

TÜRKAN SULTANLI

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2021



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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE BESLENME
TEDAVİSİ ALAN FENİLKETONÜRİ HASTALARININ
İZLEM GÜÇLÜKLERİ**

TÜRKAN SULTANLI

**DANIŞMAN
DOÇ.DR. ASUMAN GEDİKBAŞI**

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

İSTANBUL-2021

ITHAF

Aileme...



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince, tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşarak gelişimime büyük katkı sağlayan Prof. Dr. Gülden Gökçay’a,

Çalışmamın her aşamasında sabır ve ilgi ile yol gösteren, desteğini her zaman hissettiğim Doç. Dr. Asuman Gedikbaşı’na,

Tüm İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı ekibine,

Bu süreçte yanımda olan tüm arkadaşlarıma,

Desteğini her zaman hiss ettiğim, hayatımın her aşamasında yanımda olan canım aileme...

Sonuz teşekkürlerimi sunarım

İÇİNDEKİLER

BEYAN	İİ
İTHAF	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar LİSTESİ	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	İX
KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	Xİ
ABSTRACT.....	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Fenilketonüri	2
2.1.1. Tarihçe.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji	7
2.1.3. Biyokimyasal bozukluk.....	7
2.1.4. Sınıflandırma	9
2.1.5. Klinik bulgular	10
2.1.6. Tanı	13
2.1.7. Tedavi.....	14
2.1.8. İzlem.....	17
2.1.9. COVID-19 Pandemisinin Fenilketonüri Takip Sürecine Etkileri.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Araştırmanın yeri, zamanı ve örneklem seçimi.....	21
3.2. Araştırmanın amaç ve genel planı	21
3.3. Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi.	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	41
KAYNAKLAR	51
FORMLAR	65
ETİK KURUL KARARI	69

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	72
ÖZGEÇMİŞ	73



TABLolar LISTESi

Tablo 2.1: Hiperfenilalanineminin sınıflandırılması

Tablo 2.2: Dünyada fenilketonüri izlem sıklığı

Tablo 4.1 : Ölçeklerin güvenirlikleri için Alfa Cronbach değerleri

Tablo 4.2: Hasta ailelerinin demografik özellikleri ve takip, tedavi süreciyle ilgili bilgiler

Tablo 4.3: Hastaların yaş dağılımı

Tablo 4.4: Hastaların cinsiyet, hastalık grubu ve izlem durumları

Tablo 4.5: Aylara göre Phe test sayıları

Tablo 4.6: Pandemi öncesi ve pandemi dönemi aylarda test sayıları arasındaki farklar

Tablo 4.7: Üç aylık takip başarısı

Tablo 4.8: Pandemi öncesi ve pandemi aylarında Phe, Tyr analizi sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 4.9: Pandemi öncesi ve pandemi aylarında Phe ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 4.10: Üç aylık tedavi başarısı

Tablo 4.11: Yaşa göre travma sonrası büyüme envanteri ve bakım verme yükü ölçeği sonuçları

Tablo 4.12: Eğitim seviyesine göre travma sonrası büyüme envanteri ve bakım verme yükü ölçeği sonuçları

Tablo 4.13: Mesleğe göre travma sonrası büyüme envanteri ve bakım verme yükü ölçeği sonuçları

Tablo 4.14: Cinsiyete göre travma sonrası büyüme envanteri ve bakım verme yükü ölçeği sonuçları

Tablo 4.15: Bakım vereninin anne veya baba olmasına göre travma sonrası büyüme envanteri ve bakım verme yükü ölçeği sonuçları

Tablo 4.16: Bakım vereninin çalışma durumuna göre travma sonrası büyüme envanteri ve bakım verme yükü ölçeği sonuçları



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Phe'nin Tyr'ye dönüştürülmesi

Şekil 2.2: PKU'nun patofizyolojisi.

Şekil 3.1: Travma sonrası büyüme envanteri. Ankette kullanılan sorular ve değerlendirilmesi.



KISALTMALAR LISTESİ

PKU	: Fenilketonüri
Phe	: Fenilalanin
Tyr	: Tirozin
PAH	: Fenilalanin Hidroksilaz
GTP	: Guanozin Trifosfat
GTPCH	: Guanozin Trifosfat Siklohidrolaz
PCD	: Pterin Karbinolamin Dehidrataz
PTPS	: Pirüvoil Tetrahidrobiopterin Sentaz
DHPR	: Dihidropteridin Redüktaz
HPA	: Hiperfenilalaninemi
BH4	: Tetrahidrobiyopterin
KMH	: Kalıtsal Metabolik Hastalıklar
AKS	: Akut Koroner Sendrom
IQ	: Intelligence Quotient
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ÖZET

Sultanlı T. COVID-19 Pandemi Döneminde Beslenme Tedavisi Alan Fenilketonüri Hastalarının İzlem Güçlükleri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2021.

Anahtar Kelimeler: Fenilketonüri, COVID-19, İzlem, Psikolojik Durum

Giriş ve amaç: COVID-19pandemisi döneminde fenilketonüri hastalarının poliklinik takipleri kısıtlanmıştır ve aileler beslenme tedavisi izlemleri konusunda endişe yaşamıştır. Bu çalışmada, COVID-19pandemisi döneminde fenilketonürlü çocukların takip ve tedavi başarılarının değerlendirilmesi ve pandeminin aileler üzerindeki etkisinin, seçilen ölçekler aracılığı ile incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Toplam 122 hastanın dosyalarından (0-6 yaş), pandemi öncesi üç ay (Aralık-Ocak-Şubat) ve pandemi sürecindeki 3 ay (Nisan-Mayıs-Haziran) olmak üzere, takip sıklıkları ve kan fenilalanin değerleri kaydedilerek karşılaştırıldı. Aynı zamanda, ailelere (n=111) çevrim içi form ve telefonla iletişim yoluyla “Bakım Verme Yüğü Ölçeği” ve ‘Travma Sonrası Büyüme Envanteri’ uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen olguların (n=122) yaş ortalaması 48,23±18,85 ay ve cinsiyet dağılımı %48,76 kız (n=60) ve %51,24 erkektir (n=62). Pandemi öncesi üç ay ve pandemi sırasındaki üç aydaki takip sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Pandemi öncesi Aralık, Ocak, Şubat aylarındaki test sayısı ortalamaları, pandemi ayları olan Nisan, Mayıs ve Haziran ayları test sayısı ortalamalarından yüksektir (p=0,0001). Buna göre 0-3 yaş arası grupta, takip başarısı pandemi öncesi dönemde %80,6 iken pandemi aylarında %52,1’e, 3-6 yaş grubunda ise %90,7’den %45,1’e düşmüştür (p=0,001). Hastaların, pandemi öncesi 3 ay ve pandemi dönemi 3 ayda ölçülen fenilalanin düzeyi ortalamaları hedef tedavi değerleri arasında olup, tedavi başarısının pandemi döneminde yüksek olduğu gözlenmiştir (sırasıyla %64 ve %72, p=0,031). Ailelere uygulanan “Bakım Verme Yüğü” ölçeği total puanı tüm değişkenlere göre 20-41 arasında ve orta derece yüğü işaret ederken, travma sonrası büyüme envanteri puanlarında belirlenen değişkenlere göre anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Sonuçlar: Pandemi döneminde hastaların kan fenilalanin izlem sıklıklarında anlamlı bir düşüş olmasına rağmen tedavi başarısındaki artış, yapılan takip testi sayısının az olmasıyla ilişkili olabileceği gibi, ailelere pandemi sürecinde verilen eğitimler ve beslenme tedavisi için telefonla iletişim yoluyla tıbbi destek sağlanmasının da etkisi olabilir. Uzaktan sağlanan tıbbi destek, pandeminin aileler üzerindeki yükünü de hafifletmiştir.

ABSTRACT

Sultanlı T. Follow-up Difficulties of Phenylketonury patients receiving nutritional therapy during COVID-19pandemic. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Children Health and Diseases. Master of Science Degree Thesis. İstanbul, 2021.

Key Words: Phenylketonuria, COVID-19, Follow-up, Psychological State.

Background: During the COVID-19 pandemic, outpatient follow-up of phenylketonuria patients was restricted, and families experienced concerns about nutritional treatment follow-up. In this study, it is aimed to evaluate the follow-up and treatment successes of children with phenylketonuria during the COVID-19 pandemic and to examine the effect of the pandemic on families through selected scales.

Materials and Method: From the files of a total of 122 patients (0-6 years), the three months before the pandemic (December-January-February) and the 3 months in the pandemic (April-May-June), the frequency of follow-up and the values of the blood phenyl field were recorded and compared. At the same time, families (n=111) were surveyed the "Burden of Care Scale" and 'Post-Traumatic Growth Inventory' via online form and telephone communication.

Results: The mean age of the patients included in the study (n=122) was 48.23 ± 18.85 months and the gender distribution were 48.76% girls (n=60) and 51.24% male (n=62). Statistically significant differences were observed between the frequency of follow-up in the three months before the pandemic and the three months during the pandemic. The average number of tests in December, January, February before the pandemic is higher than the average number of tests in April, May and June, which are pandemic months ($p=0.0001$). Accordingly, in the group between the ages of 0-3, follow-up success decreased from 80.6% in the pre-pandemic period to 52.1% in the pandemic months and from 90.7% to 45.1% in the 3-6 age group ($p=0,0001$). Phenylalannin level averages measured in 3 months before the pandemic and 3 months during the pandemic period were among the target treatment values and treatment success was high during the pandemic period (64% and 72%, respectively) ($p=0.031$). While the total score of the "Burden of Care" scale applied to families was between 20-41 and indicated moderate load, there was no significant difference in post-traumatic growth inventory scores according to the variables determined ($p>0.05$)

Conclusion: Although there was a significant decrease in the frequency of blood Phe tests in patients during the pandemic period, the increase in treatment success may be related to the small number of follow-up tests performed, as well as the trainings given to families during the pandemic process and the provision of medical support by telephone communication for nutritional treatment.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fenilketonüri (PKU), otozomal resesif geçişli, doğumsal aminoasit metabolizması bozukluğu hastalığıdır. Fenilalaninin (Phe) amino asitinin tirozine (Tyr) dönüştürülmesi için gerekli olan fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin aktivitesinde değişken bir eksiklik ile karakterize edilir. Düşük PAH aktivitesi nedeniyle ortaya çıkan Phe'nin vücutta birikmesi, zihinsel engel, büyüme geriliği ve nöbetler de dahil olmak üzere önemli nörolojik bozukluklara yol açar ve entelektüel zayıflığın en yaygın biyokimyasal nedenidir. Ek olarak, çeşitli hiperfenilalaninemi seviyelerinde PKU ile ilişkili olabilen bir dizi nöropsikiyatrik ve bilişsel değişiklikler vardır. Fenilalanin, doğal proteinli gıdaların çoğunda bulunan esansiyel bir aminoasittir ve karaciğerde PAH sistemi tarafından metabolize edilir. Phe'nin Tyr'a hidroksilasyonu, kofaktör olarak tetrahidrobiopterin (BH4), demir ve moleküler oksijen gerektirir. PAH veya BH4 üretimi veya geri dönüşümündeki bozukluklar hiperfenilalaninemiyeye neden olabilir (1).

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), Aralık 2019'da Çin'de ortaya çıkan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu yeni bir bulaşıcı hastalıktır. Yeni koronavirüs dünya çapında hızla yayılmış ve 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) salgını bir pandemi olarak sınıflandırmıştır (2). Bu süreçte, COVID-19 dışındaki hastalıklarla ilgili sağlık hizmetlerinde yeni düzenlemeler yapılmış, hastanede verilen poliklinik hizmetleri, acil durumlar hariç yığılma oluşmasını engelleyecek şekilde düzenlenmiştir. Tele-tıp uygulamalarının kullanımında ciddi bir artış olmuştur. Önemli sağlık sorunu olmayan hastalar COVID-19 nedeniyle hastanelere gitmek istemedikleri için doktorlarına, whatsApp, zoom gibi iletişim araçları ile ulaşmaya çalışmıştır.

Bu çalışmada COVID-19 pandemi döneminde fenilketonürlü çocukların izlem ve tedavi başarıları ile ailelerin karşılaştıkları zorlukların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fenilketonüri

Fenilketonüri (phenylketonuria, PKU) ve hiperfenilalaninemi (HPA) (MIM# 261600) otozomal resesif geçişli, doğumsal aminoasit metabolizması bozukluğudur. Fenilalaninin (Phe) amino asitinin tirozine (Tyr) dönüştürülmesi için gerekli olan fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin aktivitesinde değişken bir eksiklik ile karakterize edilir. Düşük PAH aktivitesi nedeniyle Phe'nin vücutta birikmesi, zihinsel yetmezlik, büyüme geriliği ve nöbetler de dahil olmak üzere önemli nörolojik bozukluklara yol açar ve entelektüel zayıflığın en yaygın biyokimyasal nedenidir. Ek olarak, çeşitli hiperfenilalaninemi seviyelerinde PKU ile ilişkili olabilen bir dizi nöropsikiyatrik ve bilişsel değişiklikler vardır. Fenilalanin, doğal proteinli gıdaların çoğunda bulunan esansiyel bir aminoasittir ve karaciğerde PAH sistemi tarafından metabolize edilir. Phe'nin Tyr'a hidroksilasyonu, kofaktör olarak tetrahidrobiyopterin (BH4), demir ve moleküler oksijen gerektirir. PAH veya BH4 üretimi veya geri dönüşümündeki bozukluklar hiperfenilalaninemiye neden olabilir (1).

2.1.1. Tarihçe

Birçok farklı bilim dalından araştırmacılar, PKU'nun biyokimyasal ve genetik geçmişi aydınlatmak ve klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce metabolik bozukluğu önlemek için tarih boyunca iş birliği yapmışlardır (3). Fenilketonüri, sadece en yaygın doğumsal aminoasit metabolizması bozukluğu olduğu için değil, aynı zamanda zeka geriliğinin keşfedilen ilk spesifik nedeni olduğu ve hastaların normal bir yaşam sürmesine olanak sağlayacak kadar etkili bir şekilde tedavisi olan ilk ciddi genetik hastalık olduğu için metabolik hastalık çalışmalarının tarihinde benzersiz bir yere sahiptir (4).

Asıl hikaye, 1934 senesinde, bir annenin zihinsel engelli kızı ve oğlu için Norveçli doktor ve biyokimyacı Asbjörn Fölling'e danışmasıyla başlamıştır. Her iki çocuğun da kendine özgü değişik kokuları vardı ve bu sorun nedeniyle astım hastası olan baba çocuklarıyla kapalı odada kalamadığını iddia ediyordu. Çocukların klinik muayenesinde zihinsel engelli olmaları dışında başka bir belirti bulunamadı. Sıradan idrar analizleri normaldi, ancak diasetik asidi test etmek için idrara demir klorür ekledikten sonra beklenen kırmızı-kahverengi renk yerine yeşil bir renk belirdi. Bu

bulguyla ilgilenen Asbjörn Fölling, bilinmeyen maddeyi izole etmek ve tanımlamak için yola çıktı. Asbjörn Fölling anormal maddeyi tanımladıktan sonra, zihinsel kusur ile fenilpiruvat atılımı arasında bir ilişki olduğunu varsaydı ve bu durum 430 çocuğun da katıldığı bir çalışmada iki çift kardeş de dahil olmak üzere sekiz vakanın daha keşfedilmesine yol açtı. Yeni hastalığın kalıtsal bir fenilalanin metabolizması bozukluğu olduğunu doğru bir şekilde öne sürdü ve buna "Imbecillis phenylpyruvicus" adını verdi (5). 1930'larda yapılan daha fazla araştırmalar sonucunda, İngiltere'de Penrose (1935) ile, fenilketonüri terimi ortaya çıktı ve genetik aktarımın otozomal resesif doğasının belirlenmesine yol açtı (6).

1944'te Bernheim ve Bernheim, fenilalaninin ana katabolik yolunun parahidroksilasyon yoluyla tirozine dönüştüğünü gösterdi, aynı zamanda Dakin ve Krebs, fenilalaninin ana katabolik yolunun fenilpiruvat yoluyla olduğunu varsaydılar (3). 1947'de Jervis, fenilalaninin normal insanlara uygulanmasının kan tirozinde ani bir artışa yol açtığını, buna karşın PKU'lu hastalarda kan tirozininde artış tespit edilemediğini gösterdi (7). Udenfriend ve Cooper 1952'de fenilalanini tirozine dönüştüren enzimatik sistemi tanımladı (8) ve Jervis bir yıl sonra (9) kontrol bireylerinden alınan ölüm sonrası karaciğer örneklerinin in vitro fenilalaninin tirozine dönüşümünü katalize edebildiğini, ancak PKU'lu iki hastadan alınan karaciğer örneklerinde aynı sonuçların olmadığını söyledi.

Fenilketonüri, zeka geriliğinin metabolik bozukluk ile ilişkili olduğu çok az sayıdaki durumdan biridir. Woolf ve Vulliamy 1951 senesinde, zeka geriliğinin fenilalanin veya metabolitlerinden birinin zehirlenmesine bağlı olduğunu ve fenilalanin bakımında düşük bir diyetle zihinsel eksikliğin giderilebileceğini öne sürmüştür. Fölling'in ilk makalesinden tam olarak 20 yıl sonra, 1953'te Bickel ve arkadaşları (10) diyet tedavisinin sonucuyla ilgili bir makale yayınladı. Fenilketonürlü 2 yaşlarındaki bir kız çocuğunu fenilalanin bakımından düşük bir diyetle beslenmesine karar verilmiştir. Çocuğun ileri derecede zeka geriliği vardı ve ayakta duramıyor, yürüyemiyor, veya konuşamıyordu. Yemeğe ve çevresine karşı ilgisizdi ve zamanını ağlayarak ve kafasını çarparak geçiriyordu. Diyetin özel olarak hazırlanması gerekiyordu. Yeterince düşük fenilalanin alımı, pratik olarak tüm nitrojen alımının özel bir kazein(asit) hidrolizat ile sınırlandırılmasıyla elde edilebilirdi. Bu, fenilalanin ve tirosini uzaklaştıran aktif asitle yıkanmış odun kömürü ile muamele edildi. Daha sonra uygun miktarlarda tirozin,

triptofan ve sistin ilave edildi. Bu diyetin başlatılması ile birlikte, hastanın zihinsel durumunda kayda değer bir iyileşme ve kandaki ve idrardaki fenilalanin seviyelerinde düşüş gözlemlendi. Yeniden yüksek miktarlarda fenilalanin verildiğinde, çocuğun zihinsel ve biyokimyasal durumunda ani ve etkileyici bir bozulma olduğu görüldü. Aynı zamanda 5 aylık normal bir bebeğe de benzer şekilde yüksek miktarda fenilalanin verilmiştir ve davranışta herhangi bir değişiklik veya plazma fenilalanin seviyesinde herhangi bir artış olmadığı bildirilmiştir. Bu bulgular, yüksek seviyelerde fenilalanin veya parçalanma ürünlerinin serebral fonksiyonları bozduğunu ve fenilketonüri hastalarında zeka geriliğine neden olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda Louis Woolf ve çalışma arkadaşları (11), düşük fenilalaninli bir diyetle tedavinin sadece kandaki ve idrardaki fenilalanin seviyesinde bir düşüşe değil, aynı zamanda nöbetler gibi nörolojik semptomlarda iyileşmeye de yol açtığını gözlemlediler. Her ikisi de başlangıçta iki yaş sekiz aylık olan, sırasıyla dokuz ve on ay boyunca fenilalanin bakımından düşük bir diyetle beslenen iki çocuk üzerinde yapılan gözlemler sonucunda entelektüel gelişme sağlandığı ve E.E.G. daha önceki duruma göre daha normal bir hale geldiği görülmüştür. Aynı zamanda önceden görülen epilepsi nöbetlerinde de azalma olduğu belirtildi. Aynı çalışmada beş yaş beş aylık olan ve daha kısa süre diyet tedavisi alan üçüncü çocukta da entelektüel gelişimin ön bulgusu anlatılıyordu. Bunu takip eden diğer çalışmalarda da, diyetin mümkün olduğunca erken başlatılmasının muhtemelen en etkili tedavi olacağı sonucuna varılmıştır. Eski yöntemle idrardaki fenilpiruvatın ferrik klorürle ölçülmesi, çocuklarda ve yetişkinlerde hastalığın teşhisinde yararlı olsa da, yenidoğanlarda çok fazla yanlış sonuçlar elde edilmiş ve kanda fenilalanini ölçen bir teşhis yöntemi gerekliliği duyulmuştur. Guthrie, 1960-63'te (12) bakteriyel bir "inhibisyon testi" geliştirerek bu sorunu çözdü ve bu yöntem kan fenilalanin tayini için duyarlı, spesifik, ucuz ve hızlı bir yöntemdi.

