



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

**BÖLGEMİZDEKİ FENİLKETONÜRİ
HASTALIĞININ VE TEDAVİSİNİN AİLELERİN
VE FENİLKETONÜRİLİ ÇOCUKLARIN
YAŞAM KALİTELERİ ÜZERİNE OLAN
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serhat BAY

Antalya 2019



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

**BÖLGEMİZDEKİ FENİLKETONÜRİ
HASTALIĞININ VE TEDAVİSİNİN AİLELERİN
VE FENİLKETONÜRİLİ ÇOCUKLARIN
YAŞAM KALİTELERİ ÜZERİNE OLAN
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serhat BAY

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Erdoğan SOYUÇEN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya 2019

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran değerli hocalarıma,

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Fırat KARDELEN hocama,

Tezin fikir, planlama ve yazım süreci boyunca desteğini ve güler yüzünü esirgemeyen çok değerli hocam Doç. Dr. Erdoğan SOYUÇEN'e,

Tezin fikir ve planlama sürecinde desteğini esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Sevtap VELİPAŞAOĞLU'na,

İstatistik desteği için Dr. Öğr. Üyesi Kemal Hakan GÜLKESEN hocam ve Nevruz İLHANLI hanıma,

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım tüm meslektaşlarıma,

Eğitim-öğretim sürecimde ve her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime,

Çocuk hekimliğinin ve ebeveynliğin ne demek olduğunu daha iyi anlamamı sağlayan canım eşim Ecem ve kızım Ayşe Melike'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	iv
Tablolar Dizini	vi
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER-PKU	2
2.1 Epidemiyoloji-PKU	2
2.2 PKU Sınıflandırması ve Genetik Özellikleri	2
2.3 PKU Patofizyolojisi ve Sonuçları	4
2.4 PKU-Tanı ve Klinik Değerlendirme	8
2.4.1 BH4 Yükleme Testi	10
2.4.2 BH4 Yükleme Testinin Yorumlanması	12
2.4.3 PKU-Santral Sinir Sistemi Görüntülemesi	12
2.5 PKU-Tedavi ve Takip Yaklaşımları	13
2.5.1 Tedaviye Başlama	13
2.5.2 Yaşam Boyu Tedavi	14
2.5.3 Yaşam Boyu Takip	15
2.5.4 Tedavi Hedefleri ve Takip	15
2.5.5 Kan Phe Ölçümü ve Poliklinik Başvuru Sıklığı	16
2.5.6 PKU-Besinsel Değerlerin Takibi	17
2.5.7 PKU-Osteopeni	18
2.5.7.1 PKU-Osteopeni Patofizyolojisi	19

2.5.8 PKU-Nörobilişsel Fonksiyonların Takibi	20
2.5.9 PKU-Psikososyal Fonksiyonların Takibi	20
2.5.10 Fenilalaninden Kısıtlı Diyet Tedavisi	21
2.5.10.1 Phe ve Protein İhtiyacının Karşlanması	21
2.5.11 BH4 Şaperon Tedavisi	22
2.5.12 Büyük Nötral Amino Asit (LNAA) Tedavisi	23
2.5.13 Enzim Tedavisi	24
2.5.14 Hücre Hedefli Tedavi	24
2.5.15 Glikomakropeptit Takviyesi	25
2.5.16 Gen Tedavisi	25
2.6 PKU ve Aspartam	25
2.7 PKU ve Genel Hastalık Durumu	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1 Etik Kurul Değerlendirmesi	29
3.2 İstatistiksel Yöntem	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	43
5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları	46
6. SONUÇLAR	46
7. ÖZET	
8. ABSTRACT	
9. KAYNAKLAR	

