46(13-14):1272-5.
137. Donati A, Vincenzi C, Tosti A. Acute hair loss in phenylketonuria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;23(5):613-5.
138. Pode-Shakked B, Shemer-Meiri L, Harmelin A, Stettner N, Brenner O, Abraham S, et al. Man made disease: clinical manifestations of low phenylalanine levels in an inadequately treated phenylketonuria patient and mouse study. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013;110:S66-S70.
139. Jahja R, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van der Meere JJ, van Spronsen FJ. Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for phenylketonuria. *The Journal of Pediatrics*. 2014;164(4):895-9. e2.
140. Sharman R, Sullivan K, Young RM, McGill J. Depressive symptoms in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria: associations with phenylalanine and tyrosine levels. *Gene*. 2012;504(2):288-91.
141. Sharman R, Sullivan K, Young R, McGill J. Biochemical markers associated with executive function in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria. *Clinical Genetics*. 2009;75(2):169-74.
142. 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. *Developmental Neuropsychology*. 2009;35(1):57-65.
143. Andrade F, Villate O, Couce ML, Bueno MA, Alcalde C, de las Heras J, et al. Asymmetric dimethylarginine as a potential biomarker for management and follow-up of phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*. 2019;178(6):903-11.
144. Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2009;33(3):414-21.
145. Fannesbeck CJ, McPheeters ML, Krishnaswami S, Lindegren ML, Reimschisel T. Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2013;36(5):757-66.
146. Weglage J, Fromm J, van Teeffelen-Heithoff A, Möller HE, Koletzko B, Marquardt T, et al. Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: results of a long term study. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013;110:S44-S8.
147. Widaman KF. Phenylketonuria in children and mothers: genes, environments, behavior. *Current Directions in Psychological Science*. 2009;18(1):48-52.
148. Hagedorn TS, van Berkel P, Hammerschmidt G, Lhotáková M, Saludes RP. Requirements for a minimum standard of care for phenylketonuria: the patients' perspective. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8(1):191.

149. Mütze U, Roth A, Weigel JF, Beblo S, Baerwald CG, Bührdel P, et al. Transition of young adults with phenylketonuria from pediatric to adult care. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2011;34(3):701-9.
150. Clark A, Merrigan C, Crushell E, Hughes J, Knerr I, Monavari AA, et al. Ten-year retrospective review (2003-2013) of 56 inpatient admissions to stabilize elevated phenylalanine levels. *JIMD reports*. 2019;46(1):70-4.
151. WHO, UNICEF. *Global strategy for infant and young child feeding*; 2003. (İnternette)Erişim:17.05.2019, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42590/9241562218.pdf;jsessionid=44D865BA33C50F5AE6EE3255F0681660?sequence=1>
152. Lönnerdal B. Bioactive proteins in human milk: health, nutrition, and implications for infant formulas. *The Journal of Pediatrics*. 2016;173:S4-S9.
153. Gomez-Gallego C, Garcia-Mantrana I, Salminen S, Collado MC, editors. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2016: Elsevier.
154. White JM, Bégin F, Kumapley R, Murray C, Krasevec J. Complementary feeding practices: Current global and regional estimates. *Maternal & Child Nutrition*. 2017;13:e12505.
155. Banta-Wright SA, Shelton KC, Lowe ND, Knafl KA, Houck GM. Breastfeeding success among infants with phenylketonuria. *Journal of Pediatric Nursing*. 2012;27(4):319-27.
156. Kose E, Aksoy B, Kuyum P, Tuncer N, Arslan N, Ozturk Y. The effects of breastfeeding in infants with phenylketonuria. *Journal of Pediatric Nursing*. 2018;38:27-32.
157. O’Sullivan E, Boyle F, Mehta S, Kearney J. Breastfeeding improves biochemical control in children with phenylketonuria. *Federation of American Societies for Experimental Biology*; 2013.
158. Banta-Wright SA, Kodadek SM, Steiner RD, Houck GM. Challenges to breastfeeding infants with phenylketonuria. *Journal of Pediatric Nursing*. 2015;30(1):219-26.
159. Banta-Wright SA, Press N, Knafl KA, Steiner RD, Houck GM. Breastfeeding infants with phenylketonuria in the United States and Canada. *Breastfeeding Medicine*. 2014;9(3):142-8.
160. Schulpis K, Iakovou KK. Replacement of breastfeeding with medical food for the treatment of galactosemia and phenylketonuria: maternal stress. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019.
161. Banta-Wright SA, Kodadek SM, Houck GM, Steiner RD, Knafl KA. Commitment to Breastfeeding in the Context of Phenylketonuria. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. 2015;44(6):726-36.
162. WHO, *WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development*. (İnternette) 2006. Erişim 20.05.2019, https://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/

163. Evans S, Daly A, Wildgoose J, Cochrane B, Chahal S, Ashmore C, et al. Growth, Protein and Energy Intake in Children with PKU Taking a Weaning Protein Substitute in the First Two Years of Life: A Case-Control Study. *Nutrients*. 2019;11(3):552.
164. Matic J, Zeltner NA, Häberle J. Normal Growth in PKU Patients Under Low-Protein Diet in a Single-Center Cross-Sectional Study. *JIMD Reports*, Volume 43: Springer; 2018. p. 1-6.
165. WHO, *The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life:* (Internette) 2002. Erişim 17.05.2019, https://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf?ua=1
166. WHO, *Complementary feeding: report of the global consultation, and summary of guiding principles for complementary feeding of the breastfed child.* (Internette) 2003. Erişim 15.06.2019 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42739>
167. WHO, *Infant and young child feeding: model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals.* (Internette) 2009. Erişim 20.05.2019 https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241597494/en/
168. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Mis NF, et al. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology And Nutrition*. 2017;64(1):119-32.
169. EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies. Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA Journal*. 2009;7(12):1423.
170. MacLeod EL, Gleason ST, van Calcar SC, Ney DM. Reassessment of phenylalanine tolerance in adults with phenylketonuria is needed as body mass changes. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009;98(4):331-7.
171. MacLeod EL, Ney DM. *Nutritional management of phenylketonuria*. Annales Nestlé (English ed). 2010;68(2):58-69.
172. Rohde C, Mütze U, Weigel J, Ceglarek U, Thiery J, Kiess W, et al. Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: no major impact on metabolic control. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2012;66(5):633.
173. Evans S, Daly A, Wildgoose J, Cochrane B, Chahal S, Ashmore C, et al. How Does Feeding Development and Progression onto Solid Foods in PKU Compare with Non-PKU Children During Weaning? *Nutrients*. 2019;11(3):529.
174. Costantini C, Harris G, Reddy V, Akehurst L, Fasulo A. Introducing complementary foods to infants: does age really matter? A look at feeding practices in two European communities: British and Italian. *Child Care in Practice*. 2019;25(3):326-41.
175. Pinto A, Adams S, Ahring K, Allen H, Almeida M, Garcia-Arenas D, et al. Weaning practices in phenylketonuria vary between health professionals in Europe. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2019;18:39-44.
176. MacDonald A, Singh RH, Rocha JC, van Spronsen FJ. Optimising amino acid absorption: essential to improve nitrogen balance and metabolic control in phenylketonuria. *Nutrition Research Reviews*. 2019;32(1):70-8.

177. Pinto A, Almeida MF, MacDonald A, Ramos PC, Rocha S, Guimas A, et al. Over Restriction of Dietary Protein Allowance: The Importance of Ongoing Reassessment of Natural Protein Tolerance in Phenylketonuria. *Nutrients*. 2019;11(5):995.
178. Lilleväli H, Reinson K, Muru K, Saarsalu S, Künnapas K, Kahre T, et al. The evaluation of phenylalanine levels in Estonian phenylketonuria patients during eight years by electronic laboratory records. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2019;19:100467.
179. Handoom B, Megdad E, Al-Qasabi D, Al Mesned M, Hawary R, Al-Nufiee S, et al. The effects of low protein products availability on growth parameters and metabolic control in selected amino acid metabolism disorders patients. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2018;5(2):60-8.
180. Alfheaid H, Gerasimidis K, Năstase A-M, Elhauge M, Cochrane B, Malkova D. Impact of phenylketonuria type meal on appetite, thermic effect of feeding and postprandial fat oxidation. *Clinical nutrition*. 2018;37(3):851-7.
181. Evans S, Daly A, Chahal S, Ashmore C, MacDonald J, MacDonald A. The influence of parental food preference and neophobia on children with phenylketonuria (PKU). *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2018;14:10-4.
182. Bassanini G, Ceccarani C, Borgo F, Severgnini M, Rovelli V, Morace G, et al. Phenylketonuria diet promotes shifts in Firmicutes populations. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2019;9:101.
183. Evans S, Daly A, MacDonald J, Preece MA, Santra S, Vijay S, et al. The micronutrient status of patients with phenylketonuria on dietary treatment: an ongoing challenge. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2014;65(1):42-8.
184. Lammardo AM, Robert M, Rocha J, Van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A, et al. Main issues in micronutrient supplementation in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013;110:S1-S5.
185. Robert M, Rocha JC, Van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A, MacDonald A, et al. Micronutrient status in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013;110:S6-S17.
186. Procházková D, Jarkovský J, Vinohradská H, Konečná P, Macháčová L, Doležel Z. Controlled diet in phenylketonuria and hyperphenylalaninemia may cause serum selenium deficiency in adult patients: the Czech experience. *Biological Trace Element Research*. 2013;154(2):178-84.
187. Wiig I, Motzfeldt K, Løken EB, Kase BF. Nutritional consequences of adhering to a low phenylalanine diet for late-treated adults with PKU. *JIMD Reports-Case and Research Reports*, 2012/4: Springer; 2012. p. 109-16.
188. Stølen LH, Lilje R, Jørgensen JV, Bliksrud YT, Almaas R. High dietary folic acid and high plasma folate in children and adults with phenylketonuria. *JIMD Reports-Case and Research Reports*, Volume 13: Springer; 2013. p. 83-90.
189. Kose E, Arslan N. Vitamin/mineral and micronutrient status in patients with classical phenylketonuria. *Clinical Nutrition*. 2019;38(1):197-203.