Halk sağlığı için Guthrie yönteminin pratik değerinin olmasıyla birlikte, karmaşık fenilalanin hidroksilaz sisteminin aydınlatılması için yeni görüşler de gerekmekteydi ve 1953'te, Udenfriend ve Cooper (8) tarafından geliştirilen önemli analiz dışında bu enzim sistemi hakkında esasen hiçbir şey bilinmiyordu. 1956'da Mitoma (13), iki protein fraksiyonun gerekli olduğunu buldu ve 1957'de Kaufmann (14), genel reaksiyon için indirgenmiş pteridinin gerekli olduğunu keşfetti. 1959 (15) ve 1963'te (16) Kaufmann, proteinlerden birinin dihidropteridinin aktif indirgenmiş formu olan tetrahidrobiopterin'e indirgenmesini katalize eden dihidropteridin redüktaz

olduğunu gösterdi. Tüm reaksiyon sistemi fenilalanin hidroksilaz ve dihidropteridin redüktaz enzimi, tetrahidrobiopterin ve indirgenmiş piridin nükleotid (NADH) gibi dört temel bileşenden oluşur.

Yenidoğanların PKU için tarama prosedüründeki değişiklik, farklı PKU tiplerinin keşfedilmesine yol açtı ve tüm neonatal hiperfenilalaninemik vakalarının Asbjorn Folling tarafından tanımlanan bozukluktan kaynaklanmadığı kabul edilmiştir. Genel olarak kan fenilalanin düzeyleri 20 mg/100 ml (1200 μ mol/L) üzerinde ve beş yaşında 10-20 mg/kg/gün fenilalanin toleransı olan çocuklar PKU veya "klasik PKU" olarak sınıflandırılmıştır ve 1973'te Kaufmann ve arkadaşları (16), daha sonra Bartholomew (17) ve arkadaşları bu tipteki çocuklarda fenilalanin hidroksilaz aktivitelerinin genellikle normalin %1'inin altında olduğunu göstermiştir. Beş yaşında 20-50 mg/kg/gün fenilalanin tolere eden çocuklar genellikle "hafif PKU" olarak adlandırılmışlar. Louis Woolf (18) ve daha sonra Justice (19) normal diyetle serum fenilalanin konsantrasyonları sürekli olarak 10 mg/dl'ye (600 μ mol/L) eşit veya altında olan çocukların tedavi olmasa bile normal bir entelektüel ve davranışsal gelişim gösterdiklerini fark etti bu tüm hiperfenilalaninemik çocuklarda diyet tedavisinin başlatılıp başlatılmaması sorusunu ortaya çıkarttı. Daha sonra bu gözlemler Levy ve arkadaşlarının (20) 1971'de yaptığı çalışmalar da olmak üzere birçok grup tarafından onaylandı. Aynı sene Kaufmann ve Max (21), bu çocukların karaciğer biyopsilerindeki fenilalanin hidroksilaz aktivitesinin normalin %34'ü olduğunu bildirdi ve 1975'te Bartholomew ve arkadaşları (17) tarafından yapılan çalışmalarda da aynı sonuca varıldı.

1973'te Bickel, sekiz Batı Avrupa ülkesinde PKU için ilk toplu taramanın sonuçlarını yayınladı (22). 1971'e kadar 5252000 yenidoğan tarandığını ve bunlardan 668' nin klasik PKU olduğunu, ortalama insidansın yaklaşık 8000 başına 1 olduğunu gösterdi. Sonrakı yıllarda Batı Avrupa ülkelerinde doğumsal metabolizma hastalıkları için toplu taramanın sonuçları düzenli olarak yayınlandı ve insidans oranının farklı ülkelerde önemli ölçüde değiştiği gözlemlendi. İrlandada 3000'de 1 Belçikada 28000'de 1 kadar insidans oranı değişiklik göstermiştir ve bu durumun ülkeler arasındaki genetik farklılıklardan kaynaklandığı varsayılmıştır.

Diyet tedavisinin sonuçlarını daha kesin bir şekilde değerlendirmek için, Amerika Birleşik Devletleri, Birleşik Krallık ve Almanya'da ülke çapında ortak çalışmalar başlatıldı ve 1971'de bu büyük merkezlerden gözlemleri açıklayan ilk rapor

yayınlandı (23). İlk ay içinde, mümkünse ilk iki hafta içinde tedavi edilen PKU'lu çocukların normal gelişimsel ilerleme kaydettikleri ortaya çıkmıştır.

1974'te Isabel Smith (24) ve Klaus Bartholome (25), diyet tedavisine yanıt vermeyen şiddetli ilerleyici nörolojik hastalığın eşlik ettiği atipik bir PKU formuna sahip olan çocukları tanımladılar. Dihidropteridin redüktaz eksikliğine bağlı ilk hiperfenilalaninemi vakası 1975 yılında Kaufmann ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (26). 1976'da Leeming ve arkadaşları (27) hiperfenilalaninemik bir bebekte, iyi kontrol edilmiş fenilalanin kısıtlı diyetle rağmen kollarda atetoid hareketler, miyokloni, yutma güçlüğü, artan tükürük salgısı ve anormal EEG geliştiren farklı bir kusur bildirdiler. Bu hastanın idrarında ve kanında azalmış biopterin konsantrasyonları vardı. 1978'de Kaufmann ve arkadaşları (28), 1979'da Curtius ve arkadaşları (29) tarafından yayınlanan raporlarda, bunun tetrahidrobiopterin sentezinde oluşan bir kusur nedeniyle ortaya çıktığını doğruladılar. 1980'lerde Savio L.C. Woo, Kathryn J. H. Robson ve arkadaşları (30), sıçan karaciğerinden fenilalanin hidroksilaz mRNA'sını saflaştırmayı ve cDNA'sının sentezini başardılar. Daha sonra PKU lokusunun kromozom 12 üzerinde olduğu belirlendi (31). 1990'larda PKUdb PKU'ya neden olan mutasyonların bir tablo şeklinde oluşturulmasıyla başlatıldı. Kasım 1990'da Paris'te bir Çalıştayda PAH Mutasyon Analizi Konsorsiyomu oluşturuldu ve ikinci Çalıştayda, Konsorsiyum için aleller, haplotipler ve popülasyonlar arasındaki ilişkilerin açıklandığı genişletilmiş bir tablo oluşturuldu. PAHdb daha sonra veritabanına dönüştürüldü ve büyüyerek bilim adamları, sağlık çalışanları, hastalar ve öğrenciler için erişilebilir bir bilgi tabanı haline geldi (32).

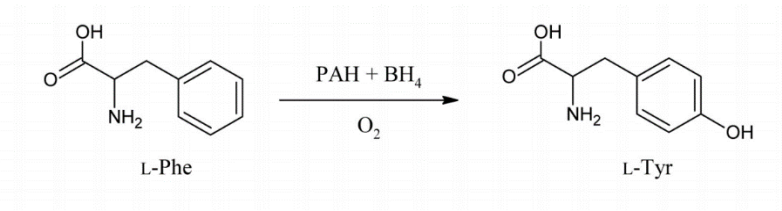
2000'lerde yayınlanan Ulusal Sağlık Enstitüsü "National Institute of Health (NIH)" PKU uzlaşı raporunda, PKU'nun patofizyolojisi, genetik, sinirsel ve davranışsal varyasyonlarla ilişkisi üzerine araştırmalar yapılması tavsiye edilmiştir. PKU için diyet dışı alternatif tedaviler üzerine araştırma yapılmasının gerekliliği vurgulanmıştır. Aynı zamanda optimal istatistiksel güç ve kültürler arası uygulanabilirliği elde etmek için ulusal ve uluslararası iş birliği ile elde edilen verilerin kullanılmasının yararlı olacağı gösterilmiştir (33). Günümüzde, çok sayıda beslenme tedavisine alternatif ilaç ve enzim çalışmaları, genom ve proteom çalışmaları yapılmaktadır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Fenilketonüri prevalansı dünya çapında farklılıklar göstermektedir. Avrupa'da 10,000 yeni doğanda yaklaşık bir vakaya rastlansa da bazı bölgelerinde bu oran daha yüksektir (34). Popülasyon içindeki yüksek akrabalık nedeniyle Türkiye'de 6,500'de 1 ve Kuzey İrlanda'da yaklaşık her 4,500 doğumdan 1 kalıcı hiperfenilalaninemi görülmektedir (35, 36). Finlandiya, 100.000'de bir vaka ile en düşük yaygınlığa sahiptir (37). ABD'de prevalans 15,000'de bir vakadır (38). Latin Amerika'da, 50,000'de bir vakadan 25,000'de bir vakaya kadar değiştiği görülmüştür. Latin Amerika'nın güneyinde o bölgedeki diğer yerlere göre hastalık prevalansı daha yüksektir (39). Çin'in bölgelerinde 15,000'de bir ile 100,000'de doğumda bir arasında (40, 41), Tayland'da 200,000'de birden az (42), Japonya'da yaklaşık 70,000'de bir gibi Asya'da farklı yaygınlık oranları görülmektedir (43). Afrika çok düşük bir fenilketonüri prevalansına sahip gibi görünmektedir (44) ve İspanya özellikle yüksek bir hafif hiperfenilalaninemi prevalansına sahiptir (45).

2.1.3. Biyokimyasal bozukluk

Fenilketonüri, otozomal resesif olarak geçen kalıtsal bir hastalıktır ve L-fenilalanin (Phe) metabolizmasındaki bozukluk nedeniyle oluşmaktadır. Fenilalaninin tirozine dönüşümü, fenilalanin hidroksilaz (PAH), tetrahidrobiopterin (BH4), BH4'ü yeniden oluşturmaya yarayan enzimler, yani dihidropteridin redüktaz ve 4 α -karbinolamin dehidratazdan oluşan bir hidroksilleme sistemi ile gerçekleşir (46).

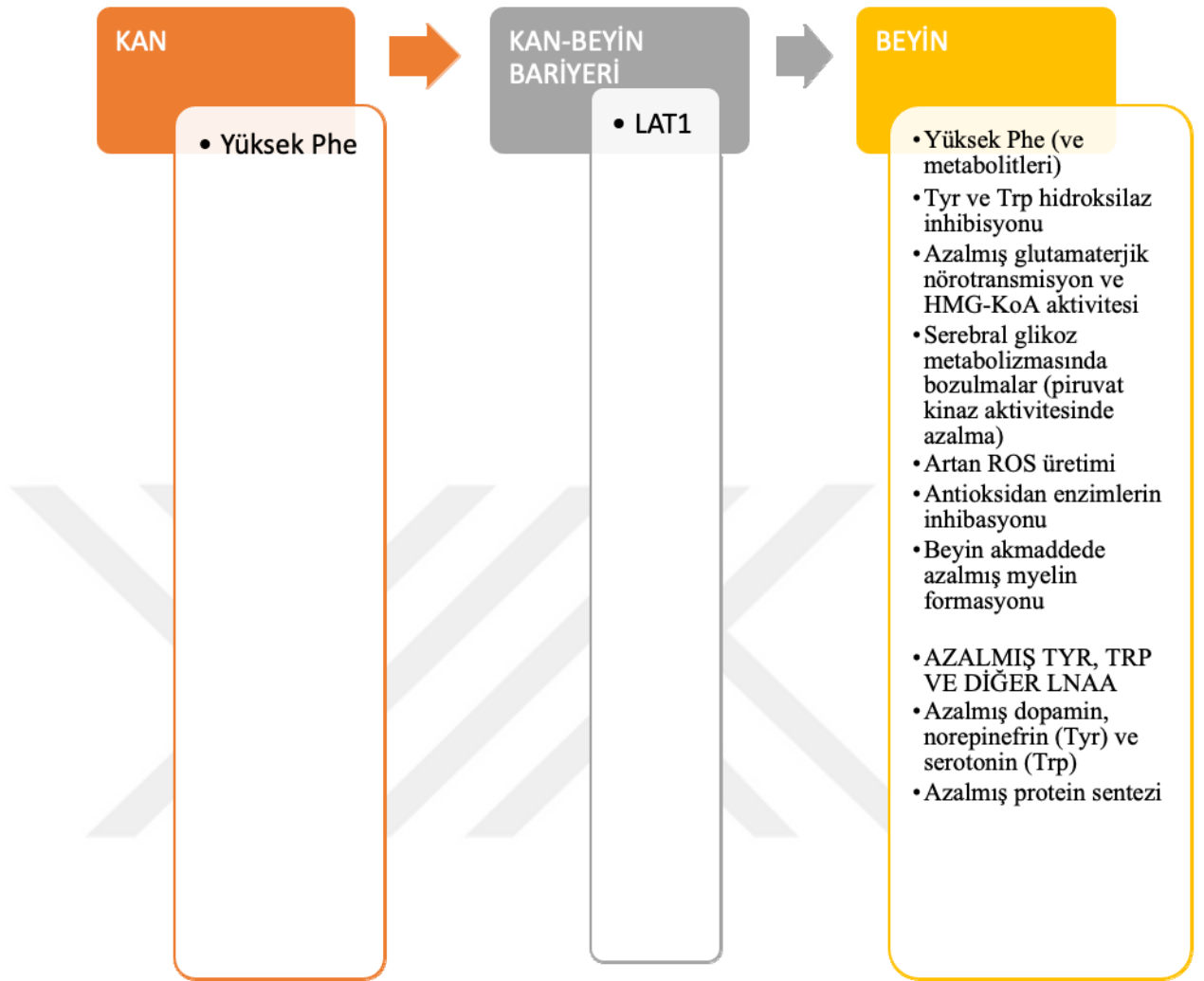


Şekil 2.1: Phe'nin Tyr'ye dönüştürülmesi.

PAH, kofaktör BH₄ ve moleküler oksijen tarafından, benzenin para hidroksilasyonunu içeren bir yol ile gerçekleşir.

Fenilketonürlü hastaların fenilalanin hidroksilaz aktivitesinin tamamen veya kısmen eksikliğine bağlı olarak dokularında yüksek Phe konsantrasyonları ve hiperfenilalaninemisinin (HPA) yanı sıra düşük tirozin (Tyr) konsantrasyonları görülür. Fenilalanin yalnızca diyet ve proteoliz yoluyla elde edilen elzem bir aminoasittir. Phe protein sentezi için, ve aynı zamanda tirozin ve onun dopamin, norepinefrin, mealinin, tiroksin gibi türevlerinin sentezi için çok önemlidir. Aynı zamanda Phe'nin alternatif transaminasyon ve dekarboksilasyon yoluyla, idrarda fenilpiruvat, fenilasetat, hidroksifenilasetat, fenilasetilglutamin gibi metabolitlerin oluşumuna yol açtığı görülmüştür (46, 47).

Fenilalaninin beyne girişi LAT1 taşıyıcısı tarafından sağlanır ve beyindeki yükselmiş fenilalanin konsantrasyonları, çeşitli mekanizmalar yoluyla nöropsikolojik işlevi bozabilir (48). LAT1 aynı zamanda büyük nötral amino asitlerin (LNAA) de taşıyıcısıdır ve LNAA'lar serebral protein sentezi için önemlidirler. Aynı zamanda iki büyük nötral aminoasit olan tirozin (dopamin ve norepinefrin) ve triptofan (serotonin) nörotransmitterler için öncüdürler (49). Kandaki yüksek fenilalanin konsantrasyonları, LAT1 ile diğer büyük nötral aminoasitlerin beyne girmesini engeller ve böylece protein ve nörotransmitter sentezinde dengesizlik oluşur (50).



Şekil 2.2: PKU'nun patofizyolojisi (48,49,50).

2.1.4. Sınıflandırma

Fenilketonüri, hiperfenilalanineminin şiddetine göre sınıflandırılır. Kan Phe konsantrasyonlarının normal aralığı 50-110 $\mu\text{M/L}$ 'dir. Phe düzeyleri kanda 120-600 (360) $\mu\text{M/L}$ (2-10 (6) mg/dl) arasında ise hafif hiperfenilalaninemi (HHPA), 600-1200 $\mu\text{M/L}$ (10-20 mg/dl) arasındaysa hafif PKU (HPKU), >1200 $\mu\text{M/L}$ (>20 mg/dl) ise klasik PKU (KPKU) olarak adlandırılır. 600-900 $\mu\text{M/L}$ (10-15 mg/dl) arası değerler,

bazı ülkelerdeki PKU merkezlerinde orta PKU olarak kabul edilir (51). Sınıflandırma, diyetteki Phe toleransı temelinde de yapılabilir. Ancak bu, her zaman kolay ve doğru bir şekilde ölçülmez. Bu tolerans, klasik fenilketonüride genellikle günde 250 mg'dan fazla değildir, oysa hafif ve hatta orta derecede fenilketonüride, fenilalanin toleransı günde 250 ila 400 mg arasında değişebilir (52).

Tablo 2.1: Hiperfenilalanineminin sınıflandırılması (51).

	mg/dl	$\mu\text{M/L}$	Fenilalanin hidroksilaz aktivitesi
Hafif HPA	2-10 (6)	120-600(360)	>%5
Hafif PKU	10 (6)-20	600 (360)-1200	%1-5
Klasik PKU	>20	>1200	<%1

2.1.5. Klinik bulgular

PKU, tedavi edilmediği sürece zamanla karakteristik bulguların görüldüğü, toksik maddelerin biriktiği bir amino asit metabolizması bozukluğudur. Diyet tedavisini çocukluk döneminde bırakan hasta gruplarında, diyetle devam eden PKU hastalarına göre daha yüksek oranda egzama, baş ağrısı, astım, nörolojik bozukluklar, hiperaktivite, hipoaktivite/letarji, kalp hastalıkları ve ameliyatı riski, hipertansiyon ve obezite gibi sorunların olduğu görülmüştür (53). Phe'nin kanda, beyinde ve diğer dokularda birikmesi geniş bir hastalık yelpazesine yol açar. Yetişkin PKU hastaları arasında nörolojik, nörokognitif ve nöropsikiyatrik bozukluklara çok sık rastlanır ve normal kan Phe düzeylerinde bu bulguların daha az görüldüğü gözlemlenmiştir (54, 55).

Fiziksel bulgular: PKU'da ilk fiziksel bulgu olarak idrarda küf (fare idrarı) kokusu görülmektedir. Tedavisiz vakalarda açık saç, göz ve cilt rengi karakteristik bulgulardır. Mevcut çalışmalarda, PKU hastalarında düşük proteinli diyet uygulandığında, normal büyümenin yakalandığı görülmüştür (56).