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

BC	Beyaz Cevher
BCA	Beyaz Cevher Anormallikleri
BH4	Tetrahidrobiopterin
BMI	Vücut Kitle İndeksi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CAT	Katalaz
DEXA	Dual Enerji X – Ray Absorpsiyometri
DHA	Dokosaheksaenoik Asit
DHPR	Dihidropteridin Redüktaz
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
ETPKU	Erken Tedavi Edilmiş Fenilketonüri
GP_x	Glutasyon Peroksidaz
GTPCH	Guanozin Trifosfat Siklohidrolaz
HPA	Hiperfenilalaninemi
HRQoL	Sağlık İlişkili Yaşam Kalitesi
IQ	Zeka Katsayısı
ISCD	Uluslararası Klinik Densitometri Derneği
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
LAT1	Büyük Nötral Amino Asit Taşıyıcı 1
LNA	Büyük Nötral Amino Asit
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NGS	Yeni Nesil Dizileme
PAH	Fenilalanin Hidroksilaz

PAL	Fenilalanin Amonyum Liyaz
PEG	Polietilen Glikol
Phe	Fenilalanin
PKU	Fenilketonüri
PTH	Parathormon
PTPS	6-Piruvil-Tetrahydropterin Sentaz
SOD	Süperoksit Dismutaz
Tyr	Tirozin
WHO	Dünya Sağlık Örgütü



TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1.1 Populasyonlara Göre PKU İnsidansı	2
Tablo 2.2.1 PKU Sınıflandırması	3
Tablo 2.3.1 PKU’de Bozulmuş Nörotransmitter Metabolizmasını Gösteren Çalışmalar	5
Tablo 2.3.2 PKU’lu Anne Bebeklerinde Literatürde Rapor Edilen Malformasyonlar	8
Tablo 2.4.1.1 Yenidoğan BH4 Yükleme Testinin Gerekçesi Ve Yararları	11
Tablo 2.5.4.1 Farklı Ülkelerde, Farklı Yaş Gruplarına Göre PKU Tedavisinde Önerilen Kan Phe Konsantrasyonları (Mmol/L)	16
Tablo 2.5.5.1 PKU’da Yaşa Göre Önerilen Minimum Kan Phe Düzeyi Ölçüm Sıklığı	17
Tablo 2.5.5.2 PKU’da Yaşa Göre Önerilen Minimum Poliklinik Başvuru Sıklığı	17
Tablo 2.5.10.1 Günlük Protein Alımı (Gr/Kg/Gün) İçin Rapor Edilmiş Uluslararası Öneriler	22
Tablo 2.7.1 PKU’da Hastalık Durumunda Diyet Önerileri	27
Tablo 4.1 Hastaların Sosyodemografik Özellikleri	31,32
Tablo 4.2 Semptom skorlarının metabolik kontrole göre karşılaştırılması	34
Tablo 4.3 PKU genel etkiler skorlarının metabolik kontrole göre karşılaştırılması	35
Tablo 4.4 Ek besin yönetimi skorlarının metabolik kontrole göre karşılaştırılması	35

Tablo 4.5	Protein kısıtlı diyet skorlarının metabolik kontrole göre karşılaştırılması	35
Tablo 4.6	Semptom skorlarının PKU sınıfına göre karşılaştırılması	36
Tablo 4.7	PKU genel etkiler skorlarının PKU sınıfına göre karşılaştırılması	36
Tablo 4.8	Ek besin yönetimi skorlarının PKU sınıfına göre karşılaştırılması	37
Tablo 4.9	Protein kısıtlı diyet skorlarının PKU sınıfına göre karşılaştırılması	37
Tablo 4.10	Semptom skorlarının yaşlara göre karşılaştırılması	38
Tablo 4.11	PKU-Genel Etkiler skorlarının yaşlara göre karşılaştırılması	39
Tablo 4.12	Ek Besin Yönetimi skorlarının yaşlara göre karşılaştırılması	41
Tablo 4.13	Protein Kısıtlı Diyet skorlarının yaşlara göre karşılaştırılması	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.2.2 İnsan PAH geninin temel yapısı	3
Şekil 2.3.1 İnsanlardaki fenilalanin metabolizması	4
Şekil 2.3.2 PKU patofizyolojisi: Hiperfenilalaninemiye bağlı nörokognitif bozuklukların potansiyel mekanizmaları	7
Şekil 2.4.1 PKU tanı algoritması	10
Şekil 2.5.1 PKU için tedavi yaklaşımları	23
Şekil 4.1 Hasta yaşı ve metabolik kontrol düzeyi ilişkisi	33