190. Parra GAM, Singh RH, Cetinyurek-Yavuz A, Kuhn M, MacDonald A. Status of nutrients important in brain function in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018;13(1):101.
191. Lohner S, Fekete K, Decsi T. Lower n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid values in patients with phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Research*. 2013;33(7):513-20.
192. Stroup BM, Nair N, Murali SG, Broniowska K, Rohr F, Levy HL, et al. Metabolomic markers of essential fatty acids, carnitine, and cholesterol metabolism in adults and adolescents with phenylketonuria. *The Journal Of Nutrition*. 2018;148(2):194-201.
193. Drzymała-Czyż S, Kałużny Ł, Krzyżanowska-Jankowska P, Walkowiak D, Morzymas R, Walkowiak J. Deficiency of long-chain polyunsaturated fatty acids in phenylketonuria: a cross-sectional study. *Acta Biochimica Polonica*. 2018;65(2):303-8.
194. Deon M, Sitta A, Faverzani JL, Guerreiro GB, Donida B, Marchetti DP, et al. Urinary biomarkers of oxidative stress and plasmatic inflammatory profile in phenylketonuric treated patients. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2015;47:259-65.
195. He Y-Z, Gu X-F, Lu L-H, Liang L-L. The oxidative molecular regulation mechanism of NOX in children with phenylketonuria. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2014;38:178-83.
196. Ekin S, Dogan M, Gok F, Karakus Y. Assessment of antioxidant enzymes, total sialic acid, lipid bound sialic acid, vitamins and selected amino acids in children with phenylketonuria. *Pediatric Research*. 2018;84(6):821.
197. Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH, Hollak CE, Bosch AM, Singh RH. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10(1):17.
198. Hansen KE, Ney D. A systematic review of bone mineral density and fractures in phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2014;37(6):875-80.
199. Stroup BM, Hansen KE, Krueger D, Binkley N, Ney DM. Sex differences in body composition and bone mineral density in phenylketonuria: A cross-sectional study. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2018;15:30-5.
200. Tanaka NY, Turcato MF, Nicoletti CF, Nonino CB, Martins LD, Iannetta O, et al. Effects of short-term calcium supplementation in children and adolescents with phenylketonuria. *Journal of Clinical Densitometry*. 2018;21(1):48-53.
201. O'Sullivan AJ, Pigat S, O'Mahony C, Gibney MJ, McKeivitt AI. Predictive modelling of the exposure to steviol glycosides in Irish patients aged 1-3 years with phenylketonuria and cow's milk protein allergy. *Food Additives & Contaminants: Part A*. 2018;35(1):40-8.
202. Anderson PJ, Leuzzi V. White matter pathology in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010;99:S3-S9.
203. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014;112(2):87-122.

204. Peng H, Peck D, White DA, Christ SE. Tract-based evaluation of white matter damage in individuals with early-treated phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2014;37(2):237-43.
205. Antenor-Dorsey JAV, Hershey T, Rutlin J, Shimony JS, McKinstry RC, Grange DK, et al. White matter integrity and executive abilities in individuals with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013;109(2):125-31.
206. Hood A, Antenor-Dorsey JAV, Rutlin J, Hershey T, Shimony JS, McKinstry RC, et al. Prolonged exposure to high and variable phenylalanine levels over the lifetime predicts brain white matter integrity in children with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015;114(1):19-24.
207. Amber E, de Sonnevile LM, Francois B, ter Horst NM, Janssen MC, Rubio-Gozalbo ME, et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2011;34(1):165-71.
208. Anjema K, van Rijn M, Verkerk PH, Burgerhof JG, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. PKU: high plasma phenylalanine concentrations are associated with increased prevalence of mood swings. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011;104(3):231-4.
209. Janzen D, Nguyen M. Beyond executive function: non-executive cognitive abilities in individuals with PKU. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010;99:47-51.
210. Liemburg GB, Jahja R, van Spronsen FJ, de Sonnevile LM, van der Meere JJ, Bosch AM, et al. Is BRIEF a useful instrument in day to day care of patients with phenylketonuria? *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015;114(3):425-30.
211. van der Vaart T, Overwater IE, Oostenbrink R, Moll HA, Elgersma Y. Treatment of cognitive deficits in genetic disorders: a systematic review of clinical trials of diet and drug treatments. *JAMA neurology*. 2015;72(9):1052-60.
212. Feldmann R, Schallert M, Nguyen T, Och U, Rutsch F, Weglage J. Children and adolescents with phenylketonuria display fluctuations in their blood phenylalanine levels. *Acta Paediatrica*. 2019;108(3):541-3.
213. Dawson C, Murphy E, Maritz C, Chan H, Ellerton C, Carpenter R, et al. Dietary treatment of phenylketonuria: the effect of phenylalanine on reaction time. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2011;34(2):449-54.
214. Hawks ZW, Strube MJ, Johnson NX, Grange DK, White DA. Developmental Trajectories of Executive and Verbal Processes in Children with Phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*. 2018;43(3):207-18.
215. Cappelletti S, Cotugno G, Goffredo BM, Nicolò R, Bernabei SM, Caviglia S, et al. Cognitive findings and behavior in children and adolescents with phenylketonuria. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2013;34(6):392-8.
216. Wu W, Sheng D, Shao J, Zhao Z. Mental and motor development and psychosocial adjustment of Chinese children with phenylketonuria. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2011;47(7):441-7.
217. Bisiacchi P, Mento G, Tarantino V, Burlina A. Subclinical executive function impairment in children with asymptomatic, treated phenylketonuria: A comparison with children with immunodeficiency virus. *Cognitive Neuropsychology*. 2018;35(3-4):200-8.

218. De Felice S, Romani C, Geberhiwot T, MacDonald A, Palermo L. Language processing and executive functions in early treated adults with phenylketonuria (PKU). *Cognitive Neuropsychology*. 2018;35(3-4):148-70.
219. Santangelo G, Piscopo F, Santangelo F, Trojano L. Neuropsychological profile in parents of adult phenylketonuria patients. *Neurological Sciences*. 2018;39(1):161-4.
220. Chandra SR, Christopher R, Daryappa MM, Devaraj R. Phenylketonuria: Our experience in nine years at a tertiary-level referral institute. *Journal of Pediatric Neurosciences*. 2018;13(1):62.
221. Di Ciommo V, Forcella E, Cotugno G. Living with phenylketonuria from the point of view of children, adolescents, and young adults: a qualitative study. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2012;33(3):229-35.
222. Ford S, O'Driscoll M, MacDonald A. Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2018;17:57-63.
223. Thimm E, Schmidt LE, Heldt K, Spiekerkoetter U. Health-related quality of life in children and adolescents with phenylketonuria: unimpaired HRQoL in patients but feared school failure in parents. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2013;36(5):767-72.
224. Demirdas S, Maurice-Stam H, Boelen CC, Hofstede FC, Janssen MC, Langendonk JG, et al. Evaluation of quality of life in PKU before and after introducing tetrahydrobiopterin (BH4); a prospective multi-center cohort study. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013;110:S49-S56.
225. Regnault A, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, 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 Journal of Rare Diseases*. 2015;10(1):59.
226. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Koledova 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 Journal of Rare Diseases*. 2015;10(1):80.
227. Alptekin IM, Koc N, Gunduz M, Cakiroglu FP. The impact of phenylketonuria on PKU patients' quality of life: Using of the phenylketonuria-quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Clinical nutrition ESPEN*. 2018;27:79-85.
228. Borghi L, Salvatici E, Banderali G, Riva E, Giovannini M, Vegni E. Psychological wellbeing in parents of children with phenylketonuria and association with treatment adherence. *Minerva Pediatrica*. 2018.
229. Engelen V, Detmar S, Koopman H, Maurice-Stam H, Caron H, Hoogerbrugge P, et al. Reporting health-related quality of life scores to physicians during routine follow-up visits of pediatric oncology patients: Is it effective? *Pediatric Blood & Cancer*. 2012;58(5):766-74.
230. Takeuchi EE, Keding A, Awad N, Hofmann U, Campbell LJ, Selby PJ, et al. Impact of patient-reported outcomes in oncology: a longitudinal analysis of patient-physician communication. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(21):2910-7.