Diyabet ve kardiyovasküler risk: Düşük Phe içeren diyetlerde karbonhidrat oranı daha fazla, yağ oranı daha az olduğundan hastaların metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet geliştirme riski altında oldukları varsayılmaktadır (57).

Böbrek hastalığı: Düşük Phe diyetiyle tedavi edilen PKU'lu hastalarda sentetik aa alımının nispeten yüksek protein olması nedeniyle böbrek fonksiyonun bozulabildiği görülmüştür (58-60). Yapılan çalışmalarda PKU'lu hastalarda kontrollere kıyasla daha yüksek oranda böbrek yetmezliğine bağlı hipertansiyon olduğu bildirilmiştir (54). Aynı zamanda hafif böbrek yetmezliği ile proteinüri arasında bir bağlantı olduğu varsayılmaktadır (61).

Kemik sağlığı: Doğal protein alımının kısıtlanması, beslenme yetersizlikleri ve genetik faktörler PKU'da kemik mineral yoğunluğuna etki eden faktörler arasında yer almaktadır (62, 63). Aynı zamanda, artan Phe miktarları kemik oluşumu ve emilim arasındaki homeostazı bozabilir (64).

Beyin sağlığı: Erken yaşta tedaviye başlasa bile, PKU hastalarında hafif kognitif (bilişsel) bozukluklar gözlemlenmektedir (65-67). Bu tür eksiklikler beyin patofizyolojisinde oluşan bozulmalarla ilişkilendirilmiştir (demyelinizasyon, bozulmuş nörotransmitter sentezi). Ayrıca hastalar tremor (titreme) ve hiperrefleksi gibi nörolojik belirtiler de göstermektedir (68).

Tedavi edilmeyen çocuklarda sıklıkla otizme rastlanmaktadır. PKU'lu çocuklarda yürütücü işlev bozuklarına yanısıra, davranışsal anormallikler ve motor işlev bozukları

görülmektedir (69). Dikkatsizlik, hiperaktivite, depresyon ve anksiyete gibi nöropsikiyatrik semptomların olduğu yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir (67). Nörotransmitter sentezindeki bozuklukların neden olduğu artan depresyon ve anksiyete insidansına ek olarak, agorafobi, azalmış duygusal iyilik hali, yabancılaşma, sosyal izolasyon, bozulmuş iletişim yeteneği, özgüven eksikliği gibi durumlar da rapor edilmiştir (70-75).

Gastrointestinal patolojiler: Diyet tedavisi alan hastalarda düşük lif alımı ve protein ikame maddelerinin yüksek osmolaritesi (76) nedeniyle kabızlık görüldüğü ve bazı protein ikame maddelerinin asitliğinin (76) dispepsiye neden olduğu vurgulanmaktadır. Özofagus reflüsü özofagus kanseri için bir risk faktörü olduğundan (77) ve diyet lifinin artması bağırsak kanseri ve divertiküler hastalık riskini azaltabildiğinden (78), başka uzun vadeli sonuçların olabileceği tahmin edilebilir. Yapılan çalışmalarda PKU hastalarında kontrollere kıyasla daha yüksek gastrit, özofajit ve özofagus hastalıkları prevalansı olduğu görülmüştür (54).

İmmünite ve inflamasyon: Yapılan çalışmalarda, PKU'lu çocukların ve yetişkinlerin plazmasında pro-inflamatuar faktörlerin arttığı ve azalmış antikor (IgG ve IgA) konsantrasyonları olduğu gözlemlenmiştir (79-82). Aynı zamanda geç tedavi gören çocuklarda IgE seviyeleri, erken tedavi gören PKU'lu çocuklarla karşılaştırıldığında daha yüksektir (82). PKU'lu hastalarda astım, rinit, ve belirli otoimmün hastaların prevalansı da oldukça yüksektir (54).

Sarkopeni ve kemik sağlığı: Sarkopeni düşme, kırıklar, fiziksel engellilik ve ölüm dahil olmak üzere olumsuz sonuçlar doğuran bir iskelet kası hastalığıdır (83). Diyetle protein azalması, D vitamini eksikliği ve oksidatif stres PKU ile ilgili risk faktörleri olarak kabul edilmiştir (84-87). Bunun yanı sıra PKU'lu kişilerin kırık riski altında olup

olmadığı tedavi geçmişine ve yaşam boyu metabolik kontrole bağlı olduğu varsayılmaktadır.

2.1.6. Tanı

Üç hafta ile 7 yaş arasında teşhis edilen çocuklar “geç tanı”, 7 yaş ve sonrası teşhis edilen çocuklar ise “tedavisiz vakalar” olarak adlandırılmaktadır (88). Tanı konmasında her 4 haftalık gecikme IQ’da 4 puanlık bir düşüşe neden olur ve bu da nörolojik hasarın doğumdan hemen sonra başladığını gösterir (89). Yenidoğan taraması ile erken tanı konmalı ve ayırıcı tanı uygulanmalıdır.

2.1.6.1. Yenidoğan tarama

Yenidoğan tarama programları, tüm dünyada uygulanan koruyucu sağlık hizmetidir. T.C. Sağlık Bakanlığı’nın Türkiye’nin tüm illerinde yürüttüğü ‘Yenidoğan Tarama Programı’ ile de ülkemizde PKU’da erken tanı sağlanabilmektedir. Tarama programı kapsamında yenidoğandan topuk kanı örneği alınmaktadır. İlk topuk kanı örneği doğumdan 24-48 saat sonra alınmalıdır. Doğum sonrası erken örnek alınması gereken durumda ise ilk örnek hastaneden ayrılmadan alınmalı, kontrol için de ilk hafta içinde ikinci örnek verilmelidir. Tarama için tüm dünyada farklı testler uygulanmaktadır: ilk tanımlanan bakteriolojik yöntemle Guthrie testi veya kuru kan örneğinde fenilalanin analizine dayanan spektrofotometrik, florometrik veya sıvı kromatografi tandem kütle spektrometrisi (LCMS/MS) yöntemidir.

2.1.6.2. Ayırıcı tanı

HPA’nın ayırıcı tanısı, yüksek doğal protein alımı, prematürite, BH4 metabolizmasındaki bozukluklar ve karaciğer hastalıklarını içerir. Guanozintrifosfat siklohidrolaz (GTPCH) eksikliği, pirüvoiltetrahydropterin sentaz (PTPS) eksikliği, dihidropteridin redüktaz (DHPR) eksikliği ve piterinkarbinolamin dehidrataz (PCD)

eksikliği dahil olmak üzere BH4 metabolizmasındaki bozuklular herhangi bir derece HPA'ya neden olabilir (90, 91). GTPCH eksikliği olan bazı hastalar, neonatal dönemde normal Phe konsantrasyonlarına sahiptir (91, 92). GTPCH eksikliğinin baskın formu ve sepiapterin redüktaz (SR) eksikliğinin (93) neden olduğu dopaya duyarlı distoni, HPA ile ilişkili değildir. Kurumuş kan lekelerinde DHPR aktivitesinin belirlenmesi ile tespit edilebilen DHPR eksikliği haricinde, diğer tüm BH4 eksikliği türleri (GTPCH, PTPS ve PCD eksikliği), idrarda veya kurumuş kanda spesifik pterin paternleri ile tespit edilebilir (90, 94, 95). BH4 yükleme testi ile de BH4 yanıtı PKU hastalarının veya BH4 eksikliklerinin erken teşhisine olanak sağlar (96).

Bunlarla birlikte, yakın zamanda DNAJC12 eksikliği tanımlanmıştır. Eş şaperon DNAJC12, 70kDa ısı şoku proteini (HSP70) ile birlikte PAH'nın düzgün katlanmasından sorumludur. Hafif otistik özellikler veya hiperaktiviteden şiddetli zihinsel engellilik, distoni, parkinsonizme kadar sonuçlar doğurabilir. Geç teşhis kalıcı nörolojik engelliliğe neden olurken, erken teşhis ve tedavi edilen hastaların normal olarak gelişimini sağlar (97).

2.1.7. Tedavi

Diyet tedavisi

Diyette fenilalanin kısıtlanması, fenilketonüri tedavisinin temel dayanağını oluşturur ve yenidoğana hiperfenilalaninemi tanısı konulduktan hemen sonra başlar. PKU hastaları, fenilalanin içermeyen formül mamalar kullanır. Aynı zamanda protein yönünden zengin gıdalardan (et, balık, yumurta, standart ekmek, peynir çeşitleri) ve aspartam içeren yiyecek ve içeceklerden kaçınılmalıdır. Unlu mamuller, soya, bira, kremalı likörler gibi yiyecek ve içecekler de hastalara önerilmemektedir. Düşük proteinli doğal besinler (patates, sebze ve meyveler, bir çok tahıl çeşitleri) kısıtlı miktarlarda menüye dahil

edilebilir. Ekmek ve makarna gibi bazı yiyeceklerin düşük proteinli çeşitleri mevcuttur. Gereken günlük protein miktarlarının büyük bir kısmı fenilalaninsiz protein ikamelerinden elde edilir (1).

Bebeklik döneminde çocuğun ebeveynleri besin alımını kontrol ettiği için diyetle uyum sağlanması daha kolaydır. Birçok merkezde emzirmeyle bebeğin doğal protein alımına izin verilir (98). Çocuklar büyüdükçe yemeklerin titizlikle seçilmesi gerekmektedir ve bu dönemde akranları tarafından tüketilen yiyecekleri yiyemedikleri için diyetle uyum giderek zorlaşır. Sonuç olarak kan fenilalanin düzeylerinin takibinden de görüldüğü üzere, özellikle ergenlik çağındaki çocuklarda diyetle uyum genellikle zayıftır (99-101). Diyetle sürekli uyumun sağlanması önemlidir çünkü hastalar diyeti bozarlarsa diyet uyumuna geri dönmekte zorlanırlar. Ayrıca beslenme planının zorluğu, psikososyal ve duygusal faktörler, aile uyumu ile ilgili sorunlar, etnik köken, hastalık bilgisi, sağlık profesyonellerine yönelik tutumlar, besin takviyelerine ulaşamama gibi sebeplerden dolayı da diyetle uyumda sorunlar yaşandığı belirtilmektedir (101-104).

Glikomakropeptid

Glikomakropeptid, spesifik esansiyel amino asitler açısından zengin, ancak tirozin, triptofan veya fenilalanin içermeyen peynir altı suyundan üretilen bir proteindir (105). Bu protein fenilalanin içermeyecek şekilde yeterli saflıkta üretildiğinde ve eksik aromatik aminoasitlerin takviyesi ile fenilalanin kısıtlı diyetle yardımcı olabilir. Fenilketonüri hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda, glikomakropeptid içeren yiyeceklerin lezzetli olduğu ve hastaların glikomakropeptid ile desteklenmiş diyeti normal aminoasit formüllerine tercih ettiği gözlemlenmiştir (106).

BH4

Bazı mutasyonlar, BH4'e duyarlı fenilketonüri fenotipiyle ilişkilidir. Bu zaman farmakolojik dozlarda eksojen BH4'ün verilmesi, PAH aktivitesinde bir artışla dolaşımdaki fenilalaninin terapötik olarak ilgili bir düzeye kadar azalmasına neden olur (107,108).

İki BH4 formülasyonu klinik olarak incelenmiştir; 6R-BH4 dihidroklorür (Schircks Laboratories, Jona, İsviçre) ve sapropterin dihidroklorür (BioMarin Pharmaceutical Inc). Ancak yalnızca sapropterin dihidroklorür, ABD Gıda ve İlaç Dairesi, Avrupa İlaç Ajansı ve Japonya'da terapötik kullanım için onaylanmıştır. Bazı hastalarda, bu bileşiğin tek bir günlük dozu (10-20 mg/kg), 24 saat boyunca stabil bir kan fenilalanin konsantrasyonunu sürdürmek için yeterlidir (109). Sapropterin dihidroklorür için baş ağrısı, faringolaringeal ağrı, nazofarenjit, kusma ve ishal gibi yan etkiler (tümü hafif ve orta şiddette) bildirilmiştir (1).

Büyük nötral amino asitler

Fenilalanin, kan-beyin bariyerini geçmek için diğer büyük nötral aminoasitlerle rekabet ettiğinden, fenilalanin dışındaki bu aminoasitlerle takviye, başka bir potansiyel tedavi yaklaşımı sağlayabilir. Bu aminoasitlerin oral fenilalanin yükünden sonra verilmesi fenilketonüri hastalarının beyinde fenilalanin artışını ortadan kaldırır (49). Ek olarak, büyük nötral amino asit tedavisinin yürürtücü işlev bozuklukları üzerinde yararlı etkisinin olduğu görülmektedir (110).

Fenilalanin amonyak liyaz (PAL)

Fenilalanin amonyak liyaz, L-fenilalaninin kofaktör gerektirmeden transsinamik asit ve amonyağa dönüşümünü katalize eden, bakteri kaynaklı bir enzimdir. Subkutan olarak PEGvaliase şeklinde verilir. Pegvaliase enjeksiyonu, PKU'lu hastalar için

“Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi” onaylı ilk enzim replasman tedavisidir. Tedavi, kan fenilalanin düzeyleri 600 $\mu\text{mol/L}$ üzerinde olduğu belgelenmiş ve mevcut yönetim stratejileri başarısız olan hastalar için uygun bir seçenek olabilir. Bu tedavinin enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, enjeksiyon yerinde eritem, baş ağrısı, artralji ve nadiren anaflaksi gibi yan etkileri görülmüştür (111-114).

Gen terapisi

Prensip olarak, etkilenen enzimin fonksiyonunun restorasyonu, bir gen terapisi yaklaşımı ile başarılabilir. Örneğin, bir çalışma, PAH eksikliği olan farelerde PAH gen vektörlerinin intramüsküler enjeksiyonundan sonra hepatik PAH aktivitesinin düzeldiğini bildirmiştir (115). Tamamen işleyen PAH/BH4 metabolizmasına sahip hücrelerin transplantasyonu (hatta *karaciğer* transplantasyonu) (116) veya fenilalanin amonyak liyaz ile gen tedavisi alternatif yaklaşımlardır.

Gelecek tedavi yaklaşımları

Bağırsaktaki Phe'yi sindirmek için programlanmış bir probiyotik organizma aracılığıyla mikrobiyoma etki edilmesi sağlıklı gönüllülerde test edilmiş, ancak henüz PKU hastalarına verilmemiştir (117). Tedavileri geliştirerek hastaların hayatını kolaylaştırmak için ileri çalışmalar gerekmektedir

2.1.8. İzlem

Dünya üzerindeki farklı ülkeler ve merkezlerin referans kan Phe düzeyi aralıkları ve takip ve muayene izlem sıklıkları farklılık göstermektedir (1).

Tablo 2.2: Dünyada fenilketonüri izlem sıklığı (1).

YAŞ	KAN VERME	MUAYENE
0-12 ay	Haftalık	1-3 ay
1-3 yaş	Haftalık	2-6 ay
4-6 yaş	15 günde bir	3-6 ay
7-9 yaş	15 günde bir	6 ay
10-15 yaş	Aylık	6 ay
>15 yaş	Aylık	6-12 ay

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda fenilketonüri hastalarının izlem kriterleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Hastaların takip ve tedavi başarıları izlenmektedir. Takip başarısı hastaların belirli bir zaman dilimi için ölçülen Phe test sayısının, izlem kriterlerine göre yapılması gereken test sayısına oranıdır. Örneğin ayda 4 kez ölçülmesi gerekirken 2 kez Phe testi yapılmışsa, takip başarısı $2/4$ yani %50 olarak ifade edilir. Tedavi başarısı ise, yine belirli bir zaman dilimi için, kan Phe düzeyinin hedef değerler arasında olduğu test sayısının, aynı zaman diliminde ölçülen tüm test sayısına oranıdır. Örneğin ayda 4 kan Phe düzeyi ölçülmüş ve 3 tanesi hedef değerler arasında ise tedavi başarısı $3/4$ yani %75 olarak ifade edilir. Yapılan test sayısı düşük olursa, takip başarısı düşer ancak tedavi başarısı yanıltıcı olarak yüksek görülebilir. Erişkin PKU'lularda oluşabilecek sorunlar nedeniyle hastalar ömürboyu izlemde kalmalıdır.

Tablo 2.3: İstanbul Tıp Fakültesi’nde fenilketonüri izlem kriterleri

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

2.1.9. COVID-19 Pandemisinin Fenilketonüri Takip Sürecine Etkileri

Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19salgını 30 Ocak’ta “uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu” olarak sınıflandırmış, ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır. Ülkemizde COVID-19ile ilgili çalışmalar 10 Ocak’ta başlamış ve ilk COVID-19vakası 11 Mart’ta görülmüştür. Salgın sebebiyle birçok hastane, pandemi hastanesine çevrilmiş ve COVID-19dışındaki hastaların tedavisi aksamıştır. Hastalar, virüs kapma riskinden dolayı acil durumlar dışında hastanelere başvurmamayı tercih etmiş, ancak bu durum, bazı hastalıkların ilerlemesi riskini

beraberinde getirmiştir. COVID-19dışındaki hastalıklarla ilgili sağlık hizmetlerinde yeni düzenlemeler yapılmıştır. Hastanede verilen poliklinik hizmetleri, acil durumlar hariç yığılma oluşmasını engelleyecek şekilde düzenlenmiş, hastaların hastanede bekleme süreleri en az olacak şekilde ayarlanmıştır. Sağlık hizmetlerinin sunumunda hızlı bir değişim yaşanmış, Tele-tıp uygulamalarının kullanımında ciddi bir artış olmuştur. Önemli sağlık sorunu olmayan hastalar COVID-19nedeniyle hastanelere gitmek istemedikleri için doktorlarına, whatsapp, zoom gibi iletişim araçları ile ulaşmaya çalışmıştır.

Bu çalışmada, beslenme tedavisi alan ve düzenli izlem gerektiren PKU hastalarının pandemi sürecindeki durumunu değerlendirmek ve ailelerin yaşadığı zorlukları ölçümlemek amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın yeri, zamanı ve örneklem seçimi

‘COVID-19pandemi döneminde beslenme tedavisi alan fenilketonüri hastalarının izlem güçlükleri’ konulu tez çalışmamız, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği’nde Kasım 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Araştırmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği’nden fenilketonüri (PKU) tanısıyla takip edilen, Denver gelişim testine göre gecikmesi olmayan ve eşlik eden başka bir sağlık sorunu olmayan 0-6 yaş arası 122 (60 kız, 62 erkek) çocuk hasta dahil edilmiştir ve bilgilendirilmiş onamları alınan gönüllü 111 ebeveyn online form ve iletişim (telefon) yoluyla ölçek sorularını yanıtlamıştır. İstatistiksel olarak hesaplanan güç analizine göre gereken sayıda hasta (n=110), randomize olarak (sırayla) seçilmiş, hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenerek demografik özellikleri, poliklinik ziyaret sayıları, diyet kontrolü sıklığı ve kan fenilalanin düzeyleri kaydedilmiş ve pandemi öncesi 3 ay (Aralık, Ocak, Şubat) ve pandemi dönemi 3 aylık (Nisan, Mayıs, Haziran) dönemlerde karşılaştırılmıştır. Online form oluşturmak yoluyla, ailelere bakım veren yükü ölçeği ve travma sonrası büyüme envanteri uygulanmıştır. Çalışmanın etik kurul onayı alınmış ve gönüllüler onam formunu imzalamıştır.