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Fenilketonüri (PKU), otozomal resesif geçiş gösteren, Avrupa'daki insidansı yaklaşık olarak 1:10.000 doğum olan genetik bir hastalıktır (1). PKU, hepatik bir enzim olan PAH enziminin eksikliği ya da yokluğundan ileri gelmektedir. PAH, esansiyel bir aminoasit olan fenilalaninin (phe) tirozine (tyr) dönüşümünden sorumludur. Bu dönüşümde aksaklık olduğunda hiperfenilalaninemi (HPA) olur. HPA ayrıca PAH'ın kofaktörü olan tetrahidrobiopterinin (BH4) rejenerasyonu veya biyosentezindeki bozukluklara bağlı da olabilir.

Kan-beyin bariyerini geçen phe, direkt olarak nöronların myelinine zarar verir. Tedavi edilmediği takdirde, PKU zihinsel bozukluklara, kognitif fonksiyonlarda eksikliğe, konvülzyonlara, davranışsal ve psikiyatrik sorunlara yol açabilir (2). Nitekim 1960'lı yıllara kadar PKU ile doğan çocukların çoğu zihinsel engelli olmuşlardır.

PKU ilk olarak 1934 yılında Norveç'li bir biyokimyacı doktor Asbjørn Følling tarafından tanımlanmıştır (3). 1950'li yıllarda ise Alman bir psikolog ve epidemiyolog olan Dr. Horst Bickel, phe'den kısıtlı diyetin PKU'lu hastaları tedavi ettiğini göstererek binlerce insana normal bir yaşam şansı sunmuştur (4).

PKU'nun bu kadar ağır sonuçlarının olması ve tedavi ile neredeyse normal bir yaşama ulaşılabilmesi, bilim insanlarını bir tarama programı geliştirmeye yöneltmiştir. Bu bağlamda Amerika'lı bilim adamı Robert Guthrie, HPA için uygun bir kitle tarama testi geliştirmiştir (Guthrie Testi) (5). Yenidoğan taraması, şu anda dünyanın dört bir yanında uygulanmakta olan temel nüfus tabanlı halk sağlığı tarama programıdır (6).

PKU tanısının konması neredeyse tüm dünyada, gelişmiş tanı yöntemleri ve tarama programları sayesinde kolaylaşmıştır. PKU ile ilgili asıl problem tanı konması değil tedavi edilmesidir. PKU tedavisindeki temel basamak diyet uyumdur. Düşük diyet uyumunda prognoz kötüleşmekte ve komorbidite oranları artmaktadır. Tedavi uyumuna olumlu ya da olumsuz anlamda etki edebilecek faktörlerin belirlenmesi için yapılan çalışmalar ülkemizde ve dünya genelinde kısıtlıdır.

Bu çalışmanın amacı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde takip edilmekte olan PKU'lu hastaların anne babalarının yaşam kalitesinin ve demografik verilerinin değerlendirilmesi ve bunların tedavi uyumuna etkisinin araştırılması ve PKU tedavisinin anne babalar ve hastalar üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER-PKU

2.1 Epidemiyoloji-PKU

Türkiye’de yaklaşık 2600 doğumda bir görülen PKU'nun görülme sıklığı, dünya çapında etnik gruplar ve coğrafi bölgeler arasında değişmektedir (7). Tablo 2.1.1 de farklı popülasyonlara göre PKU insidansı verilmiştir. (Tablo 2.1.1) (8-10)

Tablo 2.1.1 Popülasyonlara göre PKU insidansı

Bölgeler	Ülkeler	PKU insidansı
Asya	Çin	1:17,000
	Kore	1:41,000
	Japonya	1:125,000
	Türkiye	1:2,600
Avrupa	İrlanda	1:4,500
	İskoçya	1:5,300
	Macaristan	1:11,000
	Danimarka	1:12,000
	Fransa	1:13,500
	Norveç	1:14,500
	Birleşik Krallık	1:14,300
	İtalya	1:17,000
	Finlandiya	1:200,000
Kuzey Amerika	ABD	1:10,000
	Kanada	1:22,000
Okyanusya	Avustralya	1:10,000