231. De Wit M, Delemarre-van de Waal HA, Bokma JA, Haasnoot K, Houdijk MC, Gemke RJ, et al. Follow-up results on monitoring and discussing health-related quality of life in adolescent diabetes care: benefits do not sustain in routine practice. *Pediatric Diabetes*. 2010;11(3):175-81.
232. Iakovou K, Schulpis K. The significant role of educational status in PKU patients: the beneficial effect of psychological support in depression. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*. 2019.
233. Jahja R, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van der Meere JJ, Bosch AM, Hollak CE, et al. Mental health and social functioning in early treated phenylketonuria: the PKU-COBESO study. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013;110:S57-S61.
234. Neto EV, de Souza Maia Filho H, Monteiro CB, de Mattos Carvalho L, da Cruz TS, de Barros BV, et al. Behavioral and Emotional Problems in Early-Treated Brazilian Children and Adolescents with Phenylketonuria. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2018;24:7759.
235. Alaei M, Asadzadeh-Totonchi G, Gachkar L, Farivar S. Family social status and dietary adherence of patients with phenylketonuria. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2011;21(3):379.
236. Zwiesele S, Bannick A, Trepanier A. Parental strategies to help children with phenylketonuria (PKU) cope with feeling different. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2015;167(8):1787-95.
237. Borghi L, Salvatici E, Riva E, Giovannini M, Vegni EA. Psychological and psychosocial implications for parenting a child with phenylketonuria: a systematic review. *Minerva Pediatrica*. 2017.
238. Ambler O, Medford E, Hare DJ. Parenting a child with phenylketonuria: an investigation into the factors that contribute to parental distress. *JIMD Reports*, Volume 41: Springer; 2018. p. 91-100.
239. Cazzorla C, Bensi G, Biasucci G, Leuzzi V, Manti F, Musumeci A, et al. Living with phenylketonuria in adulthood: The PKU ATTITUDE study. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2018;16:39-45.
240. Irannejad F, Dehghan M, Mehdipour Rabori R. Stress and quality of life in parents of children with phenylketonuria. *Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing*. 2018;31(2-3):48-52.
241. Darbà J. Characteristics, comorbidities and use of healthcare resources of patients with phenylketonuria: a population-based study. *Journal of Medical Economics*. 2019
242. Darbà J, Ascanio M. Admissions and Cost of Hospitalisation of Phenylketonuria: Spanish Claims Database Analysis. *Clinical Drug Investigation*. 2019;39(4):379-84.
243. Mlčoch T, Puda R, Ješina P, Lhotakova M, Štěrbová Š, Doležal T. Dietary patterns, cost and compliance with low-protein diet of phenylketonuria and other inherited metabolic diseases. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2018;72(1):87.

EKLER

BEBEK VE KÜÇÜK ÇOCUK DÖNEMİNDEKİ FENİLKETONÜRİ HASTALARININ ANNE VE BABALARINA YÖNELİK KILAVUZ

1. BÖLÜM; FENİLKETONÜRİ HASTALIĞINA GENEL BAKIŞ

Yenidoğan tarama programı nedir ve neden önemlidir?

Yenidoğan tarama programı yeni doğan bebeklerden alınan kan ile bebeklerde olabilecek hastalıkların erkenden tespit edildiği bir tarama programıdır. Ülkemizde bu tarama programı ile fenilketonüri, kistik fibrozis, konjenital hipotiroidi ve biotidinaz eksikliği olmak üzere 4 hastalık tespit edilebilmektedir. Bu hastalıklar tespit edildiği takdirde hızlı bir şekilde tedaviye başlanmaktadır. Böylece hastalığın oluşturabileceği sorunlar en aza indirilmektedir. Eğer tarama programına katılmayıp bu hastalıkla doğan bebekler olursa tedavisine geç kalınabilir ve bebekte ömür boyu sürecek sağlık sorunlarına yol açabilir.

Bu nedenle yenidoğan tüm bebekler'' yenidoğan tarama programına'' katılmalıdır.

Fenilalanin ve Tirozin nedir?

Fenilalanin protein içeren bütün besinlerde bulunan vücut için alınması zorunlu olan bir amino asittir. Fenilalanin vücutta tirozine dönüşmektedir. Fenilketonüri hastalarında bu dönüşümü sağlayan enzim az veya yoktur. Bu nedenle fenilalanin vücut dokularında birikir. Fenilalaninin birikmesi vücut için zararlıdır. Bu nedenle birikmenin engellenmesi için vücuda alımı kısıtlanır.

Fenilalaninin vücut için gerekli olduğundan alınması zorunludur. Fazla alındığında ise birikerek zararlı olur. Bu nedenle hastalar ömür boyu **fenilalanin kısıtlı tıbbi beslenme tedavisi** uygular. Vücut için yeterli ve dokularda fazla birikmeyecek miktarda fenilalanin alırlar.

Kan fenilalanin değerleri 60-360 µmol/L aralığında olmalıdır.

Tirozin vücutta fenilalaninden üretilen bir amino asittir. Fenilketonüri hastalarında fenilalanin tirozine dönüşemez. Bu nedenle tirozin değerleri azalır. Tirozinin özellikle beyinde birçok maddenin oluşmasını sağlar. Yetersizliğinde ise bu maddeler oluşamaz ve zihinsel engele neden olur. Bu nedenle fenilketonüri hastalarında kan tirozin değerleri de takip edilmeli ve eksikliğinde dışarıdan ek olarak verilmelidir.

Kan tirozin değeri 40-120 $\mu\text{mol/L}$ aralığında olmalıdır.

Fenilketonüri (PKU) hastalığı nedir?

Fenilketonüri hastalığı karaciğerde üretilen ‘fenilalanin hidroksilaz’ enziminin vücutta üretilmemesi veya az üretilmesi nedeniyle oluşan genetik bir hastalıktır. Bu enzim fenilalaninin vücutta kullanımından sorumludur. Fenilalanin normalde vücut için çok önemlidir. Yediğimiz besinler ile vücuda alınmaktadır. Protein içeren tüm besinlerde bulunur. Günlük beslenmemizde vücut için gereken miktarda alırız. Bu hastalarda ise enzim eksikliği olduğundan hastalar protein içeren besinleri yediklerinde fenilalanin vücutta dönüşemez ve birikir. Fenilalanin birikmesi vücut için zararlıdır. Özellikle beyinde birikmesi durumunda zihinsel engele neden olabilir. Tedavi edilmeyen hastalarda genelde zihinsel engellilik, idrarlarında küf kokusu açık ten, göz ve saç rengi görülür.

Fenilketonüri hastalığı tedavisi olmayan bir hastalık değildir. Hastalara en erken zamanda tedavi başlanırsa ömür boyu sağlıklı bir birey gibi sosyal yaşamına devam edebilir. Tedavide geç kalınırsa ZİHİNSEL ENGELLİLİK görülebilir.

Hiperfenilalaninemi (HPA) nedir? Fenilketonüri ile arasındaki fark nedir?

Hiperfenilalaninemi kan fenilalanin değerinin normalden yüksek olması durumudur. Fenilketonüri hastalığı ile karıştırılmamalıdır. Fenilketonüri hastaları ömür boyu tıbbi beslenme tedavisi alırlar. Hiperfenilalaninemide ise sağlıklı bebekler gibi beslenmeye devam edilir. Özel bir tıbbi beslenme tedavisi alınmaz. Beslenmelerinde kısıtlı bir ürün

yoktur. Kan değerleri ise yine dzenli kontrol edilmektedir.

Hazırlanan bu kılavuz fenilketonüri hastaları içindir.

Fenilketonüri önceden bilinebilir mi? Hangi bireyler risk altında olabilir?

Fenilketonüri hastalığı genetik bir hastalıktır bu nedenle genetik testler ile anlaşılabilir. Genetik olarak taşınan bir hastalık olduğu için akrabaları arasında bu hastalık olan bireyler daha dikkatli olmalıdır. Anne ve baba hasta olmasa bile bu hastalığı taşıyabilir. Bu nedenle doğumdan önce yapılan genetik testler ile önlem alınabilir. Aynı zamanda anne ve baba akraba ise hastalığın görülme durumu artar. Bu nedenle akraba evliliğinin yaygın olduğu yerlerde hastalık yaygındır.

Akrabalarınız içinde bebeklik döneminde ölmüş veya zihinsel geriliği olan tanıdıklarınız veya direk tanı almış akrabalarınız varsa bunu hekimlerinize belirtmeniz gerekmektedir.

Fenilketonüri hastalığının tanısı nasıl konulur? Tanı konulduktan sonra aileler ne yapmalıdır?