3.2. Araştırmanın amaç ve genel planı

COVID-19 pandemi döneminde, rutin sağlık hizmetlerindeki değişim nedeniyle, izlem gerektiren diğer kronik hastalıklar gibi, fenilketonürlü çocuklar ve aileleri de çeşitli zorluklarla karşılaşmıştır. Bu çalışmada amaç; hem çocuğun, hem de ailenin durumunu değerlendirerek, pandemiden önceki dönemle kıyaslandığında, takip ve tedavi başarısının herhangi bir değişim gösterip göstermediğini araştırmaktır. Ailelerin karşılaştıkları zorlukları belirlemek ve ikincil amaç olarak, çözüm önerilerinin geliştirilmesi hedeflenmiştir.

Bu amaçla, hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi, demografik bulguları kaydedildi ve ailelere online form veya telefon yoluyla ‘Bakım Verme Yükü Ölçeği’, ve ‘Travma Sonrası Büyüme Envanteri’ uygulandı. Çocuğun bilgileri, takip başarısı için kan gönderme sıklığı, ve tedavi başarısı için Phe/Tyr düzeyleri gibi bilgiler

dosya incelenerek belirlendi. Aynı zamanda ailelere mobil iletişim yoluyla Bakım Verme Yüğü Ölçeğı (22 soru) (118,119), ve Travma Sonrası Büyüme Envanteri (21 soru) (120) online form oluşturularak uygulandı.

Zarit Bakım Verme Yüğü Ölçeğı (ZBYÖ): 1985 yılında Zarit ve ark. Tarafından (118) geliştirilmiş, Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması İnci tarafından (119) 2006 yılında yapılmış ve ölçeğın alfa katsayısı 0,95 olarak bulunmuştur. Bakım verenlerin kendisi ya da araştırmacı tarafından sorularak doldurulabilen ölçek, bakım vermenin bireyin yaşamı üzerine olan etkisini belirleyen 22 söylemden oluşmaktadır. Ölçek asla, nadiren, bazen, sık sık, ya da hemen her zaman şeklinde 0 dan 4 e kadar değışen Likert tipi değerdendirmeye sahiptir. Bununla bakıcı/ hasta ilişkisi, bakıcının sağık durumu, psikolojik rahatlığı, sosyal yaşamı ve ekonomik yüğü değerdendirilebilmektedir. Maddelerinin hepsinin düz belirtildiğı ZBYÖ'nün değerdendirilmesi toplam puan üzerinden yapılmaktadır. Puan yükseldikçe bakım yüğü de artmakta ve ölçekten maksimum 88 puan alınmaktadır. Elde edilen puanlar; (0-20) az/hiç yük olmaması, (21-40) orta derecede yük, (41-60) ileri derecede yük ve (61-88) aşırı yük olması şeklinde derecelendirilerek değerdendirildi. Ölçekte yer alan maddeler genellikle sosyal ve duygusal alana yönelik olup, ölçek puanının yüksek olması, yaşanan sıkıntının yüksek olduğunu göstermektedir.

Yakınınızın ihtiyacı olduğundan daha fazla yardım istediğini düşünüyor musunuz? ,Yakınıza harcadığınız zamandan dolayı, kendinize yeterince zaman ayıramadığınızı düşünüyor musunuz ? , Yakınıza bakım verme ile aile ve iş sorumluluklarınızı yerine getirme arasında zorlandığınızı düşünüyor musunuz? , Yakınınızın davranışları nedeniyle rahatsızlık duyuyor musunuz? ,Yakınınızın yanındayken kendinizi kızgın hissediyor musunuz? Yakınınızın diğer aile üyeleri ya da arkadaşlarınızla ilişkilerinizi olumsuz yönde etkilediğini düşünüyor musunuz? ,Geleceğın yakınıza getirebileceklerinden korkuyor musunuz? ,Yakınınızın size bağımlı olduğunu düşünüyor musunuz? , Yakınınızın yanındayken kendinizi gergin hissediyor musunuz? ,Yakınınzla ilgilenmenin sağığınızı bozduğunu düşünüyor musunuz? , Yakınınzı nedeni ile özel hayatınızı istediğiniz gibi yaşayamadığınızı düşünüyor musunuz? , Yakınıza bakmanın sosyal yaşamınızı etkilediğini düşünüyor musunuz? , Yakınınızın bakımını üstlendiğiniz için rahatça/kolay arkadaş edinemediğınızı düşünüyor musunuz? , Yakınınızın sizi tek dayanağı olarak görüp,

sizden ilgi beklediğini düşünüyor musunuz? , Kendi harcamalarınızdan kalan paranın yakınınızın bakımı için yeterli olmadığını düşünüyor musunuz? , Yakınına bakmayı daha fazla sürdüremeyeceğinizi hissediyor musunuz? , Yakınınız hastalandığı zaman yaşamınızın kontrolünü kaybettiğinizi düşünüyor musunuz? ,Yakınınızın bakımını bir başkasının üstlenmesini ister miydiniz? ,Yakınınız için yapılması gerekenler konusunda kararsızlık yaşıyor musunuz? ,Yakınınız için daha fazlasını yapmak zorunda olduğunuzu düşünüyor musunuz? , Yakınınızın bakımında yapabileceğiniz işin en iyisini yaptığınızı düşünüyor musunuz? , Yakınına bakarken genellikle ne kadar güçlük yaşıyorsunuz? Tarzında sorulardan oluşan anket ailelere uygulandı ve sonuçlar puanlandırılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

Travma Sonrası Büyüme Ölçeği: Tedeschi ve Calhoun (1996) tarafından geliştirilen ve Dürü (2006) tarafından (120) Türkçe'ye uyarlanan ölçek travmatik yaşantı sonrası büyümeyi ölçen, 21 maddelik 6'lı Likert tipi (0-5) bir öz bildirim ölçeğidir. Ölçekte en düşük puan 0 ve en yüksek puan 105'tir. Artan puanlar, bireyin travmatik yaşantı karşısında büyüme düzeyinin arttığını göstermektedir. Ölçeğin orijinalinde (Tedeschi ve Calhoun 1996), Cronbach Alfa iç tutarlılık katsayısının .90 olduğu belirtilmektedir. Alt ölçeklerin iç tutarlılığı ise .66 ile .85 arasında değişmektedir. Test-tekrar test güvenilirliği için yapılan çalışmada $r=.71$ olarak bulunmuştur. Ayrıca orijinal ölçeğin iyimserlik, dinsel katılım, dışadönüklük, deneyimlere açıklık, uyumluluk ve vicdanlılık gibi değişkenlerle pozitif yönde anlamlı ilişkisi olduğu ifade edilmiştir. Geçerlik çalışması için yapılan faktör analizinde ise orijinal ölçeğin beş alt boyutu olduğu (başkalarıyla ilişkiler, yeni fırsatlar, kişisel güçlülük, manevi değişim ve yaşamı takdir etme) tespit edilmiştir.

Türkçe'ye uyarlanan ölçeğin ise Cronbach Alfa iç tutarlılık katsayısı .93 olarak hesaplanmıştır. Çalışmada, ölçeğin yapı geçerliğine Temel Eksenler Faktörlemesi ve Varimax rotasyonu ile bakılmış ve beş faktörlü bu çözümde varyansın %67.84'ünün açıklanabildiği belirtilmiştir. Bu bulgular ışığında, Travma Sonrası Büyüme Ölçeği'nin kabul edilebilir düzeyde geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracı olduğu belirtilmiştir.

Şekil 3.1: Travma sonrası büyüme envanteri. Ankette kullanılan sorular ve değerlendirilmesi.



3.3. Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi.

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra Shapiro – Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenlerin tekrarlayan ölçümlerini değerlendirmede eşlendirilmiş tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi, çoklu gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin tekrarlayan ölçümlerini değerlendirmede Friedman testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, çoklu gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Testi alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Kullanılan ölçeklerin güvenilirliğini belirlemede Cronbach Alfa değeri kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

COVID-19 pandemisi döneminde fenilketonürlü çocukların (0-6 yaş grubu) ve ailelerinin karşılaştıkları zorlukları gözlemlemek amacıyla yapılan bu çalışmamızda, tüm gönüllü katılımcıların dosyaları retrospektif olarak incelendi ve hasta ailelerine online form ve telefon yoluyla ölçekler uygulandı.

Araştırmamıza katılan fenilketonürlü çocukların ve bakım veren ebeveyn bilgileri, pandemi öncesi dönemde ve pandemi döneminde hastaların kan gönderme sıklıkları, kan değerleri, hasta dosyalarının incelenmesi ve ailelere yapılan ölçekler yoluyla belirlendi. Takip ve tedavi süreciyle ilgili bilgiler almak için online form ve iletişim (telefon) yoluyla 6 sorudan oluşan (pandemi döneminde metabolizma merkezine ulaşmakta güçlük çektiniz mi, kuru kan örneği ile takipte sıklık yaşadınız mı, mama bulmakta sıkıntı yaşadınız mı, mama değişikliği yaptınız mı, yeni mamaya alışmakta güçlük çektiniz mi, telefon, mail veya what's up üzerinden tele sağlık hizmeti alabildiniz mi?) anket uygulandı. Bunun yanı sıra ailelere Bakım Verme Yüğü Ölçeğı (22 soru) ve Travma Sonrası Büyüme Envanteri (21 soru) kaynak olarak üretilen toplam 43 sorudan oluşan ölçek yapıldı. Çalışmamız sonucunda elde edilen tüm veriler kaydedildi ve istatistiksel olarak değerlendirildi.

Tablo 4.1 : Ölçeklerin güvenilirlikleri için Alfa Cronbach değerleri

		Alfa Cronbach Değeri
Travma Sonrası Büyüme Envanteri	Kendini algılamadaki değişiklikler	0,924
	Yaşam felsefesindeki değişiklikler	0,910
	İlişkilerdeki değişiklikler	0,957
	Total Puan	0,930
Bakım Veren Yüğü Ölçeğı	Total Puan	0,839

Ölçeklerin güvenilirlikleri için Alfa Cronbach değerlerine bakılmıştır; **Kendini algılamadaki değişiklikler** 0,924, **Yaşam felsefesindeki değişiklikler** 0,910, **İlişkilerdeki değişiklikler** 0,957, **Travma Sonrası Büyüme Envanteri** 0,930 bulunmuş, **Bakım Veren Yüğü Ölçeğı** 0,839 bulunmuştur. Tüm değerler istenilen 0,700 ün üzerindedir.

Tablo 4.2: Hasta ailelerinin demografik özellikleri ve takip, tedavi süreciyle ilgili bilgiler

		n	%
Cinsiyeti	Erkek	57	51,35
	Kadın	54	48,65
Bakımı veren esas kişi olan	Anne	108	97,30
	Baba	3	2,70
Bakım veren kişi yaş aralığı	20-30 Yaş	52	46,85
	30-40 Yaş	47	42,34
	40-50 Yaş	11	9,91
	50-60 Yaş	1	0,90
Öğrenim durumu	İlkokul	34	30,91
	Ortaokul	28	25,45
	Lise	20	18,18
	Üniversite	28	25,45
Bakım veren anne ise çalışıyor mu	Hayır	92	83,64
	Evet	18	16,36
Bakım veren kişinin mesleği	Kamu görevlisi	7	7,29
	Özel sektör çalışanı	16	16,67
	Serbest meslek mensubu	4	4,17
	Diğer	69	71,88
1. Pandemi döneminde metabolizma merkezine ulaşmakta güçlük çektiniz mi?	Hayır	22	20,18
	Evet	58	53,21
	Bazen	29	26,61
2. Pandemi döneminde kuru kan örneği ile fenilalanin düzeyi takibinde sorun yaşadınız mı ?	Hayır	68	61,82
	Evet	27	24,55
	Bazen	15	13,64
3. Pandemi döneminde mama bulmakta sıkıntı yaşadınız mı?	Hayır	86	81,13
	Evet	19	17,92
	Bazen	1	0,94
4. Pandemi döneminde mama değişikliği yapmak zorunda kaldınız mı?	Hayır	88	83,02
	Evet	17	16,04
	Bazen	1	0,94
5. Cevabınız Evet ise, yeni mamaya alışmakta güçlük çektiniz mi ?	Hayır	50	75,76
	Evet	16	24,24
6. Telefon,whatsup,e-mail yoluyla uzaktan sağlık hizmeti aldınız mı	Hayır		
	Evet		
	Fikrim yok		

Ailede bakım veren esas kişinin ailelerin %97,3'ünde anne, %2,7'sinde baba olduğu, %46,85'nin 20-30 yaş, %42,34'nün 30-40 yaş, %9,91'in 40-50 yaş ve %0,90'ın 50-60 yaş aralığında olduğu tespit edilmiştir. Bakım veren kişilerin öğrenim durumu değerlendirildiğinde %30,91'inin ilkokul, %25,45'nin ortaokul, %18,18'nin lise, %25,45'nin üniversite mezunu olduğu ve %83,64'ünün çalışmadığı, %16,36'sının çalıştığı görülmüştür. Bakım verenin kişinin %7,29'u kamu görevlisi, %16,76'ı özel sektör çalışanı, %4,17'si serbest meslek mensubu ve %71,88 diğer meslek grubuna ait olduğu saptanmıştır.

Pandemi döneminde metabolizma merkezine ulaşmakta güçlük çekme durumu değerlendirildiğinde %20,18'i güçlük yaşamadığını, %53,21'i ise güçlük yaşadığını, %26,61'i ise bazen güçlük yaşadığını belirtmiştir. Pandemi döneminde kuru kan örneği ile fenilalanin düzeyi takibinde sorun yaşama durumu değerlendirildiğinde %61,82'i sorun yaşamadığını, %24,55'i sorun yaşadığını, %13,64'ü ise bazen sorun yaşadığını bildirmiştir. Bakım verenlerin %81,13'ü pandemi döneminde tıbbi formula temininde sıkıntı yaşamadığını, %17,92'i sıkıntı yaşadığını, %0,94'ü ise bazen sıkıntı yaşadığını rapor etmiştir. Ailelerin %83,02'si pandemi döneminde tıbbi formula değişikliği yapmak zorunda kalmazken, %16,04'ü tıbbi formula değişikliği yapmak zorunda kaldığını, %0,94'ü ise bazen tıbbi formula değişikliği yapmak zorunda kaldığını belirtmiştir. Tıbbi formula değişikliği yapmak zorunda kalanların %75,76'sı alışmakta güçlük çekmezken, %24,24'ü alışmakta güçlük yaşadığını bildirmiştir (Tablo-4.1)

Hastaların Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları

PKU hastalarının 60'u (%48,76) kız çocuk, 62'si (%51,24) erkek çocuk olmak üzere toplam 121 hastanın kan gönderme sıklığı ve kan phe, tyr, phe/tyr düzeyleri pandemi öncesi dönemdeki 3 ay ve pandemi dönemindeki 3 ayda karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.3: Hastaların yaş dağılımı

	n	Yaş (Ay)	Minimum	Maximum
Kadın	60	48,03±19,28	13	81
Erkek	62	48,42±18,59	13	82
Toplam	122	48,23±18,85	13	82

Tablo 4.4: Hastaların cinsiyet, hastalık grubu ve izlem durumları

		n	%
Cinsiyet	Kadın	60	48,76
	Erkek	62	51,24
Hastalık grubu	Boş	19	15,7
	HPKU	32	26,44
	KPKU	70	57,85
BH4 YANITLI	Hayır	109	91,60
	Evet	10	8,40
Aralık Test Sayısı	1	38	31,15
	2	48	39,34
	3	21	17,21
	4	11	9,02
	5	4	3,28
Ocak Test Sayısı	0	6	4,92
	1	34	27,87
	2	46	37,70
	3	27	22,13
	4	7	5,74
	5	2	1,64
Şubat Test Sayısı	0	6	4,92
	1	38	31,15
	2	50	40,98
	3	19	15,57
	4	6	4,92
	5	3	2,46
Nisan Test Sayısı	0	55	45,08
	1	38	31,15
	2	19	15,57
	3	9	7,38
	4	1	0,82
Haziran Test Sayısı	0	20	16,39

1	46	37,70
2	41	33,61
3	13	10,66
4	2	1,64

Tablo 4.5: Aylara göre Phe test sayıları

Aylar	Phe çalışılan test sayısına göre hastalar (N)						Toplam Test sayısı (n)	Ort ±SD (TTS/122)
	1 test	2 test	3 test	4 test	5 test	0 test		
Aralık 2019	38	48	21	11	4	-	261	2,14±1,06
Ocak 2020	34	46	27	7	2	6	245	2,01±1,04
Şubat 2020	38	50	19	6	3	6	235	1,92±1,04
Mart 2020	46	39	15	5	-	16	189	1,56±1,01
Nisan 2020	38	19	9	1	-	55	107	0,88±0,98
Mayıs 2020	52	28	8	-	-	34	132	1,08±0,88
Haziran 2020	46	41	13	2	-	20	175	1,43±0,95

N*: hasta sayısı , n*: test sayısı

Tablo 4.6: Pandemi öncesi ve pandemi dönemi aylarda test sayıları arasındaki farklar

	N	Test Sayısı
Aralık Test Sayısı	122	2,14±1,06
Ocak Test Sayısı	122	2,01±1,04
Şubat Test Sayısı	122	1,92±1,04
Nisan Test Sayısı	122	0,88±0,98
Mayıs Test Sayısı	122	1,08±0,88
Haziran Test Sayısı	122	1,43±0,95
P		0,0001

†Eşlendirilmiş Tek Yönlü Varyans Analizi

Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma Testi	p
Aralık / Ocak	0,201
Aralık / Şubat	0,02
Aralık / Nisan	0,0001
Aralık / Mayıs	0,0001
Aralık / Haziran	0,0001
Ocak / Şubat	0,373
Ocak / Nisan	0,0001
Ocak / Mayıs	0,0001
Ocak / Haziran	0,0001
Şubat / Nisan	0,0001
Şubat / Mayıs	0,0001
Şubat / Haziran	0,0001
Nisan / Mayıs	0,017
Nisan / Haziran	0,0001
Mayıs / Haziran	0,0001

Aralık, Ocak, Şubat, Nisan, Mayıs ve Haziran Test Sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Aralık ayı test sayısı ortalamaları Şubat, Nisan, Mayıs ve Haziran test sayısı ortalamalarından yüksektir ($p=0,02$, $p=0,0001$).

Ocak ayı test sayısı ortalamaları Nisan, Mayıs ve Haziran test sayısı ortalamalarından Yüksek bulunmuş ($p=0,0001$), Şubat ayı Test Sayısı ortalamaları Nisan, Mayıs ve Haziran test sayısı ortalamalarından yüksek bulunmuş ($p=0,0001$), Nisan ayı Test Sayısı ortalamaları Mayıs ve Haziran Test Sayısı ortalamalarından düşük bulunmuş ($p=0,017$, $p=0,0001$), Mayıs ayı test sayısı ortalamaları Haziran test sayısı ortalamalarından düşük bulunmuştur ($p=0,0001$).