2.2 PKU Sınıflandırması ve Genetik Özellikleri

PKU, tanı anındaki phe düzeyine göre sınıflandırılmaktadır. Plazma normal phe düzeyi 50–110 $\mu\text{mol/L}$ dir. Tanı anında phe düzeyi 120-360 $\mu\text{mol/L}$ ise benign HPA; 600-900 $\mu\text{mol / L}$ ise hafif PKU; phe 900–1200 $\mu\text{mol/L}$ ise orta PKU; phe > 1200 $\mu\text{mol / L}$ ise klasik PKU olarak sınıflandırılır (11). Yenidoğarlardan phe düzeyi için örnek alındığında phe henüz maksimum değerine ulaşmamış olabileceğinden sınıflandırma her zaman net olmayabilmektedir.

Sınıflandırma, diyet phe toleransı temelinde de yapılabilir. Klasik PKU de bu tolerans genellikle günde 250 mg'dan fazla değildir, hafif veya orta derecede PKU de ise phe toleransı günde 250 ila 400 mg arasında değişebilir (Tablo 2.2.1) (12).

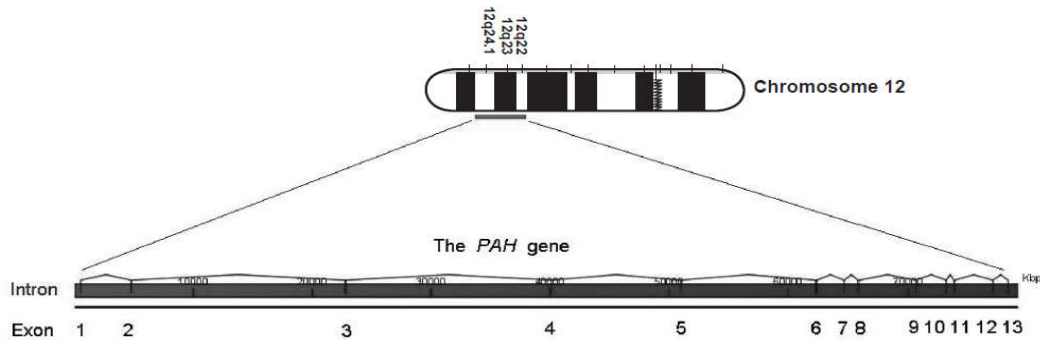
Tablo 2.2.1 PKU Sınıflandırması

PKU Sınıf	Hafif	Orta	Klasik
Kan Phe Konsantrasyonu	600-900 µmol/L	900-1200 µmol/L	>1200 µmol/L
Diyet Phe Toleransı	250-400 mg/gün		<250 mg/gün

PKU daha önce de bahsedildiği gibi otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Sadece bir PAH mutasyonuna sahip olanlar taşıyıcıdır ve PKU nin biyokimyasal veya klinik özelliklerinden hiçbirine sahip değildir. Ülkemizde akraba evlilikleri hala çok sık olması dolayısıyla PKU görülme sıklığı da yüksektir.

PAH kodlayan gen, toplam 100 kb genetik veriyi kapsayan 13 ekzon ve 12 introndan oluşan kromozom 12 (bölge q22-24.1) üzerinde bulunur. 1000'in üzerinde PAH varyantının (*PAH* veritabanı; <http://www.biopku.org/home/pah.asp>; son güncelleme 22.11.2018), PAH eksikliği ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Mutasyonların çoğunluğu (% 60) mis-sense (anlamsız) mutasyondur, genellikle protein yanlış katlanması ve / veya katalitik fonksiyonların bozulması ile sonuçlanır. Mutasyonun konumu PAH enzimini aktivitesini ve HPA fenotipini belirler. Azalmış veya hiç olmayan enzim aktivitesi klasik PKU fenotipiyle sonuçlanır. Diğer mutasyonlar, enzim aktivitesini kısmen baskılayarak, hafif PKU veya hafif HPA'ya yol açar.