Yenidoğan her bebeğın doğumundan 24-72 saat sonra topuğundan birkaç damla kan alınarak özel bir kağıda (Guthrie Kağıdı) kan damlatılır. Bu kağıtlar laboratuvarda incelenir ve kan fenilalanin değerine bakılır. Eğer değerler yüksek ise tekrardan kan alınır ve bakılır. Yine yüksek gelmiş ise bu sefer daha detaylı ve ileri teknoloji ile çalışan Tandem Kütle Spektrometresi (Tandem MS) yöntemi ile kan değerlerine tekrardan bakılarak tanı konulur. Bu hastalığın tanı ve takibi hastanelerin Çocuk Metabolizma Poliklinikleri'nde yapılmaktadır.

Kan fenilalanin değerleri 600-900 $\mu\text{mol/L}$ ise hafif fenilketonüri, 1200 $\mu\text{mol/L}$ 'den yüksek ise klasik fenilketonüri tanısı alır.

Tanı konulduktan sonra ailenin ilk yapması gereken şey hastalığın kabulüdür. Unutmayınız ki fenilketonüri tedavi edilemeyen bir hastalık değildir. Bu nedenle tanı

anından itibaren 10 gün içinde bebeğin tedavisi başlatılmalıdır. Böylece ileride oluşabilecek sorunların önüne geçilecektir. Tedavinin ömür boyu süreceğini ve bu süreci doğru kontrol ederseniz bebeğinizin ileride de yaşamına normal bir şekilde devam edebileceğini unutmamalısınız.

Hastalığı kabul edip ömür boyu uygulanacak bir tıbbi beslenme tedavisi ile bebeğinizin normal bir yaşam sürmesini sağlayabilirsiniz.

Her fenilketonüri hastası tedavi edilmek zorundadır.

Kuru kan örnekleri nasıl alınmaktadır?

Kuru kan örnekleri Guthrie Kağıdı olarak bilinen üzerinde halkalar bulunan bir kağıda alınmaktadır. İlk kan örneği doğumdan sonraki 48-72 saatler arasında alınmaktadır. Sonraki süreçlerde sabahları aç karna istenen periyotlarda topuk kanı alınmalıdır. Topuk kanı örneği alımı aşağıdaki basamaklarda anlatılmaktadır.

- Öncelikle filtre kağıdı üzerindeki tüm bilgileri eksiksiz doldurun.
- Bebeğin topuğunun yan bölgelerini alkollü bez ile iyice temizleyin ardından gazlı bez ile kurulaşın.
- Topuğun uygun bölgesini özel iğnesi ile delin. İlk kan damlasını gazlı bez ile silin. Ardından irice bir damla oluşturun.
- Oluşan kan damlasını filtre kağıdındaki halkaya değdirin ve bir seferde tüm halkanın doldurulmasını sağlayın. (Kağıdın sadece bir yüzeyini kan almak için kullanın. Kanı bir seferde almalısınız art arda bir halkanın üzerine değdirmeyin.)
- Tüm halkaları aynı şekilde doldurun. Kan gelmez ise farklı bir delik açarak deneyin.
- Tüm halkalar dolduktan sonra filtre kağıdını yatay bir şekilde kuru ve temiz bir yüzeyde 4 saat kadar kurutun.
- Kurumuş kağıdı temiz bir zarfa yerleştirin ve laboratuvara iletin.

Filtre kağıdına kan alırken yapacağınız yanlış işlemler nedeniyle kan değerleri

hesaplanamayabilir bu nedenle aşağıdaki hatalı uygulamaları yapmayınız.

- Halkalar tam dolmadan kan almak
- Çok fazla kan alarak halkalardan taşması
- Kağıtların üst üste koyulması
- Kağıdın zarar görmüş olması
- Kağıda başka bir madde veya sıvı bulaşmış olması
- Kuruturken rutubetli yerde kurutmak
- Kağıdı temiz bir zarf veya kutu ile yollamamak
- Kağıttaki kanın renginin bozulması

Fenilketonüri hastalığının tedavisindeki temel amaç nedir?

Fenilketonüri tanılı bebeklerin tedavisindeki temel amaç sağlıklı bebekler gibi büyüme ve gelişme standartlarını sağlamak ve kan fenilalanin seviyelerini 60-360 $\mu\text{mol/L}$ aralığında tutmaktır.

Fenilketonüri nasıl tedavi edilmektedir?

Fenilketonüri hastalığının günümüzde yaygın ve güvenli olarak kullanılan tek tedavi şekli **ömür boyu fenilalanin kısıtlı tıbbi beslenme tedavisidir**. Bu süreç içinde Çocuk Metabolizma Polikliniği'nde metabolizma uzmanı, metabolizma hemşiresi ve metabolizma diyetisyeni tarafından yakın takip içinde olunmalıdır.

Bebeğin tedavisi kan değerlerinin takibi ve düzenli kontrolleri ile devam edecektir.

Düzenli kontrollerin yapılmaması durumunda kan değerleri artabilir ve bebek için geri dönüşü olmayan zararlar verebilir.

Fenilketonüri hastalarında büyüme ve gelişme takibi nasıl olmalıdır?

Fenilketonüri hastalarının büyüme ve gelişimleri sağlıklı bebekler ile aynı şekilde olmalıdır. Bu nedenle düzenli olarak boy, kilo ve baş çevresi ölçümleri yapılmaktadır. Bu düzenli olarak takip edildiğiniz metabolizma kliniğinde yaptırmanız gerekmektedir.

Hastaların zihinsel gelişimi metabolizma kliniklerinde metabolizma hekimleri tarafından değerlendirilmektedir. Bu nedenle metabolizma kliniklerindeki takiplerin aksatılmaması gerekmektedir.

Fenilketonüri hastalarının takip ve sıklığı nasıl olmalıdır?

Fenilketonüri hastalarında kan değerleri takibi çok önemlidir. Kan fenilalanin değeri hastalık takibinde kullanılan en önemli veridir. Bebeklerde 60-360 $\mu\text{mol/L}$ aralığında tutulması hedeflenmelidir. Bu değerlerin üzerine çıktığında bebeğin kontrol edildiği merkeze başvurulmalıdır.

Bebeklerin kan değeri ölçümleri 0-1 yaş aralığında her hafta, 1-2 yaş aralığında ise 2 haftada 1 yapılması önerilmektedir.

Bebeklerin poliklinik muayenelerinin 0-1 yaş aralığında 2 ayda 1, 1-2 yaş aralığında ise 6 ayda 1 yapılması önerilmektedir.

BEBEK VE KÜÇÜK ÇOCUK DÖNEMİNDEKİ FENİLKETONÜRİ HASTALARININ ANNE VE BABALARINA YÖNELİK KILAVUZ

2. BÖLÜM; 0-6 AY ARASINDA DİKKAT EDİLECEK NOKTALAR

Fenilketonüri hastaları anne sütü alabilir mi?

Anne sütü bebeğin büyüme ve gelişmesi için birçok maddeyi içermektedir. Bu maddeler bebeğin gelişimini desteklerken aynı zamanda birçok hastalığa karşı da korur. İlk 6 ay boyunca **tek başına anne sütü** bebeğin bütün ihtiyaçlarını karşılamaktadır. Her bebeğin **en az 2 yaşına kadar** anne sütü alması gerekmektedir.

Anne sütünün fenilalanin içeriği düşüktür bu nedenle her hastada serbest olarak kullanılmalıdır. Bu dönemde bebekler istedikleri zaman emzirilmelidir.

Anneler emzirme konusunda takip edildikleri merkezlerde emzirme danışmanlığı almalıdırlar.

0-6 aylık bebekler için en ideal besin anne sütü olup her anne bebeğini en az 2 yaşına kadar emzirmelidir.

Anne sütünün yetersizliği endişesi varsa ne yapılmalıdır?

Unutulmamalıdır ki anne sütü bebek için en ideal besindir. Bu nedenle anneler sütünün az geldiği veya yetmediği endişesine sahiplerse, sağlık personellerine danışarak sütün artırılmasına yönelik uygulamalara katılmalıdırlar.

Annelerin emzirme danışmanlığı almaları gerekmektedir.

Tıbbi Yenidoğan Formula nedir?

Eğer **zorunlu** nedenlerden dolayı anne emziremez ise bebeğe anne sütü yerine tıbbi yenidoğan formulaları verilmektedir. Bu formulalar anne sütüne benzetilmeye çalışılmış formüllerdir. Anne sütüne göre fenilalanin içerikleri daha yüksektir. Bu nedenle

kullanımları metabolizma merkezlerindeki uzmanların belirttiği miktarlarda olmalıdır.

Tıbbi yenidoğan formulalarının fenilalanin içeriği anne sütüne göre daha yüksektir. Aynı zamanda anne sütünde bulunan birçok öge bu ürünlerde bulunmaz. Bu nedenle anne sütü alımı her zaman en öncelikli olmalıdır.

0-6 aylık dönemde büyüme ve gelişme takibi nasıl olmalıdır?