Tablo 4.7: Üç aylık takip başarısı (yapılan test sayısı / yapılması gereken test sayısı)

Yaş aralığı	0-3 yaş (n=43)		3-6 yaş (n=79)		p*
Aylar	Aralık- Ocak Şubat	Nisan Mayıs Haziran	Aralık Ocak Şubat	Nisan Mayıs Haziran	
Yapılan Test sayısı	312	202	430	214	
Hedeflenen test sayısı	387		474		
Takip başarısı (%)	80,6	52	90,7	45,1	0,0001

Tablo 4.8: Pandemi öncesi ve pandemi aylarında Phe, Tyr analizi sonuçlarının karşılaştırılması

		N	Minimum	Maximum	Ort±SS
Aralık N=261	Try 1.Ölçüm	121	30,75	186,45	74,06±30,81
	Try 2.Ölçüm	84	11,35	183,59	73,48±28,03
	Try 3.Ölçüm	37	34,01	200,64	74,54±30,94
	Try 4.Ölçüm	15	39,10	113,10	82,44±21,58
	Try 5.Ölçüm	4	49,10	99,50	69,53±21,29
	Phe 1.Ölçüm	121	16,09	985,50	344,04±189
	Phe 2.Ölçüm	84	11,32	809,06	349,33±201,75
	Phe 3.Ölçüm	37	7,16	748,10	302,5±203,27
	Phe 4.Ölçüm	15	112,60	905,50	338,92±202,84
	Phe 5.Ölçüm	4	46,30	283,30	152,08±97,97
	Try/Phe 1.Ölçüm	121	0,18	19,44	5,27±3,58
	Try/Phe 2.Ölçüm	84	0,30	18,67	5,22±3,75
	Try/Phe 3.Ölçüm	37	0,09	20,77	4,86±4,31
	Try/Phe 4.Ölçüm	15	1,10	9,76	4,43±2,67
	Try/Phe 5.Ölçüm	4	0,47	4,42	2,47±1,66
Ocak N=245	Try 1.Ölçüm	116	28,30	422,10	76,48±46,7
	Try 2.Ölçüm	82	24,41	168,45	74,81±32,17
	Try 3.Ölçüm	36	26,53	177,08	74,5±28,75
	Try 4.Ölçüm	9	34,92	117,44	78,06±23,68
	Try 5.Ölçüm	2	41,83	94,64	68,24±37,34
	Phe 1.Ölçüm	116	29,40	956,49	331,85±198,36
	Phe 2.Ölçüm	82	17,98	1069,30	360,29±251,95

Şubat N=235	Phe 3.Ölçüm	36	52,78	1089,86	297,41±197,69
	Phe 4.Ölçüm	9	70,34	462,65	230,19±140,86
	Phe 5.Ölçüm	2	134,81	224,36	179,59±63,32
	Try/Phe 1.Ölçüm	116	0,21	17,54	5,06±3,52
	Try/Phe 2.Ölçüm	82	0,17	28,04	5,53±4,93
	Try/Phe 3.Ölçüm	36	0,41	20,30	4,65±4,09
	Try/Phe 4.Ölçüm	9	0,60	7,20	3,32±2,14
	Try/Phe 5.Ölçüm	2	2,37	3,22	2,8±0,6
	Try 1.Ölçüm	118	21,80	415,80	81,68±44,67
	Try 2.Ölçüm	78	30,34	396,69	79,46±47,38
	Try 3.Ölçüm	28	31,61	138,04	65,26±23,24
	Try 4.Ölçüm	9	50,96	141,14	80,54±29,66
	Try 5.Ölçüm	3	91,30	141,90	108,62±28,83
	Phe 1.Ölçüm	118	27,14	1122,41	298,78±199,58
	Phe 2.Ölçüm	78	20,81	739,47	293,1±185,76
	Phe 3.Ölçüm	28	12,02	610,20	278,21±161,4
	Phe 4.Ölçüm	9	73,01	701,34	236,46±196,46
	Phe 5.Ölçüm	3	66,78	1024,60	423,11±523,87
	Try/Phe 1.Ölçüm	118	0,30	14,76	4,35±3,34
	Try/Phe 2.Ölçüm	78	0,20	24,37	4,54±3,86
	Try/Phe 3.Ölçüm	28	0,21	16,76	5±3,92
	Try/Phe 4.Ölçüm	9	0,68	8,87	3,27±2,72
	Try/Phe 5.Ölçüm	3	0,73	7,22	3,29±3,46
Nisan N=107	Try 1.Ölçüm	67	24,23	352,21	81,76±44,68
	Try 2.Ölçüm	29	28,66	142,76	62,33±28,05
	Try 3.Ölçüm	10	24,01	81,74	49,58±16,76
	Try 4.Ölçüm	1	33,28	33,28	33,28±.
	Try 5.Ölçüm	0			
	Phe 1.Ölçüm	67	16,26	1321,24	287,81±220,92
	Phe 2.Ölçüm	29	11,51	880,87	259,57±170,78
	Phe 3.Ölçüm	10	40,57	369,53	191,8±96,5
	Phe 4.Ölçüm	1	144,00	144,00	144±.
	Phe 5.Ölçüm	0			
	Try/Phe 1.Ölçüm	67	0,09	27,36	4,35±4,04
	Try/Phe 2.Ölçüm	29	0,10	14,66	5,04±3,62
	Try/Phe 3.Ölçüm	10	0,50	10,45	4,62±3,1
	Try/Phe 4.Ölçüm	1	4,33	4,33	4,33±.
	Try/Phe 5.Ölçüm	0			
Mayıs N=133	Try 1.Ölçüm	89	34,42	166,59	74,3±29,51
	Try 2.Ölçüm	36	24,69	117,87	64,06±22,22
	Try 3.Ölçüm	8	50,79	95,36	72,74±18,32
	Try 4.Ölçüm	0			
	Try 5.Ölçüm	0			
	Phe 1.Ölçüm	89	16,02	1328,71	320,59±191,47
	Phe 2.Ölçüm	36	52,92	685,66	255,34±135,18
	Phe 3.Ölçüm	8	110,42	373,56	230,64±112,47
	Phe 4.Ölçüm	0			

	Phe 5.Ölçüm	0			
	Try/Phe 1.Ölçüm	89	0,26	13,50	4,86±3,12
	Try/Phe 2.Ölçüm	36	0,67	11,46	4,64±3,06
	Try/Phe 3.Ölçüm	8	1,36	7,35	3,4±2,04
	Try/Phe 4.Ölçüm	0			
	Try/Phe 5.Ölçüm	0			
	Try 1.Ölçüm	103	28,40	154,57	68,66±25,9
	Try 2.Ölçüm	56	27,70	127,72	55,9±22,2
	Try 3.Ölçüm	15	30,32	103,60	58,71±20,98
	Try 4.Ölçüm	2	48,26	69,18	58,72±14,79
	Try 5.Ölçüm	0			
	Phe 1.Ölçüm	103	35,92	1025,49	326,23±184,43
	Phe 2.Ölçüm	56	15,91	1259,94	302,32±226,56
	Phe 3.Ölçüm	15	170,52	1203,23	310,16±253,44
	Phe 4.Ölçüm	2	116,85	272,23	194,54±109,87
	Phe 5.Ölçüm	0			
	Try/Phe 1.Ölçüm	103	0,53	20,72	5,39±3,63
	Try/Phe 2.Ölçüm	56	0,34	19,43	6,1±4,6
	Try/Phe 3.Ölçüm	15	2,22	11,61	5,27±2,35
Haziran	Try/Phe 4.Ölçüm	2	2,42	3,93	3,18±1,07
N=176	Try/Phe 5.Ölçüm	0			

Pandemi öncesi aylarda, Fenilalanin, Tirozin ölçümlerinin ortalamaları ile, pandemi dönemindeki aylarda ölçülen Fenilalanin tirozin ölçümlerinin ortalamaları, hedef tedavi değerleri sınırlarının arasında idi.

Tablo 4.9: Pandemi öncesi ve pandemi aylarında Phe ortalamalarının karşılaştırılması

Aylık Phe test sayısı (n)	Ortalama Phe $\mu\text{M/L}$ (ort±SD)					
	Aralık (n=261)	Ocak (n=245)	Şubat (n=235)	Nisan (n=107)	Mayıs (n=132)	Haziran (n=175)
1	344,04±189 (N=38)	331,85±198,36 (N=34)	298,78±199,58 (N=38)	287,81±220,92 (N=38)	320,59±191,47 (N=52)	326,23±184,43 (N=46)
2	349,33±201,75 (N=48)	360,29±251,95 (N=46)	293,1±185,76 (N=50)	259,57±170,78 (N=19)	255,34±135,18 (N=28)	302,32±226,56 (N=41)
3	302,5±203,27 (N=21)	297,41±197,69 (N=27)	278,21±161,4 (N=19)	191,8±96,5 (N=9)	230,64±112,47 (N=8)	310,16±253,44 (N=13)
4	338,92±202,84 (N=11)	230,19±140,86 (N=7)	236,46±196,46 (N=6)	144± (N=1)	N=0	194,54±109,87 (N=2)
5	152,08±97,97 (N=4)	179,59±63,32 (N=2)	119,75±23,87 (N=3)	N=0	N=0	N=0
0	N=0	N=6	N=6	N=55	N=34	N=20

N: hasta sayısı , **n:** test sayısı

Tablo 4.10: Üç aylık tedavi başarısı (Hedef değerde çıkan test sayısı / Yapılan test sayısı):

	Aralık Ocak Şubat	Nisan Mayıs Haziran	p*
Hedef değerde sonuçlanan test sayısı	479	302	
Yapılan test sayısı	741	416	
Tedavi başarısı (%)	64	72	0,031

Tablo 4.11: Yaşa göre travma sonrası büyüme envanteri ve bakım verme yükü ölçeği sonuçları

		20-30 n:52	Yaş 30-40 n:47	Yaş 40-50 n:12	Yaş p‡
	Kendini algılamadaki değişiklikler	23,21±11,7	21,77±14,75	24,83±10,62	0,726
Travma Sonrası	Yaşam felsefesindeki değişiklikler	9,62±5,74	9,72±6,85	13,33±5,28	0,158
Büyüme	İlişkilerdeki değişiklikler	6,04±5,89	6,62±5,52	8,67±6,14	0,365
Envanteri	Total Puan	38,81±20,97	38,11±25,24	46,83±18,26	0,479
	Bakım Veren Yükü Ölçeği Total Puan	26,23±10,39	23,21±9,35	27,75±17,63	0,270

‡Tek Yönlü Varyans Analizi

20-30 Yaş, 30-40 Yaş ve 40-50 Yaş gruplarının Kendini algılamadaki değişiklikler ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,726$).

20-30 Yaş, 30-40 Yaş ve 40-50 Yaş gruplarının Yaşam felsefesindeki değişiklikler ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,158$).

20-30 Yaş, 30-40 Yaş ve 40-50 Yaş gruplarının İlişkilerdeki değişiklikler ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,365$).

20-30 Yaş, 30-40 Yaş ve 40-50 Yaş gruplarının Travma Sonrası Büyüme Envanteri Total Puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,479$).

20-30 Yaş, 30-40 Yaş ve 40-50 Yaş gruplarının Bakım Veren Yükü Ölçeği Total Puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,270$).

Tablo 4.12: Eğitim seviyesine göre travma sonrası büyüme envanteri ve bakım verme yükü ölçeği sonuçları

		İlkokul n:34	Ortaokul n:28	Lise n:20	Üniversite n:28	p‡
Travma Sonrası Büyüme Envanteri	Kendini algılamadaki değişiklikler	23,41±12,82	23,82±11,69	24,6±12,58	19,29±14,5	0,446
	Yaşam felsefesindeki değişiklikler	10,29±6,09	10,61±6,36	9,05±6,05	9,61±6,5	0,823
	İlişkilerdeki değişiklikler	6,35±5,68	7,39±6,05	5,7±5,15	6,64±6,27	0,789
	Total Puan	39,97±22,51	41,82±22,42	39,35±20,73	35,54±24,88	0,771
Bakım Veren Yükü Ölçeği						
Total Puan		27,76±12,56	24,21±9,54	22,1±7,9	24,46±11,81	0,289

‡Tek Yönlü Varyans Analizi

İlkokul, Ortaokul, Lise ve Üniversite gruplarının Kendini algılamadaki değişiklikler ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,446$).

İlkokul, Ortaokul, Lise ve Üniversite gruplarının Yaşam felsefesindeki değişiklikler ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,823$).

İlkokul, Ortaokul, Lise ve Üniversite gruplarının İlişkilerdeki değişiklikler ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,789$).

İlkokul, Ortaokul, Lise ve Üniversite gruplarının Travma Sonrası Büyüme Envanteri Total Puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,771$).

20-30 Yaş, 30-40 Yaş ve 40-50 Yaş gruplarının Bakım Veren Yükü Ölçeği Total Puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,289$).

Tablo 4.13: Mesleğe göre travma sonrası büyüme envanteri ve bakım verme yükü ölçeği sonuçları

		Kamu görevlisi n:7	Özel sektör çalışanı n:16	Serbest meslek mensubu n:4	Diğer n:69	p‡
Travma Sonrası Büyüme Envanteri	Kendini algılamadaki değişiklikler	14±12,22	23,75±12,51	16,75±19,45	24,32±12,31	0,157
	Yaşam felsefesindeki değişiklikler	10,29±7,09	10,13±4,65	7±8,37	10,55±6,25	0,736
	İlişkilerdeki değişiklikler	4,71±5,35	5,25±4,68	5±6,78	7,26±6	0,426
	Total Puan	29±21,52	39,13±18,87	28,75±33,23	42,13±22,52	0,345
Bakım Veren Yükü Ölçeği						
	Total Puan	35,14±10,35	21,63±6,09	25,5±9,68	24,67±11,65	0,660

‡Tek Yönlü Varyans Analizi

Kamu Görevlisi, Özel Sektör Çalışanı, Serbest Meslek Mensubu ve Diğer çalışma gruplarının Kendini algılamadaki değişiklikler ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,157$).

Kamu Görevlisi, Özel Sektör Çalışanı, Serbest Meslek Mensubu ve Diğer çalışma gruplarının Yaşam felsefesindeki değişiklikler ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,736$).

Kamu Görevlisi, Özel Sektör Çalışanı, Serbest Meslek Mensubu ve Diğer çalışma gruplarının İlişkilerdeki değişiklikler ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,426$).

Kamu Görevlisi, Özel Sektör Çalışanı, Serbest Meslek Mensubu ve Diğer çalışma gruplarının Travma Sonrası Büyüme Envanteri Total Puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,345$).

Kamu Görevlisi, Özel Sektör Çalışanı, Serbest Meslek Mensubu ve Diğer çalışma gruplarının Bakım Veren Yükü Ölçeği Total Puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,660$).

Tablo 4.14: Cinsiyete göre travma sonrası büyüme envanteri ve bakım verme yükü ölçeği sonuçları

		Erkek n:57	Kadın n:54	p*
Travma	Kendini algılamadaki değişiklikler	21,12±13,19	24,52±12,5	0,167
Sonrası	Yaşam felsefesindeki değişiklikler	9,05±6,02	11,13±6,35	0,08
Büyüme	İlişkilerdeki değişiklikler	5,91±5,47	7,26±6,04	0,220
Envanteri	Total Puan	36,04±22,34	42,91±22,53	0,110
	Bakım Veren Yükü Ölçeği Total Puan	24,89±9,45	25,35±12,48	0,828

***Bağımsız t testi**

Erkek ve kadın gruplarının Kendini algılamadaki değişiklikler ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,167$).

Erkek ve kadın gruplarının Yaşam felsefesindeki değişiklikler ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,08$).

Erkek ve kadın gruplarının İlişkilerdeki değişiklikler ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,220$).

Erkek ve kadın gruplarının Travma Sonrası Büyüme Envanteri Total Puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,110$).

Erkek ve kadın gruplarının Bakım Veren Yükü Ölçeği Total Puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,828$).

Tablo 4.15: Bakım vereninin anne veya baba olmasına göre travma sonrası büyüme envanteri ve bakım verme yükü ölçeği sonuçları

Bakımı veren esas kişi olan		Anne n:108	Baba n:3	p*
Travma	Kendini algılamadaki değişiklikler	22,92±13,04	17,67±6,03	0,490
Sonrası	Yaşam felsefesindeki değişiklikler	10,11±6,25	8,33±7,23	0,629
Büyüme	İlişkilerdeki değişiklikler	6,56±5,8	6,67±5,03	0,976
Envanteri	Total Puan	39,56±22,78	32,67±15,57	0,604
Bakım Veren Yükü Ölçeği Total Puan		25,25±11,08	20,33±5,13	0,447

*Bağımsız t testi

Bakımı veren esas kişi olan Anne ve Baba gruplarının Kendini algılamadaki değişiklikler ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,490$).

Bakımı veren esas kişi olan Anne ve Baba gruplarının Yaşam felsefesindeki değişiklikler ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,629$).

Bakımı veren esas kişi olan Anne ve Baba gruplarının İlişkilerdeki değişiklikler ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,976$).

Bakımı veren esas kişi olan Anne ve Baba gruplarının Travma Sonrası Büyüme Envanteri Total Puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,604$).

Bakımı veren esas kişi olan Anne ve Baba gruplarının Bakım Veren Yükü Ölçeği Total Puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,447$).

Tablo 4.16: Bakım vereninin çalışma durumuna göre travma sonrası büyüme envanteri ve bakım verme yükü ölçeği sonuçları

		Çalışmıyor	Çalışıyor	
Bakım veren anne ise çalışıyor mu		n:92	n:18	p*
Travma	Kendini algılamadaki değişiklikler	22,57±12,83	24,44±13,73	0,575
Sonrası	Yaşam felsefesindeki değişiklikler	10,07±6,27	10,61±5,96	0,734
Büyüme	İlişkilerdeki değişiklikler	6,6±5,98	6,44±4,84	0,919
Envanteri	Total Puan	39,2±23,03	41,5±20,78	0,694
Bakım Veren Yükü Ölçeği Total Puan		24,4±10,95	29,28±10,6	0,085

***Bağımsız t testi**

Bakım veren anne ise çalışıyor mu Çalışmıyor ve Çalışıyor gruplarının Kendini algılamadaki değişiklikler ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,575).

Bakım veren anne ise çalışıyor mu Çalışmıyor ve Çalışıyor gruplarının Yaşam felsefesindeki değişiklikler ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,734).

Bakım veren anne ise çalışıyor mu Çalışmıyor ve Çalışıyor gruplarının İlişkilerdeki değişiklikler ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,919).

Bakım veren anne ise çalışıyor mu Çalışmıyor ve Çalışıyor gruplarının Travma Sonrası Büyüme Envanteri Total Puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,694).

Bakım veren anne ise çalışıyor mu Çalışmıyor ve Çalışıyor gruplarının Bakım Veren Yükü Ölçeği Total Puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,085).

5. TARTIŞMA

Fenilketonüri (PKU) otozomal resesif geçişli, doğumsal aminoasit metabolizması bozukluğu hastalığıdır. Fenilalaninin (Phe) amino asitinin tiroisine (Tyr) dönüştürülmesi için gerekli olan fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin aktivitesinde değişken bir eksiklik ile karakterize edilir. Düşük PAH aktivitesi nedeniyle ortaya çıkan Phe'nin vücutta birikmesi, zihinsel engel, büyüme geriliği ve nöbetler de dahil olmak üzere önemli nörolojik bozukluklara yol açar ve entelektüel zayıflığın en yaygın biyokimyasal nedenidir. Ek olarak, çeşitli hiperfenilalaninemi seviyelerinde PKU ile ilişkili olabilen bir dizi nöropsikiyatrik ve bilişsel değişiklikler vardır (1). İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, Doğumsal Metabolik hastalık izlem merkezinde, yaşa göre belirlenen izlem sıklığı, takip başarısını, hedef Phe değerleri ise tedavi başarısını göstermektedir. Bu çalışmada COVID-19pandemi döneminde merkezimizde takip edilen fenilketonürlü çocukların izlem ve tedavi başarılarını değerlendirmek ve ailelerinin bu süreçte karşılaştıkları zorlukları sorgulayan ölçekler ile pandeminin etkisini tespit etmeyi amaçladık.