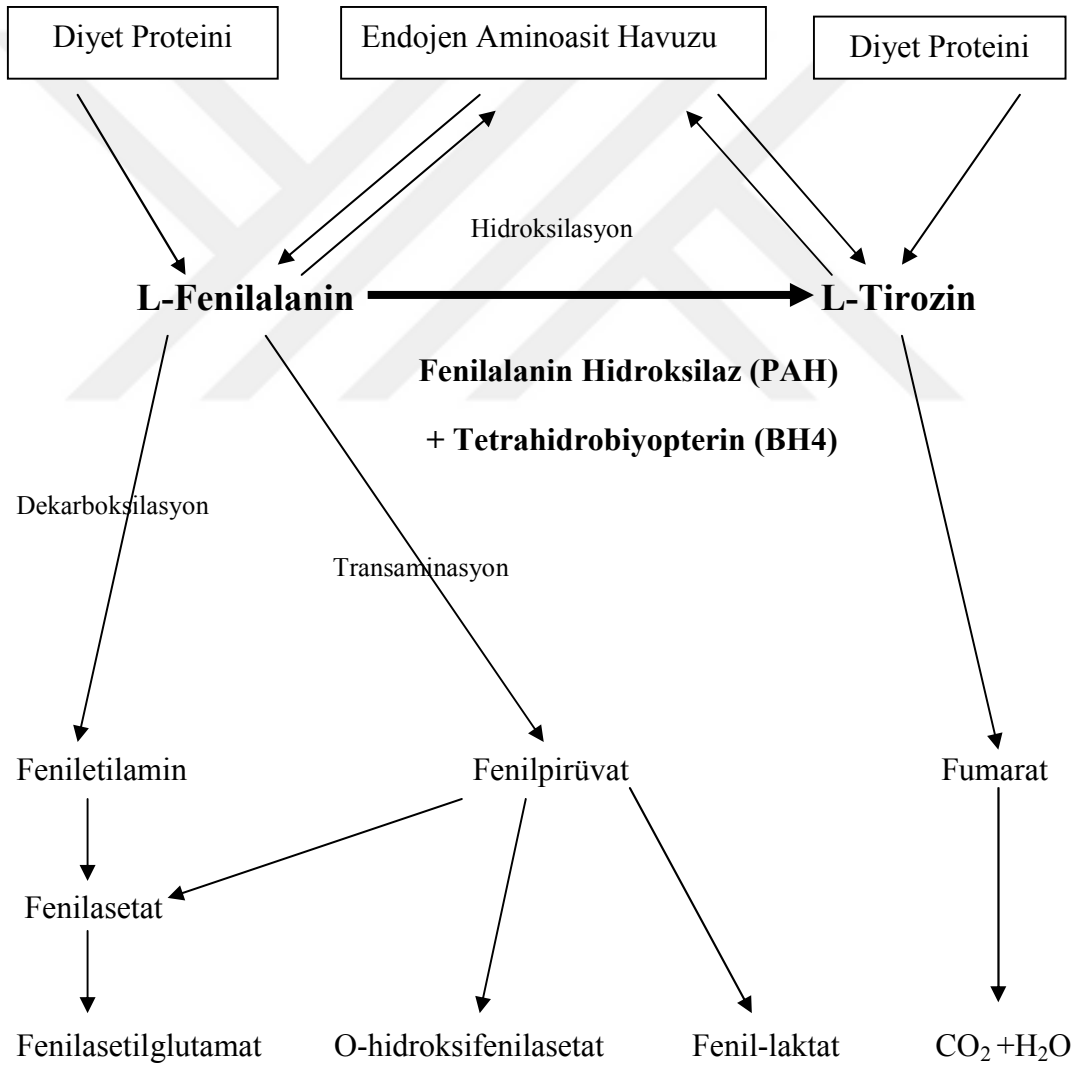
PAH, aktivitesi için BH4'ü bir kofaktör olarak gerektirir. HPA vakalarının yaklaşık % 1-2'si BH4 biyosentezinde veya rejenerasyonunda rol oynayan enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (13,14).