Bu dönemde **düzenli olarak belirli bir merkezden** takibin yapılması gerekmektedir. Metabolizma merkezinde metabolizma uzmanı, metabolizma diyetisyeni ve metabolizma hemşiresi tarafından boy, kilo, baş çevresi ölçümlerinin yanı sıra kan değerleri düzenli kontrolü yapılmalıdır. Kan fenilalanin ve tirozin değerlerinin istenilen aralıkta tutulması gerekmektedir. Emzirme danışmanlığı eğitimi tamamlanmış olmalıdır. Bebeğinizin bu dönemde aylık en az 500 g ağırlık kazanması gerekmektedir.

Bu dönem bebeğinizin gelişiminin en hızlı olduğu dönemlerden biridir. Aynı zamanda beyin gelişimi devam etmektedir. Bu dönemde düzenli kontroller kesinlikle aksatılmamalıdır.

Düzenli olarak belirli bir merkezden kontrollere katılmak gerekmektedir.

Fenilketonüri hastalarında hastalık, aşı olma, diş çıkarma, sünnet gibi özel durumlarda ne yapılması gerekmektedir?

Fenilketonüri hastalarında özel durumlarda kan değerlerinde artma olabilmektedir. Bu nedenle böyle durumlarda topuk kanı alınarak kan değerleri kontrol edilmelidir. Her aşı sonrasında, her diş çıkardığında, ateşli hastalık geçirdiğinde, antibiyotik kullandığında, sünnet olduğunda topuk kanı alınıp laboratuvara gönderilmelidir.

BEBEK VE KÜÇÜK ÇOCUK DÖNEMİNDEKİ FENİLKETONÜRİ HASTALARININ ANNE VE BABALARINA YÖNELİK KILAVUZ

3. BÖLÜM; TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

Ömür boyu tıbbi beslenme tedavisi nasıl uygulanmaktadır?

Fenilketonüri hastaları fenilalanin kısıtlı tıbbi beslenme tedavisi uygulamaktadır. Bu hastalar et, süt, yumurta, kurubaklagil, yağlı tohum, tahıl ve bunları içeren besinleri tüketemezler. Günlük beslenmelerinde meyve, sebze, şeker, bitkisel yağ tüketebilirler. Protein ihtiyaçlarını ise özel olarak hazırlanmış fenilalaninsiz tıbbi formulalar ve fenilalanin kısıtlı tıbbi ürünler kullanarak karşılayabilirler.

Fenilketonüri hastaları ömür boyu düşük fenilalaninli (protein kısıtlı) tıbbi beslenme tedavisi uygulamak zorundadır.

Fenilketonüri hastalarına yasak olan besinler nelerdir?

Fenilketonüri hastaları yüksek oranda protein içeren besinleri tüketmemelilerdir. Aşağıda yer alan besinler hastalar için yasaklı besinlerdir.

- Her türlü et ve et ürünleri (salam, sosis, sucuk, köfte, hamburger...)
- Her türlü süt ve süt ürünleri (yoğurt, peynir, ayran, kefir...)
- Her türlü kurubaklagil ve kurubaklagil ürünleri (leblebi, gevrekler...)
- Her türlü yumurta ve yumurta ürünleri (mayonez...)
- Her türlü tahıl ve tahıl ürünü (pirinç önerilen düzeyde verilebilir) (ekmek, kek, börek, kraker, bisküvi...)
- Her türlü yağlı tohum ve yağlı tohum ürünleri (findık, fıstık, badem...)
- Aspartam içeren ürünler (gazlı içecekler, meşrubatlar...)
- Etiket bilgisi olmayan her türlü ambalajlı gıda

Fenilketonüri hastaları için üretilmiş özel fenilalaninsiz veya düşük fenilalaninli

ürünlerle yapılan besinler (ekmek, kek, kurabiye, yoğurt, peynir...) tüketilebilmektedir. Bu ürünler diyetisyeninizin kontrolünde belirlenen miktarlarda tüketilebilir.

Tıbbi beslenme tedavisine uyulmadığı zaman meydana gelecek sorunlar nelerdir ?

Fenilketonüri hastaları diyetlerine uymadıklarında kan fenilalanin değerleri yükselmektedir. Böyle bir durumda fenilalanin beyinde, dokularda ve vücut sıvılarında artmaktadır. Fenilalanin vücut için gerekli ve alınması zorunlu bir maddedir ama fazlası vücuda zarar verir. Özellikle beyinde miktarı artarsa beyin gelişimini olumsuz etkileyerek **zihinsel geriliğe** neden olabilir. Beyinde gerçekleşecek bu olumsuzlukların geri dönüşü veya tedavisi olmadığından dikkatli olunmalı ve bebeğin kan değerleri sürekli takip edilmelidir. Aynı zamanda beyinde gelişim sorunlarına bağlı olarak sinirsel hastalıklar, iskelet ve kas sistemi hastalıkları, büyüme ve gelişme geriliği, dolaşım sistemi hastalıkları gibi birçok duruma neden olabilir.

Bu hastalarda fenilalanini kullanılmadığı için deri ve gözde renk pigmentleri oluşamaz. Bu hastalarda çok açık tenli saç ve deri rengi ile açık mavi göz rengi görülebilmektedir. Aynı zamanda idrarda fenilalaninin farklı türleri birikerek küf kokusuna neden olmaktadır.

Fenilketonüri hastalarında kan değerlerinin yükselmesine bağlı olarak oluşacak sorunları en aza indirmek için diyetle uyum zorunludur. Diyetle uyulmadığı takdirde özellikle zihinsel gerilik görülebilmektedir.

Fenilalaninsiz tıbbi formula nedir? Neden önemlidir?

Fenilketonüri hastaları fenilalanin içerdiğinden dolayı protein oranı yüksek besinleri yiyemezler. Protein büyüme, gelişme ve yaşamın devamı için zorunlu bir besin ögesidir. Bu nedenle hastalar protein almak zorundadırlar. Fenilketonüri hastaları doğal protein (besinlerden gelen protein) yanında fenilalaninsiz tıbbi formula olarak protein ihtiyaçlarını karşılarlar. Protein ihtiyaçlarının büyük bölümü fenilalaninsiz tıbbi formuladan geldiğinden dolayı her hastanın günlük yaşamında yaşına uygun olarak bu

ürünleri kullanması zorunludur.

Fenilalaninsiz tıbbi formullar kullanılmadığı takdirde bebeğin büyüme ve gelişmesi için gerekli protein sağlanamayacağından dolayı büyüme ve gelişimde gerilikler gözlenebilir. Aynı zamanda kan fenilalanin değerlerinin yükselmesine bağlı olarak sorunlar ortaya çıkabilir.

Fenilalaninsiz tıbbi formullar bebeğin büyüme ve gelişmesi için gerekli olan proteinin büyük bir kısmını karşılamakta olup fenilketonüri hastalarının kullanması zorunludur.

Fenilalaninsiz tıbbi formullar nasıl kullanılmalıdır?

Fenilalaninsiz tıbbi formullar takip edildiğiniz merkezdeki diyetisyen/doktor tarafından önerilen miktarda kullanılması gerekmektedir. Önerilen miktarın altında kullanıldığı durumlarda protein eksikliğine bağlı olarak büyüme ve gelişme sorunları ve kan değerlerinde artışlar görülebilir.

Fenilalaninsiz tıbbi formullar ilk bir yaşta 6-8 öğünde 1-2 yaş arasında ise günde en az 3 öğüne bölünmüş şekilde **yemeklerle birlikte** alınmalıdır. Toz formunda olanlar tüketmeniz gereken ölçek miktarında su ile karıştırılarak veya meyve püresi, sebze püresi gibi öğünde tüketileceği besinlerin içine katılarak tüketilebilir. Sıvı formda olanlar ise tüketmeniz gereken miktarda öğünde direk içilebildiği gibi yine besinlerin içine katılabilir.

Özellikle toz formundaki tıbbi formullar hazırlanırken hazırlanan kaplarda formulanın kalmamasına özen gösterilmelidir. Kapların diplerinde tortular kalırsa bebek yeterli miktarda formuladan faydalanamamış olur. Bu nedenle kaplar iyice sıyrılmalıdır.

Bu ürünlerin ısı işlem görmemesi gerekmektedir bu nedenle pişirilecek yemeklerin içine katılmamalıdır. Toz ürünler su ile hazırlandıktan sonra bekletilmemelidir. Eğer bekletilmesi gerekiyorsa bu dolabında bekletilmelidir. Bebek tüketileceği zaman dışarı çıkarılıp oda sıcaklığına gelince verilmelidir. Her öğünde tüketilmesi gereken miktarda hazırlanmalı fazla hazırlanıp bekletilmemelidir.

Fenilalanin kısıtlı tıbbi ürünler nelerdir?

Fenilketonüri hastalarında özellikle yaşın ilerlemesiyle birlikte ürün çeşitliliğini arttırmak ve diyetle farklı menüler sağlanabilmesi adına fenilalanin içermeyen yada fenilalanin oranı çok düşük özel ürünler geliştirilmektedir. Bu ürünler etiket bilgilerine bakılarak dikkatle tüketilmelidir. Bazı ürünlerin tüketilebileceği yaş aralıkları belirtilmektedir. Ürünlerin geneli bir yaşından sonra tüketilebilse de bazı ürünler ilerleyen yaşlarda tüketim için uygundur.