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), Aralık 2019'da Çin'de ortaya çıkan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu yeni bir bulaşıcı hastalıktır. Yeni koronavirüs dünya çapında hızla yayıldı ve 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) salgını bir pandemi olarak sınıflandırdı (2). 20 Ekim 2020 itibarıyla, dünya çapında 40.114.293 doğrulanmış COVID19 vakası (bunların 8.027.954'ü Avrupa'da) ve 1.114.692 küresel ölüm (121), ülkeler ve bölgeler arasında farklı insidans oranları ve ölümlerle gerçekleşti. Diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gibi altta yatan sağlık koşullarının varlığı, şiddetli COVID-19ve ölüm ile ilişkilendirilmiştir (122). Devam eden SARS-CoV-2 salgını, sağlık hizmetlerinin nasıl organize edildiği ve sunulduğu da dahil olmak üzere, günlük hayatımızın tüm yönlerini aniden değiştirdi. Pandemi Avrupa çapında ulusal sağlık sistemlerini ciddi şekilde etkiledi: COVID-19hastalarını tedavi eden yoğun bakım üniteleri ve acil tıp bölümlerinde acil yükün yanı sıra, çoğu hastane acil olmayan başvuruların, prosedürlerin ve nadir kalıtsal metabolik hastalıkları (KMH) olanlar da dahil olmak üzere tüm hastalıklardan etkilenen hastalara sağladıkları hizmetleri ertelediler.

Ateş veya enfeksiyon gibi olaylarda metabolik dengesizlik olabileceğinden, KMH hastaları sürekli takip, tedavi ve diyet ayarlamalarını gerektirir. Sıradan durumlarda, nadir hastalıklar olan KMH'lar, sınırlı kaynakların ayrıldığı, çoğunlukla ihmal edilen durumlardı ve COVID-19 salgını bu durumu daha da artırmıştır. KMH hastalarının uygun takibinin bozulması, klinik durumlarını büyük ölçüde tehlikeye atabilir ve hastalığın seyrini, yalnızca tıbbi açıdan değil, aynı zamanda sosyal ve psikolojik açıdan da kötüleştirebilir. Aynı zamanda olası depresyon, anksiyete ve panik atak gibi sorunları da tetikleyebilir. EURORDIS ve NORD gibi uluslararası hasta kuruluşlarından (PO) yapılan son anketler, SARS-CoV-2'nin dünya çapındaki nadir hastalık topluluğu üzerindeki zararlı etkilerini ortaya çıkarmıştır: tıbbi bakımın kesintiye uğraması ve bölümlerin kapatılmasından, ilaç kıtlığına, COVID-19 ile ilgili önemli endişelerden nadir hastalıkların mevcut ve gelecekteki yönetimi üzerindeki etkisine kadar pek çok konuda artan sorunlar ifade edilmiştir. İtalya ve İrlanda'da yapılan ulusal çalışmalarda da benzer sonuçlar gözlenmiştir. Bu sonuçlar, mevcut acil durumda anketlerin nadir hastalık hastalarının şu anda ve gelecekteki ihtiyaçlarını anlamak için önemli kaynaklar olduğunu göstermektedir (123).

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nde takip edilen PKU hastalarının pandemi dönemindeki durumlarını ve ihtiyaçlarını tespit etmek amacıyla Kasım 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilen araştırmaya, klasik veya hafif fenilketonüri (PKU) tanısıyla takip edilen 0-6 yaş arası 122 (60 kız, 62 erkek) çocuk hasta dahil edilmiştir ve 111 ebeveyn, çevrim içi form ve uzaktan iletişim (telefon) yoluyla ölçek sorularını yanıtlamıştır. Çalışmada hastaların demografik özellikleri, poliklinik ziyaret sayıları, diyet kontrolü sıklığı ve kan fenilalanin düzeyleri dosyalarından geriye dönük olarak incelenerek kaydedildi ve pandemi öncesi 3 ay (Aralık, Ocak, Şubat) ve pandemi dönemi 3 aylık (Nisan, Mayıs, Haziran) dönemlerde karşılaştırıldı. Online anket çalışması ile ailelerin yaşadığı yük ve pandeminin aileler üzerinde travmatik büyüme etkisi oluşturup oluşturmadığı ölçüldü. Ailelerin durumlarını değerlendirmek için iki tip ölçek çalışması uygulandı. Online form doldurma ve telefonla iletişim yoluyla yapılan "Bakım verme yükü" ölçeğinde, elde edilen toplam puanlar orta derece yükü işaret ederken, Travma Sonrası büyüme envanterinde ise, anlamlı farklılıklar gözlemlenmemiştir.

Dorfman ve arkadaşları tarafından, pandemic dönemi 31 Mayıs ve 9 Temmuz tarihleri arasında, İsrail Schneider Çocuk Tıp Merkezindeki Gastroenteroloji, Beslenme ve Karaciğer Hastalıkları Enstitüsü'nde tedavi edilen tüm pediatrik enflamatuvar barsak hastalıkları olan hastalar arasında yapılandırılmış bir telefon görüşmesine dayanan kesitsel bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda, COVID-19 salgını sırasında çoğu hasta (n=169, % 69,3) sağlık hizmetlerinin sunumunda herhangi bir farklılık hissetmediğini bildirirken, 43'ünde (% 17,6) bir kötüleşme olduğu ve 32'sinde (% 13,1) iyileşme kaydedildiği görülmüştür. Bir hasta alt grubu (116,% 47,5) COVID-19 salgını sırasında normal kliniklere gitmekte rahat olmadıklarını bildirirken, 84 (% 34,4) hasta klinik ziyaretlerini kaçırmıştır. COVID-19 pandemisinin, tele-tıp uygulamaları yoluyla, kronik hastalıkları olan hastaların yönetimi üzerinde büyük bir etkisi olduğu görüldü. Çalışmanın yapıldığı Enstitü, hastaların bakımındaki boşluğu kısmen dolduran bu stratejiyi benimsediğinden, çoğu hastanın sağlık hizmeti sunumunda herhangi bir değişiklik hissetmediği sonucuna varıldı. Fizik muayenenin gerçekleştirilememesine rağmen tele-tıpın, kabul edilebilir tıbbi bakım sağlayabildiği ve hatta uyumu iyileştirme ve takip kaybını azaltma potansiyeline sahip olduğu açık bir şekilde görülmüştür (127). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tedavi başarısında gözlenen nispi iyileşme, uzaktan bakımın sağlanmasıyla açıklanabilir. Ancak az sayıda aile, riske rağmen randevu alabildiği takdirde yüz yüze muayeneyi tercih edeceğini ifade etmiştir.

İtalya'da, akut ve kronik non-COVID-19 rahatsızlıkları olan binlerce hasta, son haftalarda uzman bakımına erişemediğini ifade etmiştir. Dahası, ayaktan hasta hizmeti almayı planlayan hastalar bile bu dönemde evden çıkma korkusu olduğu için veya ulaşımında sorun yaşadıkları için polikliniklere gelmemişlerdir. Pandemi sırasında, COVID-19'dan farklı herhangi bir tıbbi durum için hastaneye kabul sayısında ciddi bir azalma olduğu kaydedilmiştir. Mauro ve arkadaşları, Milano, San Giuseppe Hastanesi MultiMedica IRCCS'deki COVID-19 kilitlenmesi sırasında acil servis kabullerini analiz ederek, Mart / Nisan 2020 ile Aralık 2019 - Şubat 2020 arasındaki verileri karşılaştırmıştır. Acil servise başvuran hasta sayısının, Mart ve Nisan 2020'de aylık ortalama 2361 hastadan, 1102'ye (-% 53) ve 861'e (-% 63) düştüğü tespit edilmiştir. Bazı klinik durumların morbidite ve mortalitede önemli bir artışla daha da ilerlemesini önlemek için, kronik rahatsızlığı olan hastaların en azından telefonla veya çevrimiçi sağlık konsültasyonu ile izlenmesi ve yönetilmesi, bakıma acil erişime ihtiyaç

duyanların belirlenmesi, hastalığın ciddiyetine göre ayakta tedavi ziyaretlerine öncelik verilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (128).

Elmonem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Covid-19'un hastalar üzerindeki etkilerini tespit etmek amacıyla Avrupa, Asya ve Afrika'daki doğumsal metabolizma hastalarını tedavi eden 16 tıp merkezinden ilgili verileri toplanmıştır. Mart-Mayıs 2020'de anket katılımcıları tarafından bildirilen metabolizma hastaları ile ilgili hizmetlerin sayısındaki medyan düşüş, 2019'un aynı dönemine kıyasla çoğunlukla % 60 ila 80 aralığında olduğu görülmüştür. Bu veriler, 2019'da aynı dönemde 2902 hasta ziyareti ile karşılaştırıldığında Mart 2020'de toplam 865 hasta ziyareti olan katılımcı merkezlere yapılan gerçek hasta ziyaretlerinin sayılarını içermektedir (P = 0,009). Metabolizma hastalarından elde edilen laboratuvar numunelerinin sayısı medyan % 60 azalırken, koyulan yeni metabolik tanıların sayısı medyan % 80 azalmıştır (Mart-Mayıs 2019'daki 195 ile karşılaştırıldığında Mart-Mayıs 2020'de toplam 47 yeni tanı) (129). Bizim çalışmamızda da, benzer şekilde takip başarısında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu sonucuna varılmıştır (%80 'den %50'ye ve %90'dan %45'e). Phe takibi için laboratuvara gelen numune sayısı üç ay için toplamda 741'den, 414'e düşmüştür (%44'lük bir azalma).

Türkiye'de, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde, Aydemir ve arkadaşları, kronik çocukluk çağı hastalıklarının takibinde sağlık hizmetlerini tele-tıp yoluyla sunmayı hedeflediği bir çalışmayı gerçekleştirmiştir. Bu prospektif çalışma, alerji immünoloji, hematoloji ve onkoloji, nefroloji, romatoloji ve doğuştan gelen metabolik bozukluklar dahil olmak üzere beş pediatrik alt uzmanlığı içermektedir. Görüşmeden sonra, hastalardan ve ilgili hekimlerden memnuniyet düzeyini ve sunulan hizmetin kalitesini ölçmek için tasarlanmış bir anket doldurmaları istendi. Hastalar tarafından beyan edilen teletıpın temel avantajı, "ulaşım için zaman kaybetmemek" idi. Katılımcıların temel endişeleri fiziksel ve laboratuvar muayenelerinin yapılmaması olduğu görüldü (130). Aynı şekilde, bizim çalışmamızın sonucuna göre, poliklinik ziyaretlerinin iptal edilmesi nedeniyle, bazı ebeveynler çocukları uzun zamandır muayene edilemediği için endişe duyduğunu ifade etmiştir.

Siow ve arkadaşları, COVID-19 salgını sırasında, bir ortopedik travma kliniği için, teletıp kullanımının ve hasta ziyaretlerinin değişim oranını tespit etmek için çalışma yapmıştır. Acil olmayan klinik ziyaretleri ertelendikten sonra, COVID-19 evde kalma gereği nedeniyle tüm hastalara tele-sağlık hizmetleri teklif edildi. COVID-

19dönemi (16 Mart-10 Nisan 2020), tüm ziyaretlerin yüz-yüze gerçekleştirildiği 16 Mart 2020'den önceki 4 hafta (COVID-19öncesi) ile karşılaştırıldı. Tele sağlık hastalarının medyan (aralık) yaşı 46 idi (20 ila 89). Tele sağlık hizmetlerinin %84'ü (86'nın 72'si) postoperatif ve ameliyatsız hasta hizmeti oluşturdu ve % 16'sı (14/86) yeni hasta ziyaretleriydi. İki dönem arasında genel klinik hacmi 340' tan 233'e (%31) düştü. COVID-19öncesi ve COVID-19dönemleri arasında tele-sağlık aracılığıyla gerçekleştirilen poliklinik yüzdesinde bir artış oldu (% 0 [0/340] karşı % 37 [233'ün 86]; p <0,001). Uygulamanın üçüncü haftasında, tele-sağlık tüm klinik ziyaretlerin yaklaşık yarısını oluşturuyordu (% 57; [30/53]) (131).

Sechi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Koronavirüs Hastalığı-19 (COVID-19) pandemisinin, tedavi gören lizozomal depo bozukluğu olan İtalyan hastalar üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkileri bir telefon anketiyle analiz edildi. Ağızdan tedavi gören hastalar tarafından herhangi bir sorun bildirilmedi. Hastanelerde enzim replasman tedavisi gören hastaların yüzde kırk dokuzunun, evde tedavi görenlerin %6 sının kesintiler yaşadığı tespit edildi. Kaçırılan infüzyonların ana nedenleri enfeksiyon korkusu (% 62.9) ve infüzyon merkezlerinin yeniden düzenlenmesiydi (% 37) (132). Bizim çalışmamızda PKU tedavisinin bir beslenme tedavisi olması ve kullanılan formülaların oral yolla alınabilmesi bir avantaj olduğundan, enzim replasman tedavisi gerektiren hastalara benzer bir kesinti söz konusu olmamıştır. Benzer şekilde, hastaların %20'si pandeminin ilk aylarında mama bulmakta güçlük çektiği ve %19'unun mama değiştirmek zorunda kaldığı tespit edilmiştir.

COVID-19salgınının ilk günlerinde akut koroner sendrom (AKS) nedeniyle hastaneye başvuru oranını araştırmak amacıyla, Kuzey İtalya'daki 15 hastanede akut koroner sendrom için kabul edilen ardışık hastaların klinik ve anjiyografik özelliklerinin retrospektif bir analizini gerçekleştirilmiştir. Çalışma süresi, İtalya'da doğrulanan ilk COVID-19vakası (20 Şubat 2020) ile 31 Mart 2020 arasındaki süre olarak tanımlandı. Çalışma dönemi ile iki kontrol dönemi arasındaki hastaneye yatış oranları karşılaştırıldı: bir önceki yıldaki karşılık gelen dönem (20 Şubat - 31 Mart 2019) ve aynı yıl içindeki daha erken bir dönem (1 Ocak - 19 Şubat 2020). Çalışma döneminde AKS nedeniyle hastaneye yatırılan 547 hastanın 420'si (% 76,8) erkekti; ortalama ($\pm$ SD) yaş 68 ± 12 yıldı. Çalışma süresi boyunca akut koroner sendrom için ortalama kabul oranı günde 13,3 başvuru idi. Bu oran, aynı yılın önceki dönemindeki orandan (toplam başvuru sayısı, 899; günde 18.0 başvuru; insidans oranı, 0.74; % 95 güven aralığı [CI], 0.66-

0.82; $P < 0.001$) veya önceki yıldaki orandan (toplam başvuru sayısı, 756; günlük 18.9 başvuru; insidans oranı, 0.70; % 95 CI, 0.63-0.78; $P < 0.001$) önemli ölçüde düşüktü. 8 Mart 2020'de ulusal eve kapanma uygulandıktan sonra, hasta kabullerinde daha fazla azalma olduğu bildirildi. Elde edilen raporlarda, COVID-19 salgınının ilk günlerinde kuzey İtalya'daki çeşitli kardiyovasküler merkezlerde AKS ile ilgili hastaneye yatış oranlarında önemli bir düşüş olduğu tespit edilmiştir (133).

Joode ve arkadaşları, pandeminin onkolojik bakım üzerindeki etkisini değerlendirmek için, Hollanda'daki kanserli hastalar arasında ülke çapında bir anket çalışması yapmıştır. Hastaların onkolojik bakıma bakış açısı, 29 Mart 2020 ile 18 Nisan 2020 tarihleri arasında çevrimiçi bir anket kullanılarak araştırıldı. Anket dört konuyla ilgili 20 sorudan oluşuyordu: hastaların özellikleri, hastaneyle temas, COVID-19 salgınının sonuçları ve COVID-19 ile ilgili endişeler. Hastaların yarısı ($n = 2664$, % 50), COVID-19 salgınının kanser tedavisi veya takibiyle ilgili kişisel durumları için sonuçları hakkında hastaneleri ile temas halindeydi. Takipte olan hastaların % 36'sının hastaneyle teması varken, bekleyen ve tedavi görenlerin sırasıyla % 52 ve % 69'unun hastaneyle iletişimi vardı ($p < 0.05$). Genel olarak, tüm hastaların % 75'i COVID-19 salgınının hastaneyle iletişim kurma davranışlarını etkilemediğini bildirdi; ancak hastaların % 19'u hastaneye daha az başvurduklarını bildirdi (134).

Rachmiel ve arkadaşları, tele sağlık ziyaretlerinin uygulanabilirliğini ve tip 1 diyabetli (T1DM) pediatrik bireyler üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapmıştır. Eve kapanma sırasında klinikte bir bakım planlanan hastalara, tele-sağlık hizmetine katılmaları teklif edildi. Sosyodemografik, klinik, sürekli glukoz monitörü ve pompa verileri, tele-sağlık ziyaretinden 2 hafta önce ve 2 hafta sonra kaydedildi. Çalışma grubu T1DM (% 47.7 erkek), ortalama $\pm$ SD yaş 14.6 ± 5.3 yıl ve diyabet süresi 6.0 ± 4.6 yıl olan 195 kişiden oluşuyordu. Telesaglık hizmeti, 121 hasta ve ebeveynleri (% 62.0) ile sağlandı; 74 (% 38.0) tüm verileri aktarmadı. Ortalama izlemde geçen süre, tele-sağlık ziyaretinden sonraki iki haftalık süre için, ziyaretten önceki iki haftalık döneme göre önemli ölçüde daha yüksekti (62.9 ± 16.0 , $p < 0.001$ 'e karşı 59.0 ± 17.2); bağlı izlem süresindeki iyileşme % 5.7 ± 26.1 idi. Çalışmanın sonucunda, T1DM'li pediatrik ve genç yetişkin hastaların, COVID-19 sırasında tele-sağlık hizmetinden fayda gördüğü tespit edildi (135).

Pandeminin, biri Roma şehir merkezinde, ikincisi Palidoro, her ikisi de Lazio bölgesinde bulunan, çevredeki metropol bölgesinde bulunan iki farklı pediatri

merkezinden oluşan bir üçüncü basamak çocuk hastanesine erişimleri pandeminin nasıl etkilediğini tespit etmek amacıyla, Raucci ve arkadaşları bir çalışma yapmıştır. Çalışmada, 21 Şubat ile 30 Nisan 2020 arasındaki dönemi 2019'un aynı dönemiyle (pandemi öncesi dönem) karşılaştırılmıştır. Acil servis ziyaretlerinin azalmasının Roma ve Palidoro merkezlerinde sırasıyla % 56 ve % 62 olduğu görülmüştür. Solunum Sistemi Hastalıkları ve Sinir Sistemi Hastalıklarında göreceli olarak daha yüksek bir düşüşle karşılaşıldı. Roma'da %14.2'den %24.4'e ve Palidoro'da % 6.4'ten % 10.3'e yükselen hastaneye yatışların göreceli sıklığı iki katına çıktı. Mutlak günlük sayılar açısından, acil hastaneye yatışların azalması, acil servis ziyaretlerinden daha az keskin olmuştur. Peritonit, tümörler veya diğer olası yaşamı tedavi eden durumlar gibi patolojiler için, gecikmiş erişim nedeniyle önemli bir artış gözlemlenmiştir (136).