Şekil 2.2.2 İnsan PAH geninin temel yapısı. Kromozom 12'nin uzun kolunda (12q23.2) bulunan insan PAH geni, 452 amino asitlik bir polipeptidi kodlayan 13 ekson içerir (15,16).

2.3 PKU Patofizyoloji ve Sonuçları

Phe, beyne büyük nötral amino asit taşıyıcı 1 (LAT1) aracılığıyla girer. Beyinde artan phe konsantrasyonu değişik mekanizmalar ile nörolojik ve psikolojik bozukluklara neden olur (17). Kandaki ve dolayısıyla beyindeki phe konsantrasyonunda artış PAH enzim aktivitesinin kısmi ya da tam eksikliğinden kaynaklanır. Ayrıca PAH'ın kofaktörü olan tetrahidrobiopterin eksikliği de kanda phe artışına neden olur. Görüntüleme çalışmalarıyla, beyinde beyaz cevherde azalan miyelin oluşumuyla ilişkili lezyonlar tanımlanmıştır, ancak miyelinizasyon bozuklukları ile nöropsikolojik bozulma arasında kesin bir nedensel bağ saptanmamıştır (18).



Şekil 2.3.1 İnsanlardaki fenilalanin metabolizması. Phe, diyet proteininden ve endojen aminoasit havuzundan dönüştürülerek alınır. PAH enzimi ve onun kofaktörü BH4 ile moleküler oksijen varlığında hidrosilasyon ile Tirozine dönüştürülür. Phe dekarboksilasyon ve transaminasyon ile diğer metabolitlerine dönüştürülerek idrar aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılır (10).

Dopamin ve norepinefrin öncülü olan tyr ve serotonin öncülü olan triptofan gibi diğer büyük nötral aminoasitler (LNAA) de beyne LAT1 aracılığıyla geçer (19). Phe'nin kandaki yüksek konsantrasyonu LAT1'i ve dolayısıyla diğer LNAA'lerin beyne geçişini inhibe eder (20). Tablo 2.3.1 insan ve hayvan PKU modellerinde nörotransmitterlerin metabolizmasındaki ana değişiklikleri özetlemektedir. Ayrıca şekil 2.3.2'de PKU patofizyolojisi gösterilmektedir (21).

Tablo 2.3.1 PKU'de bozulmuş nörotransmitter metabolizmasını gösteren çalışmalar

Referanslar	Örnekler	Bulgular
Güttler ve Lou, 1986	PKU hastaları-idrar ve BOS	↓ dopamin, serotonin, HVA, 5-HIAA
Yano ve ark. 2013	PKU hastaları-idrar ve BOS	↓ melatonin, 6-sülfatoksimeletonin, dopamin
Pascucci ve ark. 2002	Fare beyni	↓ serotonin, Triptofan, 5-HT
Landvogt ve ark. 2007	PKU hastaları	↓ floro-L-dopamin uptake'i
Sawin ve ark. 2014	Fare beyni	↓ katekolaminler, serotonin
Harding ve ark. 2014	Fare beyni	↓ Tirozin hidroksilaz
Justice and Hsia, 1965	Fare beyni	↓ 5-HT

BOS: Beyin- Omurilik Sıvısı, HVA: Homovanilik asit, 5-HIAA: 5-hidroksiindolasetik asit, 5-HT: 5-hidroksitriptofan

Son yıllarda, hiperfenilalaninemik hayvan modellerinde ve PKU hastalarından alınan biyolojik örneklerde makromoleküllere bağlı oksidatif hasar incelenmiştir. Yüksek phe seviyelerinin, fenilketonürik hastalarda, DNA, protein ve lipid hasarının yanı sıra azalmış antioksidan savunma ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna göre PKU hastalarının periferik kanında in vivo ve in vitro ortamlarda doz bağımlı bir şekilde DNA hasarı rapor edilmiştir (22,23). PKU hastalarındaki düşük total antioksidan miktarı, düşük L-karnitin, beta-karoten ve koenzim Q₁₀ düzeyi, değişmiş katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzim aktiviteleri artmış oksidatif stres ile sonuçlanabilmektedir (22,24-26). Bu bulguların bazıları L-karnitin ve selenyum takviyesi ile tersine çevrilmiştir (27).