Ülkemizde bu alanda çalışan birkaç marka bulunmaktadır. Ülkemizde yaygın olarak kullanılan bazı ürünler aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Glutensiz Ekmeklik Un	Kolay Ekmek Karışımı	Limonlu Kek	Düşük Proteinli Yumurta	Baget Ekmek
Proteini Azaltılmış Un	Çips Kraker	Dalia Süt	Ikamesi	Yuvarlak Beyaz Ekmek
Burgu Makarna	Un Kurabiyesi	Karamelli Bisküvi	Düşük Proteinli Tavuk Ikamesi	Pirinç Ikamesi
Sebzeli Burgu Makarna	Sebze Bulyonlu Çorba	Sable Bisküvi	Düşük Proteinli Et Ikamesi	Düdük Makarna
Probiyotik Lif Katkılı Şerit Makarna	Tavuk Aromalı Çabuk Çorba	İrmik (ikame) Peynir	Düşük Proteinli Omlet Karışımı	Burgu Makarna
Mantı Makarna	Tavuk Aromalı Çorba	(ikame) Yumurta	Düşük Proteinli Sebzeli Omlet Karışımı	Spagetti
Meyveki Kek	Çabuk Çorba	Taranis Çikolata		Tel Şehriye
Üzümlü Kek	Et Aromalı Çorba	Parçacıklı Kurabiye		Ekmeklik Un
Çikolata	Çorba	Findik Ezmesi		Un Karışımı
Parçacıklı Kek	Hazır Lahmacun Karışımı	(ikame) Süt Tozu		Yumurta Ikamesi
Üzümlü Kurabiye	Omletlik	(ikame) Et		Pandispanya
Çeşnili Gevrek	Karışım	(ikame) Balık		Tarçınlı Bisküvi
		Choquito Çikolata		Tuzlu Çubuk Kraker
				Şehriye Çorbası

Tuzlu Çubuk	Etsiz Köfte			Sade Çikolata
Pizza Kraker	Tavuk Aromalı			Portakallı
Çikolata	Etsiz Köfte			Çikolata
Parçacıklı	Hazır Sebzeli			
Kurabiye	Omletlik			
Sürülebilir	Karışım			
Çikolata				
Kakaolu				
Kurabiye				

Fenilketonüri hastalarında tamamlayıcı beslenmeye geçiş süreci nasıl olmalıdır?

Bebeklerde ilk 6 ay anne sütü yeterliyken **6. aydan sonra** tüm ihtiyaçlarını karşılayamaz. Bu nedenle tamamlayıcı besinlere başlanır. Bu dönemde bebeğinizin destekli bir şekilde oturabilmesi ve ağzına besin alınca yutabilmesi gerekmektedir. Büyüme ve gelişmesi normal giden bebekler 180 gün dolduktan sonra tamamlayıcı beslenme için hazırdırlar.

Tamamlayıcı beslenmeye anne sütünü aldıktan sonra az miktarda püre kıvamındaki besinlerle başlanılmalıdır. Bebeğe ilk verilecek olan besinler sebze püreleri olmalıdır. Daha sonradan pirinç ve patates ile meyve püreleri eklenmelidir. Fenilketonüri bebekler için et, süt, yumurta, kurubaklagil, kuruyemiş, tahıl ve yağlı tohumlar ile bunları içeren besinler yasaktır.

Günde 2 öğün (öğle ve akşam) anne sütünden sonra püre kıvamındaki 2 tatlı kaşığı sebze püresi ile başlanarak zamanla kaşık miktarı arattırılmalıdır.

Örneğin;

1. Gün; 2 tatlı kaşığı havuç püresi
2. Gün; 4 tatlı kaşığı havuç püresi

3. Gün; 6 tatlı kaşığı havuç püresi

Bebek ilk defa anne sütü dışında bir besinle tanıştığı için besini reddedebilir. Bu dönemde sabırlı olunarak besinler zorlanmadan denenmelidir. Her besin denendikten sonra 3 gün boyunca izlenmeli bebekte ishal, kabız, döküntü veya kusma gibi durumlar yaratmıyorsa öğünlerine dahil edilmelidir. Üç gün sonrasında yeni bir besine başlanmalı ve besin çeşitliliği zamanla arttırılmalıdır. Her 3 günde bir yeni bir besin bebeğin beslenmesine eklenmelidir.

4. Gün; 6 tatlı kaşığı havuç püresi + 2 tatlı kaşığı bal kabağı püresi

5. Gün; 6 tatlı kaşığı havuç püresi + 4 tatlı kaşığı bal kabağı püresi

Pürenin hazırlanması: Hazırlanacak besin bir kaptan az su ile haşlanır, cam rende kullanılarak tam püre kıvamına (kaşıktan akmayacak kıvamda) getirilir. Pürelere zeytinyağı katılabilir, tuz, baharat veya şeker katılmamalıdır. Öğünlerde vitamin ve minerallerin sağlanması için çeşitliliğe önem verilmelidir.

İlk aydan sonra kahvaltılık öğünü eklenmelidir. Ayrıca bu dönemde düşük proteinli ekmek ve düşük proteinli özel yoğurtlar öğünlere eklenebilmektedir. Kıvam olarak tam püre kıvamından çatalla ezilerek oluşturulan pütürlü kıvama geçilmesi gerekmektedir. Bebeğin dilini kullanması ve çiğneme yeteneğini geliştirmesi için pütürlü kıvama geçişin gecikmemesi gerekmektedir. Öğle ve akşam öğünlerine düşük proteinli özel makarnalar eklenebilmektedir.

Sekizinci ayla birlikte bebeklerin dişleri de çıkmaya başlayacaktır. Bu dönemde bebekler dişleri nedeniyle rahatsız olabilmektedir. Bebekler için bu dönemde parmak besin dediğimiz haşlanmış sebze ve meyveler ile düşük proteinli ekmek içleri verilebilmektedir. Bu zamanlarda bebeğin boğazına kaçma riski nedeniyle gözlem altında olması gerekmektedir.

Dokuzuncu ayla birlikte 3 ana öğünün yanına 1 ara öğün eklenebilmektedir. Böylece alınan enerji miktarı da arttırılacaktır. Bu dönemde küçük parçalı şekilde besinleri tüketebilmektedir.

Bebeğiniz bir yaşına girdiğine ev yemeklerini (yasaklı besin bulunmayan) yiyebilmektedir. Aynı zamanda diyetine pekmez ve bal gibi ürünlerde yavaşça eklenebilmektedir.

Bebeklerde tamamlayıcı beslenme sırasında istedikleri zaman anne sütü verilmelidir. Dokuzuncu aydan sonra 3 ana ve 1 ara öğünle beslenen bebekte yavaş yavaş anne sütü tüketimi azalacaktır. Bir öğünde yarım kase kadar tamamlayıcı besin tüketildiğinde o öğünde anne sütü kesilebilmektedir. En az 2 yaşına kadar anne sütüne devam edilmelidir.

Beslenme davranışının oluşumu; Bu dönemde bebekler hayatları boyunca etkilenecekleri beslenme davranışları kazanmaktadırlar. Bu nedenle tamamlayıcı beslenme döneminin doğru bir şekilde gerçekleşmesi gerekmektedir. Bu dönemde ebeveynlerin sabırlı olması ve bebeğin davranışlarına saygılı olması gerekmektedir. Bu dönemde bebekler besinleri yemeleri için zorlanmamalıdır. Yemedikleri besini 3 gün sonra tekrar denemeli yine yenmediği takdirde bu süreç 10-12 defa tekrarlanmalıdır. Bebeklerin lezzet algılarının oluşabilmeleri için besin çeşitliliğine önem verilmeli, döneminde yetişen taze besinler bebeğe tattırılmalıdır. Hazırlanan öğünlerin içine besinin lezzetini değiştirecek şeker, tuz, baharat gibi ürünler katılmamalı besinler kendi lezzeti ile tanıtılmalıdır. Yemek yenirken aile ile birlikte olmalı ve dikkat dağıtacak televizyon veya telefon gibi aletler olmamalıdır.

Hijyen; Bebekler için sağlığın korunmasında en önemli konulardan biri hijyendir. Bu nedenle kullanılan tüm besinlerin iyice yıkanması gerekmektedir. Sebze ve meyvelerin taze olması ve çürüklerinin bulunmaması gerekmektedir. Kullanılacak hazır paketli beslenme ürünlerinde son kullanma tarihleri kesinlikle kontrol edilmelidir.