COVID-19 salgınında, İsrail'in en büyük üçüncü basamak çocuk hastanesine kaç çocuğun kabul edildiği ve neden kabul edildikleri üzerindeki etkisini Gavish ve arkadaşları incelemiştir. Yapılan bu çalışmada, 20 Mart - 18 Nisan 2020 arasındaki COVID-19 kapanma döneminde üç genel pediatri servisine günlük hastane kabulleri incelenmiştir. Bu 258 başvuru, 1 Şubat - 19 Mart 2020, artı 2018 ve 2019'da 1 Şubat - 18 Nisan arasındaki dönemden hemen önceki 4217 başvuru ile karşılaştırıldı. COVID-19 kapanma süresi boyunca ortalama günlük hastaneye yatış sayısı 8.6 idi ve bu, COVID-19'dan önceki diğer üç dönemde kaydedilen 20.9'dan %59 daha düşüktü. Enfeksiyöz (% 74) ve enfeksiyöz olmayan (% 44) etiyoloji ile başvuran hasta sayısında 2019'dan 2020'ye önemli bir düşüş oldu, ve bunlar önceden tıbbi durumu olan (% 58) ve olmayan (% 55) hastalarda meydana geldi. Sonuç olarak, İsrail'deki COVID-19 salgınının ilk dört haftasının, ülkenin en büyük pediatri hastanesinin genel pediatri servislerine kabul edilen hasta sayısında dramatik bir azalmaya yol açtığı tespit edildi (137).

Li ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada, COVID-19 salgını sırasında kısıtlamaların çocukların sağlığını etkileyip etkilemediğini belirlemek için Hangzhou'daki pandemi sırasında pediatrik ziyaret verilerini analiz etmiştir. Zhejiang Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi'nden 1 Ocak 2020 ile 31 Mart 2020 arasındaki ayakta sağlık hizmeti ziyaretlerinden ve 2019'un aynı dönemindeki hastalardan elde edilen veriler karşılaştırılmıştır. COVID-19 kısıtlamaları ile çakışan 25 Ocak 2020'den sonra günlük pediatrik ziyaret sayısı, seyahat kısıtlaması ve sosyal mesafe, evde karantina, hastanede enfeksiyonu kontrol etmek için bazı hizmetlerin askıya

alınması gibi önlemler nedeniyle 2019'daki geçmiş verilerle karşılaştırıldığında yaklaşık dörtte bire düştü (138).

Kalıtsal metabolizma hastalarında COVID-19 insidansının ve koronavirüs acil durumunun nadir metabolik topluluk üzerindeki etkisinin Mart ve Nisan 2020 arasında ön değerlendirmesini yapmak için, Avrupa Kalıtsal Metabolik Hastalıklar Referans Ağı (MetabERN) iki anket gerçekleştirdi: biri hasta derneklerine, diğeri ise sağlık hizmeti sağlayıcılarına yönelik olmuştur. Nadir metabolik hasta popülasyonundaki COVID-19 insidansı, genel Avrupa popülasyonundan daha düşüktü (72.9×100.000 'e karşı 117×100.000). Bununla birlikte, hasta randevuları ve tedavilerin çoğu iptal edildi, azaltıldı veya ertelendi. Neredeyse tüm sağlık çalışanları (% 90) yüz yüze ziyaretleri teletıp ile değiştirmeyi başardılar, tedavi değişiklikleri ile karşılaşan hastaların yaklaşık yarısı hastaneden evde tedaviye geçti ve dörtte biri ilaçlarını almada güçlükler bildirdi. Acil durumun ilk haftalarında, hastalar ve aileleri ilgili bilgilerden yoksun olduklarında, çoğu sağlık personeli, destek ve bilgi sağlamak için hastalarını aradı. Kalıtsal metabolik bozuklukları olan hastaların, hastalıklarını kontrol etmek ve durumlarının bozulmasını önlemek için sürekli takip ve tedavi ayarlamalarına ihtiyacı olduğundan, anketlerin sonuçları, metabolizma bozukluğu olan hastalara uygun bakımı sağlamak için tele sağlık hizmetinin, ulusal sağlık sistemlerine entegre edilmesi gereğini ortaya koydu (123). Bizim çalışmamızda ise bu oran daha düşük olmakla birlikte, uzaktan telefon yoluyla verilen sağlık hizmeti, incelediğimiz PKU hasta grubunda tedavi başarısını olumlu etkilemiş, hasta aileleri uzaktan diyetisyen hizmetine hızla adapte olmuştur. Takipli PKU hastalarının poliklinik hizmetleri %52 oranında uzaktan sağlık hizmeti ile sağlanırken (telefon, whats up, mail vb), hastaların %31' i uzaktan sağlık hizmetine ulaşamamıştır. Hastaların %16'sı ise tele-tıp, tele sağlık gibi kavramları hiç duymamış ve böyle bir hizmetin varlığından habersiz olduğunu ifade etmiştir.

Travma sonrası büyüme envanteri ile Lopez ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, başta anneler ($n = 1.788$) olmak üzere 2.422 denek dahil edilerek yirmi çalışma tanımlandı. Travma sonrası büyüme envanteri, akrabalar arasındaki farklılıklar, onkolojik hastalığın sonucu ve tipi ve prediktör faktörlerine göre analiz edildi. Hem babaların, hem de annelerin, çocuklarının hastalığının bir sonucu olarak farklılıklar görüldüğü, ancak annelerde daha yüksek seviyelerde olduğu tespit edildi. Tip I diyabetli çocukların ebeveynleri veya sağlıklı çocukların ebeveynleri veya osteosarkomlu yetişkin hastalar gibi diğer örneklerle karşılaştırıldığında, kanserli çocukların

ebeveynleri daha fazla posttravmatik büyüme (PTG) gösterir. Aynı şekilde, kültürel bağlam, bilişsel işlem, hastalığa uyum ve belirli kişilik özellikleri gibi PTG gelişimini etkileyen faktörler gözlemlenmiştir (124). Behzadi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, annelerin travma sonrası büyüme puan ortalamaları 62.4 ± 18.9 olup, çeşitli boyutlardaki en yüksek puan yüzdesi "ruhsal değişim" (3.59), "yaşamı takdir etme" (3.04) ve "başkalarıyla ilişki kurma" (3.02) gibi sonuçlar tespit edilmiştir. Sonuçlar, kanserli bir çocuk sahibi olma deneyiminin annelerde travma sonrası büyümeye yol açabileceğini gösterdi (125). Bakım verme yükü ile Macchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya, toplam 175 hasta (% 70.9 erkek; ortalama yaş 70.7 ± 8.1 yıl; ortalama hastalık süresi 117.2 ± 82.6 ay) ve 175 bakım veren (% 73.1 kadın; ortalama yaş 66.1 ± 11.1 yıl) dahil edildi. Hastanın ruhsal iyiliği, hasta sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesi, bakıcı depresyonu, bakıcı anksiyetesi ve hasta yaşam kalitesine bakıcı bakış açısı ZBI puanlarına önemli katkılarda bulunduğu gözlemlendi (126). Bizim çalışmamızda da, anket yaptığımız hasta ailelerini değerlendirdiğimizde; bakım veren esas kişinin % 97,30 anne, %2,70 baba olduğu ve %83,64'ünün çalışmadığı, görüldü. Bakım verme yükü ölçek puanı literatürdeki kanser vb hastalıkların oluşturduğu yüklerle karşılaştırıldığında, daha düşük ve orta düzeyde bir yükü yansıtıyordu. Bu durum PKU'nun başarılı takip ve uyumlu tedavi koşullarında yüz güldürücü sonuçları olmasından kaynaklanabilir. Pandemi döneminde metabolizma merkezine ulaşmakta güçlük çektiniz mi sorusunu %53,21 kişi evet olarak yanıtlamış olsa da, pandemi döneminde kuru kan örneği ile fenilalanin düzeyi takibinde sorun yaşadınız mı sorusunu %61,82 kişi hayır olarak yanıtlamıştır. Ailelerin yarısından çoğu metabolizma merkezine ulaşmakta güçlük çektiklerini ifade etse de çok kısa bir sürede ailelere uzaktan iletişim yoluyla eğitim ve tıbbi destek sağlanmış, yapılan düzenleme ile posta yoluyla kuru kan örneği gönderimi mümkün olmuş, böylelikle duruma adaptasyon hızla sağlanmıştır. Takip başarısı ilk aylarda düşük çıkmış olsa da tedavi başarısı etkilenmemiş ve pandemi döneminde mama değişikliği yapmak zorunda kaldınız mı sorusuna %83,02 kişi hayır demiştir. Bu başarı merkezimizin köklü ve tecrübeli bir merkez olmasıyla açıklanabilir.

Sonuç olarak, İstanbul Tıp Fakültesi, Beslenme ve Metabolizma polikliniğinde yaptığımız bu çalışmada, pandemi döneminde, pandemi öncesi döneme göre hastaların kan gönderme sıklıklarında anlamlı bir azalma olduğu, ancak kan Phe değerlerinde önemli bir fark olmadığı gözlemlendi. Tedavide sorun yaşanmamasının sebebi, hastalarla

telefon yoluyla başarılı bir şekilde iletişimin sağlanması olduğu kadar, okulların kapalı olmasından dolayı okul çocuklarında görülen solunum yolu enfeksiyonlarının eve taşınmaması, çalışan ebeveynlerin evde çocuğun izlemini daha yakından takip edebilmeleri gibi etkenler sayılabilir. Bu çalışma ile, merkezimizde tele sağlık uygulamasının geliştirilmesi, yeni düzenlemeler yapılması ve uzaktan hizmetin yerinde sağlık hizmeti ile birlikte entegre sunumunun planlanmasının uygun olacağı sonucuna varıldı.



KAYNAKLAR

1. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet* (2010) 376(9750):1417–27. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60961-0
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-51. 2020; 11/03/2020.
3. Güttler F. Phenylketonuria: 50 years since Følling's discovery and still expanding our clinical and biochemical knowledge. *Acta Paediatr Scand*. 1984 Nov;73(6):705-16. doi: 10.1111/j.1651-2227.1984.tb17763.x. PMID: 6395623.
4. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, Bodamer OA, Brosco JP, Brown CS, Burlina AB, Burton BK, Chang CS, et al. 2014. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab* 112:87–1225.
5. Folling IA. 1934. "Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Inbécillität. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 227:169.
6. Penrose LS. 1935. Inheritance of phenylpyruvic amentia (phenylketonuria). *Lancet* 2:192–194.
7. Jervis GA. Studies on phenylpyruvic oligophrenia. The position of the metabolic error. *J Biol Chem* 1947; 169: 651-56.
8. Udenfriend S, Cooper JR. The enzymatic conversion of phenylalanine to tyrosine. *J Biol Chem* 1952; 194: 503-11.
9. Jervis GA. Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenylalanine-oxidizing system. *Proc SOC Exp Biol Med* 1953; 82: 514-15.
10. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behavior of a phenylketonuria child. *Acta Paediatr Scand* 1954; 43: 64-77.

11. Woolf LI, Griffiths R, Moncrieff A. Treatment of phenylketonuria with a diet low in phenylalanine. *Brit Med J* 1955; 1: 57-64.
12. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32: 338-43.
13. Mitoma C. Studies on partially purified phenylalanine hydroxylase. *Arch Biochem Biophys* 1956; 60: 476-84.
14. Kaufman S. The enzymatic conversion of phenylalanine to tyrosine. *J Biol Chem* 1957; 226: 511-24.
15. Kaufman S. Studies on the mechanism of the enzymatic conversion of phenylalanine to tyrosine. *J Biol Chem* 1959; 234: 2677-82.
16. Kaufman S. Phenylketonuria: Biochemical mechanisms. In: Agranoff BW, Aprison MH, eds *Advances in neurochemistry*, vol 2: 1-132. New York and London: Plenum, 1976.
17. Bartholomew K, Lutz P, Bickel H. Determination of phenylalanine hydroxylase activity in patients with phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 1975; 9: 899-903.
18. Lyman FL. Phenylketonuria. Springfield, Ill.: Charles C. Thomas, 1963.
19. Hsia DY-Y. Phenylketonuria and its variants. In: Steinberg AG, Beam AG, eds. *Progress in Medical Genetics*. New York and London: Grune and Stratton, 1970: 29-68.
20. Levy HL, Shih VE, Karolkewicz V, French WA, Carr JR, Cass V, Kennedy JL, Mac Cready RA. Persistent mild hyperphenylalaninemia in the untreated state. A prospective study. *N Engl J Med* 1971; 285: 424-29.
21. Kaufman S, Max E. Studies on the phenylalanine hydroxylase system in human liver and their relationship to pathogenesis of PKU and hyperphenylalaninemia. In: Bickel H, Hudson FP, Woolf LI, eds. *Phenylketonuria, and some other inborn errors of amino acid metabolism*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1971: 13-19.
22. Bickel H, Beckers RG, Wamberg E et al. Collective results of mass screening for inborn metabolic errors in eight European countries. *Acta Paediatr Scand* 1973; 62: 413-16.

23. Leeming RJ, Blair JA, Rey F. Biopterin derivatives in atypical phenylketonuria. *Lancet* 1976; I: 99.
24. Smith I. Atypical phenylketonuria accompanied by a severe progressive neurological illness unresponsive to dietary treatment. *Arch Dis Child* 1974; 49: 245
25. Bartholomew K. A new molecular defect in phenylketonuria. *Lancet* 1974; 11: 580.
26. Kaufman S, Holtzman NA, Milstien S, Butler IJ, Krumholz A. Phenylketonuria due to a deficiency of dihydropteridine reductase. *N Engl J Med* 1975; 293: 785-90.
27. Leeming RJ, Blair JA, Rey F. Biopterin derivatives in atypical phenylketonuria. *Lancet* 1976; I: 99.
28. Kaufman S, Berlow S, Summer GK et al. Hyperphenylalaninemia due to a deficiency of biopterin. A variant form of phenylketonuria. *N Engl J Med* 1978; 299: 673-79.
29. Curtius H-Ch, Niedenvieser A, Viscontini M et al. Atypical phenylketonuria due to tetrahydrobiopterin deficiency, diagnosis and treatment with tetrahydrobiopterin, dihydrobiopterin and sepiapterin. *Clin Chim Acta* 1979; 93: 251-62.
30. Robson KJH, Chandra T, MacGillivray RTA, Woo SLC. Polysome immunoprecipitation of phenylalanine hydroxylase mRNA from rat liver and cloning of its cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:4701-05.
31. Lidksy AS, Robson KJ, Thirumalachary C, Barker PE, Ruddle FH, Woo SL. The PKU locus in man is on chromosome 12. *Am J Hum Genet.* 1984 May;36(3):527-33.
32. Scriver CR, Waters PJ, Sarkissian C, Ryan S, Prevost L, Côté D, Novak J, Teebi S, Nowacki PM. PAHdb: a locus-specific knowledgebase. *Hum Mutat.* 2000;15(1):99-104.
33. National Institute of Health Consensus Development Panel. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 2001; 108:972-982.

34. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 430–38.
35. Ozalp I, Coskun T, Tokatli A, et al. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 97–101.
36. Zschocke J, Mallory JP, Eiken HG, Nevin NC. Phenylketonuria and the peoples of Northern Ireland. *Hum Genet* 1997; 100: 189–94.
37. Guldborg P, Henriksen KF, Sipila I, Guttler F, de la Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. *J Med Genet* 1995; 32: 976–78.
38. National institutes of health consensus development panel. National institutes of health consensus development conference statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics* 2001; 108: 972–82.
39. Borrajo GJ. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 466–81.
40. Zhan JY, Qin YF, Zhao ZY. Neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in China. *World J Pediatr* 2009; 5: 136–39.
41. Jiang J, Ma X, Huang X, et al. A survey for the incidence of phenylketonuria in Guangdong, China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003; 34 (Suppl 3): 185.
42. Pangkanon S, Charoensiriwatana W, Janejai N, Boonwanich W, Chaisomchit S. Detection of phenylketonuria by the newborn screening program in Thailand.
43. Aoki K, Ohwada M, Kitagawa T. Long-term follow-up study of patients with phenylketonuria detected by the newborn screening programme in Japan. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 608.
44. Phenylketonuria (PKU): screening and management. NIH Consensus Statement. October 16–18, 2000; 17: 1–33. <http://consensus.nih.gov/2000/2000Phenylketonuria113PDF.pdf> (accessed Feb 10, 2010).

45. Desviat LR, Perez B, Gamez A, et al. Genetic and phenotypic aspects of phenylalanine hydroxylase deficiency in Spain: molecular survey by regions. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 386–92
46. Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev.* 2008 Feb;29(1):31-41.
47. Schuck PF, Malgarin F, Cararo JH, et al. Phenylketonuria pathophysiology; on the role of metabolic alterations. *Aging Dis* 2015; 6:5:390-399.
48. Surtees R, Blau N. Neurochemistry of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 109–13.
49. Pietz J, Kreis R, Rupp A, et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest* 1999; 103: 1169–78.
50. Hoeksma M, Reijngoud DJ, Pruim J, de Valk HW, Paans AM, van Spronsen FJ. Phenylketonuria: high plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Mol Genet Metab* 2009; 96: 177–82.
51. Lindner M. Treatment of phenylketonuria variants: European recommendations. In: Blau N, ed. *PKU and BH4: advances in phenylketonuria and tetrahydrobiopterin*. Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft mbH, 2006: 180–87.
52. Güttler F. Hyperphenylalaninemia diagnosis and classification of the various types of phenylalanine hydroxylase deficiency in childhood. *Acta Pediatr Scand* 1980; 280: 1–80
53. Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, Scott R, Wolff J, Stern AM, Güttler F, Nelson M, de la Cruz F, Coldwell J, Erbe R, Geraghty MT, Shear C, Thomas J, Azen C. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inher Metab Dis.* 2002 Sep;25(5):333-46
54. Burton BK, Jones KB, Cederbaum S, et al. Prevalence of comorbid conditions among adult patients diagnosed with phenylketonuria. *Molec Gen and Metab.* 2018; <http://doi.org/10.2016/j.ymgme.2018.09.006>.

55. Bilder DA, et al. Systematic review and meta-analysis of neuropsychiatric symptoms and executive functioning in adults with phenylketonuria. *Dev. Neuropsychol.* 2016; 41(4):245-260.
56. Matic J, Zeltner NA, Haeberle J. Normal growth in PKU patients under low-protein diet in a single-center cross-sectional study. *JIMD Rep.* 2019; 43:1-6.
57. MacLeod EL, Ney DM. Nutritional Management of Phenylketonuria. *Ann Nestlé.* 2010;68(2):58-69. <https://doi.org/10.1159/000312813>.
58. Solverson P, Murali SG, Brinkman AS, et al. Glycomacropeptide, a low-phenylalanine protein isolated from cheese whey, supports growth and attenuates metabolic stress in the murine model of phenylketonuria. *Am J Physiol Metab.* 2012;302(7):E885-E895. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00647.2011>.
59. van Calcar SC, MacLeod EL, Gleason ST, et al. Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(4):1068-1077. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27280>.
60. Ney DM. Does the PKU diet contribute to impaired renal function? *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(5):903-904. <https://doi.org/10.1007/s10545-013-9615-1>.
61. Hennermann JB, Roloff S, Gellermann J, et al. Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(5):747-756. <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9548-0>.
62. Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, et al. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30 (2):202-208. <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0462-9>.
63. Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH, Hollak CEM, Bosch AM, Singh RH. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1):1-17. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0232-y>.
64. Roato I, Porta F, Mussa A, et al. Bone impairment in phenylketonuria is characterized by circulating osteoclast precursors and activated T cell increase. *PLoS One.* 2010;5(11):e14167. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014167>.