HPA'ya bağlı beyin hasarının olası diğer bir mekanizması da azalmış pirüvat kinaz enzim aktivitesidir (28). Bozulmuş glutamaterjik nörotransmisyon (29), azalmış 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz enzim aktivitesi (30),

düzenleyici bir gen olan monoamin oksidaz B'nin fonksiyonu (31) da HPA'ya bağlı beyin hasarına neden olur.

PKU ile ilişkili santral sinir sistemi bozukluklarının çoğunun önlenmesinde kan phe düzeyinin uygun kontrolü etkilidir. Tedavi uyumu iyi olan çoğu birey normal gelişim gösterir, beklenen eğitim standartlarına ulaşır, yetişkin olarak bağımsız yaşayabilir, normal ilişkiler oluşturur ve istihdam elde eder. 113 PKU hastası ve 107 sağlıklı bireyi içeren bir meta-analiz çalışmasında (32) PKU grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük bir ortalama zeka katsayısı (IQ) bulunmuştur.

PKU planlama, problem çözme, bilgi işleme, önceki deneyimleri faaliyetlere katma ve sürekli dikkat gibi üst düzey işlevler gibi yürütücü fonksiyonları bozabilir (33). 14 fenilketonürlü çocuk ve sağlıklı kontrol grubunda yapılan bir çalışmada zayıf metabolik kontrolü olan ($\text{phe} > 400 \mu\text{mol/L}$) çocukların yürütücü fonksiyonlarının düşük olduğu bulunmuştur (34). Bir başka çalışmada (35), erken ve sürekli tedavi görmelerine rağmen, PKU'su olan çocuklar PKU'su olmayan kardeşleri, sağlıklı kontroller ve genel popülasyondaki çocuklarla karşılaştırıldığında bilişsel işlevlerinin azaldığı bildirilmiştir.

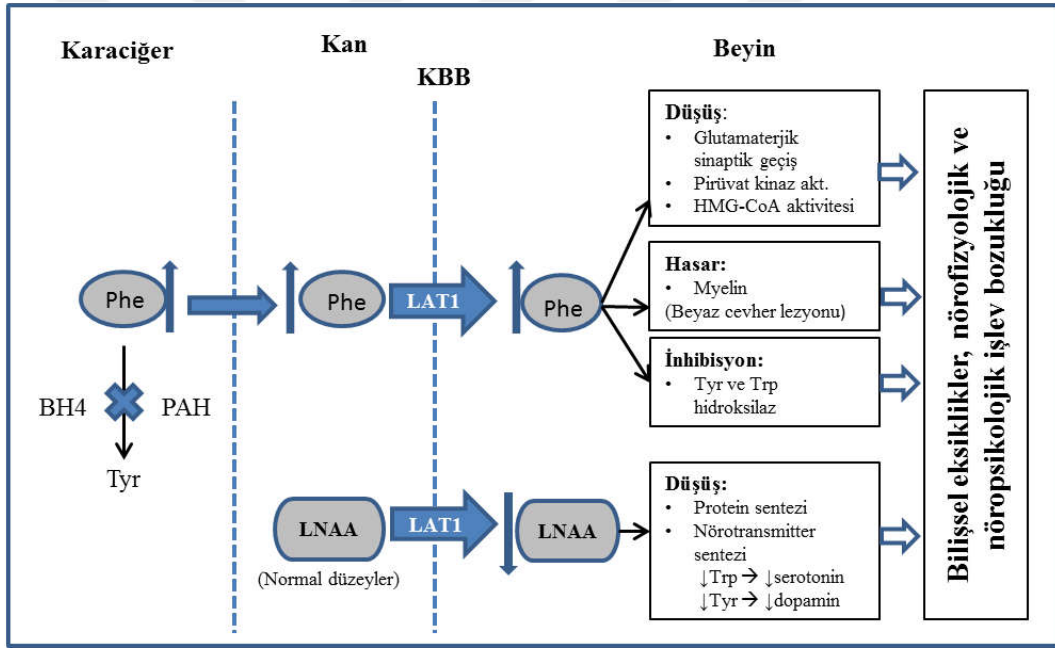
PKU ayrıca nöropsikolojik işlevlerin diğer yönlerini de bozar. Bir meta-analiz (36), PKU'nun, yüksek phe konsantrasyonları ile ilişkili olarak bir dizi nöropsikolojik hız testini etkilediğini bildirmiştir; çocuklarda reaksiyon verme zamanı testi, özellikle HPA'nın olumsuz etkilerine karşı hassastır.