Ay	Besinler	Kıvam
6-8 Ay	Sebze püresi, meyve püresi, meyve suyu, sebze suyu, pirinç, patates, zeytinyağı, düşük proteinli yoğurt , ekmek ve makarna	Tam püre kıvamla başlayıp pütürlü kıvama geçiş ardından parçacıklı kıvam
9-12 Ay	Sebze püresi, meyve püresi, meyve suyu, sebze suyu, pirinç, patates, zeytinyağı, düşük proteinli yoğurt, ekmek ve makarna	Küçük parçacıklı kıvam ve parmak besinler
1-2 Yaş	Sebze püresi, meyve püresi, meyve suyu, sebze suyu, pirinç, patates, zeytinyağı, pekmez, bal, düşük proteinli özel ürünler	Ev yemekleri

Fenilalanin değişimleri nedir? Nasıl kullanılır?

Fenilalanin değişimleri fenilketonüri hastalarında fenilalanin alımını kontrol etmek için kullanılan pratik bir sistemdir. Bu sistemde meyve, sebze, unlu, yağ ve şeker değişimleri kullanılmaktadır. Fenilketonüri hastalarının tüketebileceği besinlerden belirli bir fenilalanin miktarına göre yenilebilecek miktarları belirlenmektedir. Ülkemizde 15, 30, 50 mg fenilalanin içeren değişim sistemleri uygulanabilmektedir.

Günlük toplam tüketilmesi gereken fenilalanin miktarına göre toplam tüketilecek değişim miktarı belirlenmektedir. Kontrolde olduğunuz merkezde diyetisyen/doktor günlük tüketmeniz gereken değişim miktarlarını ve öğünlere dağılımlarını belirlemektedir. Tüketmeniz gereken değişimleri listelere bakarak tüketeyeceğiniz besinin miktarına göre ayarlayabilirsiniz.

Aşağıda belirli değişim gruplarının 30 mg fenilalanin içeren 1 değişim miktarları belirten bir örnektir. Tedavi edildiğiniz merkeze göre değişim çizelgeleri değişebilmektedir. Bu nedenle merkezinizin size verdiği değişim listelerine uymanız gerekmektedir.

Aşağıda örnek bir değişim listesi verilmiştir.

30 mg fenilalanin, 0.8 g protein içeren "sebze değişimi"

Salatalık	215 g	Marul	50 g
Domates	150 g	Mantar (konserve)	50 g
Bal kabağı	120 g	Taze fasulye	45 g
Soğan (taze, kuru)	100 g	Karnabahar	45 g
Havuç	90 g	Kereviz (yumrusu)	45 g
Patlıcan	80 g	Kabak	45 g
Pancar	80 g	Kuşkonmaz	45 g
Şalgam (siyah havuç)	75 g	Pazı	45 g
Biber (sivri, dolma)	75 g	Pırasa	35 g

Turp (kırmızı)	70 g	Mantar (taze)	35 g
Lahana (kırmızı)	65 g	Brokoli	35 g
Turp (beyaz)	60 g	Bamya	35 g
Lahana (beyaz)	60 g	Semizotu	30 g
Kıvırcık salata	60 g	Domates salçası	30 g
Turp (siyah)	20 g	Ebegümece	30 g
Tere	15 g	Enginar	25 g
Maydanoz	15 g	Ispanak	25 g
Mısır (taze)	15 g	Lahana (brüksel)	20 g
Bezelye	15 g	Lahana (yeşil)	20 g
Sarımsak	10 g		

30 mg fenilalanin, 0.8 g protein içeren ‘meyve değişimi’			
Karpuz	320 g	Greyfurt	115 g
Elma	280 g	Çilek	110 g
Ayva	250 g	Kivi	100 g
Üzüm (siyah)	240 g	Nar	100 g
Üzüm (Yeşil)	230 g	Mandalina	95 g
Armut	215 g	Limon	95 g
Mango	175 g	İncir	95 g
Ananas	170 g	Vişne	95 g
Haki (Trabzon hurması)	165 g	Kiraz	90 g
Kavun	135 g	Portakal	80 g

Şeftali	130 g	Ahududu	70 g
Kayısı	125 g	Muz	60 g
Erik (kırmızı)	125 g	Böğürtlen	60 g
Erik (sarı)	120 g		

30 mg fenilalanin, 1 g protein içeren ‘kuru meyve değişimi’			
Kuş üzümü	85 g	Erik	35 g
Elma	70 g	Kayısı	35 g
Kuru üzüm	60 g	İncir	30 g
Hurma	55 g	Şeftali	25 g

30 mg fenilalanin, 0.9 g protein içeren ‘taze sıkılmış meyve suyu değişimi’			
Elma suyu	serbest	Havuç suyu	120 cc
Üzüm suyu	350 cc	Portakal suyu	105 cc
Domates suyu	170 cc	Limon suyu	80 cc
Greyfurt suyu	145 cc		

30 mg fenilalanin, 0.6 g protein içeren ‘unlu değişimi’			
Patates	35 g	Pirinç	10 g

30 mg fenilalanin, 0.6 g protein içeren ‘yağ değişimi’			
Zeytinyağı	serbest	Zeytin (çekirdekli)	120 g
Tereyağ	90 g	Zeytin (çekirdeksiz)	90 g

30 mg fenilalanin, 0.6 g protein içeren ‘şeker değişimi’			
Pekmez	225 g	Reçel, marmelat	210 g
Bal	225 g		

Fenilketonüri hastalarında serbest kullanılan ürünler nelerdir?

Fenilketonüri hastaları 100 g üzerinden etiket okuma ve hesap yapabilmeyi iyi bilmelidirler.

100 g ürün 0,5 g veya altında protein içeriyorsa bu ürünler serbest kullanılabilir. Bu ürünler genellikle jelatinli tatlılar, jelatin ürünleri, bitkisel yağlar, sofr şeker, hindistan cevizi ürünleri gibi ürünlerdir.

Sebze ve meyvelerde ise **100 g’da 75 mg veya daha az fenilalanin** içerenler serbesttir değilse değişim olarak kullanılmaktadır.

Özel tıbbi ürünlerde etiketinde **100 g’da 25 mg veya daha az fenilalanin** içeriyor ise serbesttir değilse değişim olarak kullanılmaktadır.

Ürünlerle ilgili bilgileri sürekli takipte olduğunuz metabolizma merkezinde metabolizma diyetisyeninden öğrenebilirsiniz. Bu süreçte bilmediğiniz ürünleri kullanmamalı diyetisyeninizden onay aldıktan sonra kullanmalısınız.

Ambalajlı ürünlerin kullanımında dikkat edilmesi gerekenler nelerdir?

Fenilketonüri hastalarına bakmakla yükümlü olan kişilerin ambalajlı her gıdanın etiketini okuması gerekmektedir. Ambalajlı ürünlerde yasaklı besinler varsa veya ambalajda etiket bilgileri yoksa o ürün kesinlikle kullanılmamalıdır. Fenilketonüri hastaları için üretilmiş ürünlerde ‘fenilalaninsiz’ – ‘fenilketonüri hastaları için üretilmiştir’ ibareleri bulunmalıdır.

Yapılan en büyük hatalardan biri düşük proteinli her ürünün fenilketonüri hastalarında kullanılabileceğinin sanılmasıdır. Fenilketonüri hastaları fenilalanin içermeyen veya çok

az içeren ürünleri kullanmaktadırlar. Düşük proteinli ürünler fenilalanin içerebilir. Örnek verecek olursak çölyak hastaları için üretilen düşük proteinli ürünler fenilalanin içermektedir.

Aspartam nedir? Fenilketenüri diyetinde neden yasaktır?

Aspartam özellikle paketli gıdalarda sıklıkla kullanılan bir tatlandırıcıdır. İnsan vücuduna alındıktan sonra bir kısmı fenilalanine dönüşür. Bu nedenle fenilalanin kısıtlı diyetlerde kullanılmamalıdır. Alacağınız ambalajlı ürünlerde besin etiketine baktığınızda aspartam görüyorsanız ürünü kullanmamanız gerekmektedir.

Aspartam aynı zamanda ilaçlarda da bulunmaktadır. Bu nedenle bebeğiniz farklı yerlerde muayene olacak ise hastalığı kesinlikle söylenmelidir. Aspartam içeren ilaçlar yerine aynı ilacın farklı formları kullanılmalıdır.

BEBEK VE KÜÇÜK ÇOCUK DÖNEMİNDEKİ FENİLKETONÜRİ HASTALARININ ANNE VE BABALARINA YÖNELİK KILAVUZ

4. BÖLÜM; SOSYAL ÇEVRE VE KARŞILAŞILAN SORUNLAR

Bakıcının eğitimi ne demektir?

Fenilketonüri hastalığının yönetiminde bebeğe bakan kişi büyük önem taşımaktadır. Özellikle günlük yaşantıda bebeğin bakımını üstlenen kişinin fenilketonüri hastalığı ile ilgili iyi bir eğitim alması gerekmektedir. Bu eğitim bebeğin takip edildiği metabolizma merkezinde sağlık profesyonelleri tarafından verilmektedir. Bebeğin bakımından sorunlu olan kişi aynı zamanda bebeğin çevresinde bulunan kişileri de eğitmelidir.

Fenilketonüri hastalığı ile ilgili doğru bilgileri nereden almalıyız?