65. Palermo L, Geberhiwot T, MacDonald A, Limback E, Hall SK, Romani C. Cognitive outcomes in early-treated adults with phenylketonuria (PKU): a comprehensive picture across domains. *Neuropsychology*. 2017;31(3):255-267. <https://doi.org/10.1037/neu0000337>.
66. Hofman DL, Champ CL, Lawton CL, Henderson M, Dye L. a systematic review of cognitive functioning in early treated adults with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1): 150. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0893-4>.
67. Bilder DA, Noel JK, Baker ER, et al. Systematic review and meta-analysis of neuropsychiatric symptoms and executive functioning in adults with phenylketonuria. *Dev Neuropsychol*. 2016;41(4):245-260. <https://doi.org/10.1080/87565641.2016.1243109>.
68. Burlina AP, Lachmann RH, Manara R, et al. The neurological and psychological phenotype of adult patients with earlytreated phenylketonuria: a systematic review. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(2):209-219. <https://doi.org/10.1002/jimd.12065>
69. Arnold GL, Kramer BM, Kirby RS, et al. Factors affecting cognitive, motor, behavioral and executive functioning in children with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1998; 87: 565–70.
70. Antshel KM, Waisbren SE. Developmental timing of exposure to elevated levels of phenylalanine is associated with ADHD symptom expression. *J Abnorm Child Psychol* 2003; 31: 565–74
71. Pietz J, Fatkenheuer B, Burgard P, Armbruster M, Esser G, Schmidt H. Psychiatric disorders in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Pediatrics* 1997; 99: 345–50.
72. Baieli S, Pavone L, Meli C, Fiumara A, Coleman M. Autism and phenylketonuria. *J Autism Dev Disord* 2003; 33: 201–04.
73. Waisbren SE, Levy HL. Agoraphobia in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1991; 14: 755–64.
74. Waisbren SE, Zaff J. Personality disorder in young women with treated phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1994; 17: 584–92.

75. Weglage J, Funders B, Wilken B, et al. Psychological and social findings in adolescents with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 522–25.
76. Kilpatrick NM, Awang H, Wilcken B, Christodoulou J. The implications of phenylketonuria on oral health. *Pediatr Dent*. 1999;21(7):433-438
77. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179-1187
78. Kunzmann AT, Coleman HG, Huang W-Y, Kitahara CM, Cantwell MM, Berndt SI. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenoma in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(4):881-890.
79. Sirtori LR, Dutra-Filho CS, Fitarelli D, et al. Oxidative stress in patients with phenylketonuria. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1740(1):68-73.
80. Deon M, Sitta A, Faverzani JL, et al. Urinary biomarkers of oxidative stress and plasmatic inflammatory profile in phenylketonuric treated patients. *Int J Dev Neurosci*. 2015;47:259-265
81. Gropper SS, Chaung HC, Bernstein LE, Trahms C, Rarback S, Weese SJ. Immune status of children with phenylketonuria. *J Am Coll Nutr*. 1995;14(3):264-270.
82. Riva E, Fiocchi A, Agostoni C, et al. PKU-related dysgammaglobulinaemia: the effect of diet therapy on IgE and allergic sensitization. *J Inherit Metab Dis*. 1994;17(6):710- 717. <https://doi.org/10.1007/BF00712013>.
83. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
84. Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia: protein, amino acid metabolism and therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(1):86-90.
85. Howard C, Ferrucci L, Sun K, et al. Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community. *J Appl Physiol*. 2007;103(1):17-20.

86. Kim MK, Baek KH, Song K-H, et al. Vitamin D deficiency is associated with sarcopenia in older Koreans, regardless of obesity: the fourth Korea National Health and nutrition examination surveys (KNHANES IV) 2009. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3250-3256.
87. Fragala MS, Dam T-TL, Barber V, et al. Strength and function response to clinical interventions of older women categorized by weakness and low lean mass using classifications from the Foundation for the National Institute of health sarcopenia project. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2014;70(2):202-209.
88. van Spronsen FJ, van Wegberg MJ, Ahring K, Quintana AB, Blau N et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:743-756.
89. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1990; 65:472-478.
90. Dhondt JL. Strategy for the screening of tetrahydrobiopterin deficiency among hyperphenylalaninaemic patients: 15-years experience. *J Inherit Metab Dis.* 1991;14(2):117–127.
91. Opladen T, Hoffmann GF, Blau N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(6):963–973.
92. Blau N, Ichinose H, Nagatsu T, Heizmann CW, Zacchello F, Burlina AB. A missense mutation in a patient with guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency missed in the newborn screening program. *J Pediatr.* 1995;126(3):401–405.
93. Bonafe L, Thony B, Penzien JM, Czarnecki B, Blau N. Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am J Hum Genet.* 2001;69(2):269–277.
94. Niederwieser A, Ponzzone A, Curtius HC. Differential diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1985;8(Suppl 1):34–38.
95. Opladen T, Abu Seda B, Rassi A, Thony B, Hoffmann GF, Blau N. Diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiency using filter paper blood spots: further

development of the method and 5 years experience. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(3):819–826.

96. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Giżewska M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, van Rijn M, Trefz F, Walter JH, van Spronsen FJ. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Oct 12;12(1):162.

97. Blau N, Martinez A, Hoffmann GF, Thöny B. DNAJC12 deficiency: A new strategy in the diagnosis of hyperphenylalaninemias. *Mol Genet Metab*. 2018 Jan;123(1):1-5.

98. Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, et al. Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 109–15.

99. Walter JH, White FJ, Hall SK, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* 2002; 360: 55–57.

100. Walter JH, White FJ. Blood phenylalanine control in adolescents with phenylketonuria. *Int J Adolesc Med Health* 2004; 16: 41–5.

101. Crone MR, van Spronsen FJ, Oudshoorn K, Bekhof J, van Rijn G, Verkerk PH. Behavioural factors related to metabolic control in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 627–37

102. National institutes of health consensus development panel. National institutes of health consensus development conference statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics* 2001; 108: 972–82.

103. Olsson GM, Montgomery SM, Alm J. Family conditions and dietary control in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 708–15.

104. Bekhof J, van Spronsen FJ, Crone MR, van Rijn M, Oudshoorn CG, Verkerk PH. Influence of knowledge of the disease on metabolic control in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 440–42.

105. Laclair CE, Ney DM, MacLeod EL, Etzel MR. Purification and use of glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria. *J Food Sci* 2009; 74: E199–206.
106. van Calcar SC, MacLeod EL, Gleason ST, et al. Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1068–77
107. Zurflüh MR, Zschocke J, Lindner M, et al. Molecular genetics of tetrahydrobiopterin responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Hum Mutat* 2008; 29: 167–75.
108. Kure S, Hou DC, Ohura T, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1999; 135: 375–78.
109. Levy L, Milanowski A, Chakrapani A, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2007; 370: 504–10.
110. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, et al. The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab* 2007; 91: 48–54.
111. Longo N, et al. Long-term safety and efficacy of pegvaliase for the treatment of phenylketonuria in adults: combined phase 2 outcomes through PAL-003 extension study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13:108.
112. Thomas J, Levy H, Amato S, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab*. 2018; 124(1):27-38
113. Harding CO, Amato RS, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a Pivotal, double-blind randomised discontinuation Phase 3 clinical trial. *Mol Genet Metab*. 2018; 124(1):20-26.
114. BioMarin Announces FDA Approval for Kuvan. BioMarin. <https://investors.biomin.com/2007-12-13-BioMarin-Announces-FDA-Approval-for-Kuvan>. Accessed September 26, 2018.

115. Rebuff at A, Harding CO, Ding Z, Thony B. Comparison of AAV pseudotype 1, 2, and 8 vectors administered by intramuscular injection in the treatment of murine phenylketonuria. *Hum Gene Ther* 2010; 21: 463–77.
116. Harding CO. Progress toward cell-directed therapy for phenylketonuria. *Clin Genet* 2008; 74: 97–104
117. Konecki UL, Vockley J. Phenylketonuria: Current Treatments and Future Developments. *Drugs*. 2019; 79:495-500.
118. Zarit SH, Zarit JM. The memory an behavior problems checklist and the Burden Interview. University Park, PA: Pennsylvania State University Gerontology Center. 1990. p.260-64.
119. İnci FH.. Bakım Verme Yüğü Ölçeğı'nin Türkçe'ye Uyarlanması, Geçerlilik Ve Güvenilirliği. Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi. 2006.
120. Kağan, M., Gulec, M., Boysan, M., & Çavus, H. (2012). Hierarchical Factor Structure of the Turkish Version of the Posttraumatic Growth Inventory in a Normal Population. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 11, 617-62
121. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dash board. 2020. <https://covid19.who.int/>. Accessed 20 Oct 2020
122. European Centre for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK-ninth update. 2020; 23/04/2020
123. Lampe C, Dionisi-Vici C, Bellettato CM, Paneghetti L, van Lingen C, Bond S, Brown C, Finglas A, Francisco R, Sestini S, Heard JM, Scarpa M; MetabERN collaboration group. The impact of COVID-19on rare metabolic patients and healthcare providers: results from two MetabERN surveys. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Dec 3;15(1):341. doi: 10.1186/s13023-020-01619-x. PMID: 33272301; PMCID: PMC7711270.
124. López J, Ortiz G, Noriega C. Crecimiento postraumático en padres de niños y adolescentes con cáncer [Posttraumatic growth in parents of children and adolescents with cancer]. *An Sist Sanit Navar*. 2019 Dec 5;42(3):325-337. Spanish. doi: 10.23938/ASSN.0717. PMID: 31859265.

125. 6) Behzadi M MSc, Rassouli M PhD, Khanali Mojen L PhD, Pourhoseingholi MA PhD, Alaie Karahroudy F PhD. Posttraumatic Growth and Its Dimensions in the Mothers of Children with Cancer. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2018 Jul;6(3):209-217. PMID: 30035137; PMCID: PMC6048007.

126) Macchi ZA, Koljack CE, Miyasaki JM, Katz M, Galifianakis N, Prizer LP, Sillau SH, Kluger BM. Patient and caregiver characteristics associated with caregiver burden in Parkinson's disease: a palliative care approach. *Ann Palliat Med*. 2020 Feb;9(Suppl 1):S24-S33. doi: 10.21037/apm.2019.10.01. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31735048.

127) Dorfman L, Nassar R, Binjamin Ohana D, Oseran I, Matar M, Shamir R, Assa A. Pediatric inflammatory bowel disease and the effect of COVID-19 pandemic on treatment adherence and patients' behavior. *Pediatr Res*. 2021 Jan 14:1–5. doi: 10.1038/s41390-020-01312-6. Epub ahead of print. PMID: 33446913; PMCID: PMC7807409.

128) Mauro V, Lorenzo M, Paolo C, Sergio H. Treat all COVID 19-positive patients, but do not forget those negative with chronic diseases. *Intern Emerg Med*. 2020 Aug;15(5):787-790. doi: 10.1007/s11739-020-02395-z. Epub 2020 Jun 9. Erratum in: *Intern Emerg Med*. 2021 Jan;16(1):249. PMID: 32519136; PMCID: PMC7282471.

129) Elmonem, Mohamed A et al. "The impact of COVID-19 pandemic on the diagnosis and management of inborn errors of metabolism: A global perspective." *Molecular genetics and metabolism* vol. 131,3 (2020): 285-288. doi:10.1016/j.ymgme.2020.09.004

130) Aydemir S, Ocak S, Saygılı S, Hopurcuoğlu D, Haşlak F, Kıyıkım E, Aktuğlu Zeybek Ç, Celkan T, Demirgan EB, Kasapçopur Ö, Çokuğraş H, Kıyıkım A, Canpolat N. Telemedicine Applications in a Tertiary Pediatric Hospital in Turkey During COVID-19 Pandemic. *Telemed J E Health*. 2020 Dec 9. doi: 10.1089/tmj.2020.0381. Epub ahead of print. PMID: 33301373.

131) Siow MY, Walker JT, Britt E, Kozy JP, Zanzucchi A, Girard PJ, Schwartz AK, Kent WT. What Was the Change in Telehealth Usage and Proportion of No-show Visits for an Orthopaedic Trauma Clinic During the COVID-19 Pandemic?

Clin Orthop Relat Res. 2020 Oct;478(10):2257-2263. doi: 10.1097/CORR.0000000000001396. PMID: 32639309; PMCID: PMC7491875.

132) Sechi A, Macor D, Valent S, Da Rioli RM, Zanatta M, Spinelli A, Bianchi K, Bertossi N, Dardis A, Valent F, Scarpa M. Impact of COVID-19-related healthcare crisis on treatments for patients with lysosomal storage disorders, the first Italian experience. *Mol Genet Metab.* 2020 Jul;130(3):170-171. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.04.002. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32386848; PMCID: PMC7189198.

133) De Filippo, Ovidio et al. "Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during COVID-19 Outbreak in Northern Italy." *The New England journal of medicine* vol. 383,1 (2020): 88-89. doi:10.1056/NEJMc2009166

134) de Joode K, Dumoulin DW, Engelen V, et al. Impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on cancer treatment: the patients' perspective. *Eur J Cancer.* 2020;136:132-139. doi:10.1016/j.ejca.2020.06.019

135) Rachmiel, Marianna et al. "Glycaemic control in the paediatric and young adult population with type 1 diabetes following a single telehealth visit - what have we learned from the COVID-19 lockdown?." *Acta diabetologica*, 1–9. 28 Jan. 2021, doi:10.1007/s00592-021-01673-2

136) Raucci U, Musolino AM, Di Lallo D, Piga S, Barbieri MA, Pisani M, Rossi FP, Reale A, Ciofi Degli Atti ML, Villani A, Raponi M. Impact of the COVID-19 pandemic on the Emergency Department of a tertiary children's hospital. *Ital J Pediatr.* 2021 Jan 29;47(1):21. doi: 10.1186/s13052-021-00976-y. PMID: 33514391; PMCID: PMC7844808.

137) Gavish R, Levinsky Y, Dizitzer Y, Bilavsky E, Livni G, Pirogovsky A, Scheuerman O, Krause I. The COVID-19 pandemic dramatically reduced admissions of children with and without chronic conditions to general paediatric wards. *Acta Paediatr.* 2021 Feb 4. doi: 10.1111/apa.15792. Epub ahead of print. PMID: 33539565.

138) Li H, Yu G, Duan H, Fu J, Shu Q. Changes in Children's Healthcare Visits During Coronavirus Disease-2019 Pandemic in Hangzhou, China. *J Pediatr.* 2020 Sep;224:146-149. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.05.013. Epub 2020 May 19. PMID: 32416087; PMCID: PMC7235594.

FORMLAR

İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, sizi ‘COVID-19Pandemi Döneminde Beslenme Tedavisi Alan Fenilketonüri Hastalarının İzlem Güçlükleri ’’ isimli araştırmaya davet etmek üzere hazırlanmıştır. Araştırmayı yürüten merkezler, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalıdır.

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Asuman Gedikbaşı

Yardımcı Araştırmacılar: Türkan Sultanlı

I. Bölüm: Araştırma Hakkında Bilgiler

‘COVID-19Pandemi Döneminde Beslenme Tedavisi Alan Fenilketonüri Hastalarının İzlem Güçlükleri’ adlı çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmama doğrultusundaki kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağımız bilgiler yazılı olarak da size bir sonraki bölümde sunulacaktır. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Bu belgedeki son bölüm onay işlemleri ile ilgilidir. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz lütfen bu bölümü imzalayınız. Okuma ve yazma konusunda engelleriniz olduğu takdirde bir tanığın gözetiminde bu belgeyi onaylamanız istenecek ve gerektiğinde parmak iziniz alınacaktır.

Fenilketonüri otozomal resesif geçişli, doğumsal aminoasit metabolizması bozukluğu hastalığıdır. Fenilalaninin (Phe) amino asitinin tiro sine (Tyr) dönüştürülmesi için gerekli olan fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin aktivitesinde değişken bir eksiklik ile karakterize edilir. Düşük PAH aktivitesi nedeniyle ortaya çıkan Phe'nin vücutta birikmesi, zihinsel engel, büyüme geriliği ve nöbetler de dahil olmak üzere önemli nörolojik bozukluklara yol açar ve entelektüel zayıflığın en yaygın biyokimyasal nedenidir.

Tez çalışmasında, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Beslenme ve Metabolizma BD’ da takip edilen Fenilketonüri hastalarının dosyaları geriye dönük

olarak incelenecek, belirlenen kriterlere uyan hasta ve aileler çalışmaya dahil edilecektir. Hastaların demografik özellikleri, poliklinik ziyaret sayıları, diyet kontrolü sıklığı ve kan Phe düzeyleri, pandemi öncesi 3 ay (Aralık, Ocak, Şubat ve pandemi dönemi 3 aylık (Nisan, Mayıs, Haziran) dönemlerde karşılaştırılacaktır. Uzaktan online ölçek çalışması ile ailenin yaşadığı anksiyete ve stres düzeyi ölçülecektir. Ölçülen anksiyete ve stres düzeyi, bakım veren yükü ölçeği ve travma sonrası büyüme envanteri kullanılarak karşılaştırılacaktır.

Elde edilen tüm bilgiler tamamen bilimsel amaçlarla kullanılacak olup, kimliğiniz gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmak istememeniz durumunda takip ve tedaviniz bundan etkilenmeyecektir. **İstenildiği anda çalışmadan ayrılma hakkınız mevcuttur.**

Tez çalışmasında, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Beslenme ve Metabolizma BD' da takip edilen Fenilketonüri hastalarının dosyaları geriye dönük olarak incelenecek, belirlenen kriterlere uyan hasta ve aileler çalışmaya dahil edilecektir. Hastaların demografik özellikleri, poliklinik ziyaret sayıları, diyet kontrolü sıklığı ve kan Phe düzeyleri, pandemi öncesi 3 ay (Aralık, Ocak, Şubat ve pandemi dönemi 3 aylık (Nisan, Mayıs, Haziran) dönemlerde karşılaştırılacaktır. Uzaktan online ölçek çalışması ile ailenin yaşadığı anksiyete ve stres düzeyi ölçülecektir. Ölçülen anksiyete ve stres düzeyi, bakım veren yükü ölçeği ve travma sonrası büyüme envanteri kullanılarak karşılaştırılacaktır.

Elde edilen tüm bilgiler tamamen bilimsel amaçlarla kullanılacak olup, kimliğiniz gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmak istememeniz durumunda takip ve tedaviniz bundan etkilenmeyecektir. **İstenildiği anda çalışmadan ayrılma hakkınız mevcuttur.**

II. Bölüm: Katılımcının Beyanı

Doç.Dr Asuman Gedikbaşı ve arkadaşları tarafından “COVID-19Pandemi Döneminde Beslenme Tedavisi Alan Fenilketonüri Hastalarının İzlem Güçlükleri

” konulu bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı.

Bu

bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya “gönüllü” olarak katılmak üzere davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin bu araştırma sırasında gizlilik içinde özenle korunacağı güvencesi verildi. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında da kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana bilgi verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Tarafıma bir ücret ödenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle olabilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak parasal bir yük altına da girmeyeceğim.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma adı geçen bu araştırma projesinde gönüllü olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti, gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir örneğinin bana verileceğini de biliyorum.

III. Bölüm: Gönüllünün onayı

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma konusu hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla dosya bilgilerimin araştırma için incelenmesini kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş
görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza

Araştırmacılar

Doç. Dr. Asuman Gedikbaşı

İmza

Türkan Sultanlı

İmza