Fenilketonüri hastalığı doğru tedavi edildiği sürece hastanın yaşamını iyi bir şekilde sürdürebildiği, yanlış uygulamalarda veya tedaviye uymama durumunda geri dönüşü olmayan sağlık sorunlarına neden olan bir hastalıktır. Bu nedenle hastalığın tedavi sürecinde yanlış uygulamalardan kaçınılmak zorundadır.

Günümüzde internet çağı ile birlikte internet ağları ve sosyal medya platformlarından çok fazla miktarda haber yayılmaktadır. Doğru kaynaklardan alınmayan bilgilerle yapacaklarınız bebeğinize büyük zararlar verebilir. Bu nedenle fenilketonüri hastaları **düzenli olarak takip edildikleri Çocuk Metabolizma Polikliniklerinde alanında uzman metabolizma hekimi ve diyetisyenlerinin önerileri** doğrultusunda tedavi edilmelidir. Kaynağı bilinmeyen veya doğruluğu şüpheli hiçbir yaklaşımı sağlık profesyonellerine danışmadan uygulamamalıyınız.

Günlük yaşantınızda karşılaştığınız sorunları veya merak ettiğiniz konuları not alarak düzenli kontroller sırasında sağlık profesyonellerinden aldığımız bilgileri yazabilirsiniz. Sağlık merkezleri tarafından verilen eğitimlere katılmaya özen göstermelisiniz.

‘Sağlık profesyonellerine danışarak yapacağınız uygulamalar bebeğinizin başarıyla tedavisini sağlamaktadır, kaynağı belli olmayan yanlış uygulamalar ise geri dönüşü

olmayan durumlara neden olabilir''

Anne ve babaların hastalıkla ilgili karşılaştıkları sorunlar ve çözüm önerileri nelerdir?

Anne ve babaların hastalıkla ilgili yapmaları gereken ilk şey hastalığın kabul edilmesidir. Fenilketonüri hastalığı tedavisi olan ve tedavi doğru yapıldığında hastanın günlük yaşamını eksiksiz sağlayabildiği bir hastalıktır. Bu nedenle aileler düzenli bir şekilde tedaviye uyar ve takiplerini yaparlarsa bebeklerinde olabilecek sorunları en aza indirirler. En yaygın sorunlar ve yaklaşımlar aşağıda belirtilmektedir.

Diyet uygulamaları ve bilgisizlik;

Ailelerde strese neden olan en büyük etmenler diyet uygulamaları ve hastalık konusunda bilgisizliktir. Düzenli takiplerde sağlık profesyonelleri ile kuracağınız iletişim ve alacağınız eğitimlerle bu sorunlarınızı çözebilir ve bebeğinizin sorunsuz bir dönem geçirmesini sağlayabilirsiniz. Tedaviye ilk başlanılan dönemde uygulamalarda sıkıntılar yaşasanız da ilerleyen süreçte uygulamaların pratikleşeceğini unutmayınız. Zamanla tedavinin her basamağında yapacağınız uygulamalar sizlere deneyim kazandıracaktır. İlerleyen dönemlerde bebeğe farklı besinler vermeye başladığımızda değişim kontrolünü sağlamak için evinizde ölçü kapları ve mutfak tartısı bulundurunuz.

Diyet ürünlerinin maliyeti;

Fenilketonüri hastalarının tedavisinde kullanılan tıbbi ürünler ve tıbbi formülalar aileleri ekonomik olarak zorlayabilmektedir. İlk iki yaşta kullanılan tıbbi formülalar sigorta kapsamında bulunmaktadır. Tanı almış bebekler için metabolizma uzmanları tarafından çıkarılan raporlarla fenilalaninsiz tıbbi formülaları eczanelerden temin edebilirsiniz.

Fenilketonüri hastaları için özel üretilen tıbbi ürünler normal besinlere göre daha pahalıdır. Tedavi edilen bir bebek için diyetinde kullandığımız anne sütü, meyve, sebze, pirinç, bitkisel yağlar ve fenilalaninsiz tıbbi formülalar bebeğin büyüme ve gelişmesi için yeterlidir. Bu nedenle ekonomik yükü ağır gelen bireylerin özel besinleri (yumurta ikamesi, et ikamesi...) almaları zorunlu değildir. İlerleyen yaşlarda çeşitliliğin artması için alınabilmektedir.

Ekmek ve unlu mamül yapımı için bazı belediyeler tarafından fenilalaninsiz un ve ekmekler üretilmekte ve diğer illere de gönderilebilmektedir.

Sağlık merkezleri veya sağlık çalışanlarına ulaşamama:

Fenilketonüri hastalarının uzman kadro bulunduran metabolizma merkezlerinde takip edilmeleri gerekmektedir. Bu nedenle size en yakın bulunan metabolizma merkezine gitmeniz gerekmektedir.

Sosyal Çevre ve Etkileşim:

Fenilketonüri hastaları kendileri gibi bu hastalık ile mücadele eden insanlarla bir araya gelip çeşitli organizasyonlar planlamaktadır. Bu kapsamda ülkemizde PKU Aile Derneği (<http://www.pkuaile.com/>) etkinlikler düzenlemektedir.

Hastalığa bağlı gelişen olumsuz durumlar:

Fenilketonüri hastalarının tedaviye uymadıkları veya geç tanı ile tedaviye geç başlamaları durumunda bazı sağlık sorunları ortaya çıkabilmektedir. Bu sorunlar zihinsel gerilik, büyüme ve gelişmede gecikme, sinir sistemi sorunları, iskelet kas sistemi sorunları, deri lezyonları psikososyal sorunlar olarak sıralanabilir. Özellikle ailenin yaşam kalitesini etkileyen en önemli sorun zihinsel geriliğinin oluşmasıdır. Bu sorunların oluştuğu ve hem hastanın hem de ailesinin yaşam kalitesinin düştüğü durumlarda profesyonel destek almak gerekebilir. Bu nedenle bu konuda sağlık merkezlerinde psikolog, sosyal hizmet uzmanı, pedagoğ gibi uzmanlardan yardım alabilirsiniz.

Ebeveynlerin çevre ile ilişkisi nasıl olmalıdır?

Fenilketonüri hastalığı ülkemizde yaklaşık olarak 4000 de 1 görülen nadir bir hastalıktır. Bu nedenle insanlar tarafından bilinmemektedir. Çevrenizde bulunan kişilere ve bebeğinizin etkileşim kuracağı kişilere hastalığı detaylı bir şekilde anlatmanız gerekmektedir. Bebek ile etkileşimde bulunacak herkesin bebeğin yasaklı ürünlerini bilmesi ve bebeğe bu ürünleri kesinlikle vermemesi gerekmektedir.

ETİK KURUL KARARI

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



Sayı : 912
Konu: Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL hk.


Tarih : 05.08.2019

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

İlgi: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 19/06/2019 gün ve 119736 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Mücahit MUSLU' nun yürüteceği 2019/819 dosya numaralı "Bebek ve Küçük Çocuk Dönemindeki Fenilketonüri Hastalarında; Anne-Babalara Yönelik Kılavuz Geliştirme" başlıklı çalışma kurulumuzun 28/06/2019 tarih ve 12 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

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

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Bebek ve Küçük Çocuk Dönemindeki Fenilketonüri Hastalarında; Anne-Babalara Yönelik Kılavuz Geliştirme"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Metabolizma Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	---			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz :				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLARARASI	
	■	□	■	□	

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Bebek ve Küçük Çocuk Dönemindeki Fenilketonüri Hastalarında; Anne-Babalara Yönelik Kılavuz Geliştirme"
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	19.06.2019		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	Belge Adı			Açıklama		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	HASTA KARTI/GÖNÜLLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>		Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 12	Tarih: 28/06/2019				
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalında görevli Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL' un sorumluluğunda ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Mücahit MUSLU' nun yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

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

* :Araştırma ile ilişki
** :Toplantıda Bulunma

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

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

BEBEK VE KÜÇÜK ÇOCUK DÖNEMİNDEKİ FENİLKETONÜRİ HASTALARINDA; ANNE-BABALARA YÖNELİK KILAVUZ GELİŞTİRME

ORIJINALLIK RAPORU

%2	%1	%1	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
2	Submitted to Istanbul Bilgi University Öğrenci Ödevi	<% 1
3	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
4	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
5	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
6	www.science.gov İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
8	arsiv.adanasm.gov.tr	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Mücahit	Soyadı	Muslu
Doğ.Yeri	Gebze	Doğ.Tar.	07.12.1992
Email	dytmuslu@gmail.com	Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Marmara Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2017
Lise	Kartal Yüksel İlhan Alanyalı Anadolu Öğretmen Lisesi	2010

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
.	Araştırma Görevlisi	İstanbul Arel Üniversitesi	2018 (halen)

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Orta	Orta	Orta	62,25	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	89,8	87,4	82,9

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Muslu, M., & Gökçay, G. F. Teknoloji Bağımlısı Çocuklarda Obeziteye Neden Olan Risk Faktörleri. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(2), 72-79.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Beslenme Antropolojisi, Para Koleksiyonerliği, İzcilik, Gezi Rehberliği