PKU'lu çocuklarda davranış bozuklukları ve motor disfonksiyon da görülür (37). Bu hastalarda duygusal ve psikiyatrik hastalıklar da baş gösterebilir. Tedavi edilmemiş PKU'lu çocuklarda sıklıkla otizm görülmektedir. Gerekli tedaviyi almayan çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu da sıktır. Yetişkinlerde agorafobi, duygusal iyilik halinin azalması, yabancılaşma hissi, depresyon, sosyal izolasyon, iletişim bozukluğu, düşük benlik saygısı ve sosyal durumlarda kötü işleyiş gibi sorunlar bildirilmiştir (38-43). Beyin gelişimi yaşamın erken dönemlerinde büyük ölçüde gerçekleştiği halde ergenlik döneminde diyet uyumsuzluğu olan PKU'lu hastalarda erişkinlikte hafif fakat ölçülebilir nöropsikolojik bozukluklar görülebilmektedir (44).

Tedavi almamış erişkin PKU'lu hastaların muayenelerinde mikrosefali ve büyüme bozukluğu görülmüştür (45). Önceden tedavi edilmemiş bu erişkin hastalarda phe kısıtlı diyet uygulansa da kognitif fonksiyonlarda düzelleme sağlanamaz fakat anormal davranışlarda azalma sağlanabilir. Bir çalışmada, yaşamın geç dönemlerinde protein kısıtlı diyet tedavisi başlanan veya bu tedaviyi normal bir diyet döneminden sonra sürdüren 15 hastada, tedavi öncesi ve sonrası iyilik hali indeksleri ölçülmüştür. Protein kısıtlı diyet sonrası hastalar daha sakin

olduklarını, hayat kalitelerinin arttığını, daha az üzgün olduklarını ve genel sağlıklarının daha iyi olduğunu rapor etmişlerdir (46).

Tedavi edilmemiş veya metabolik kontrolü iyi olmayan PKU'lu gebeliklerde phe'nin teratojenik seviyede olması nedeniyle fetüste birtakım sağlık sorunları ortaya çıkabilmektedir. Maternal kan phe düzeyi 900 $\mu\text{mol/L}$ den yüksek olduğunda bebekte daima zihinsel gerilik, mikrosefali ve sıklıkla konjenital kalp hastalıkları ve intrauterin gelişme geriliği görülmektedir (47). 360 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerindeki maternal kan phe düzeylerinde iste bebekte kognitif fonksiyonlarda azalma görülebilmektedir (48). PKU'lu anne bebeklerinde oluşabilecek malformasyonlarla ilgili literatürde rapor edilmiş veriler bulunmaktadır (Tablo 2.3.2) (49).



Şekil 2.3.2 PKU patofizyolojisi: HPA'ya bağlı nörokognitif bozuklukların potansiyel mekanizmaları. Phe: fenilalanin; KBB: kan-beyin bariyeri; LNAA: geniş nötral aminoasitler; LAT1: L-tipi aminoasit taşıyıcı; BH4: tetrahidrobiopterin; HMG-CoA: 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A; Tyr: tirozin; Trp: triptofan

Tablo 2.3.2 PKU'lu anne bebeklerinde literatürde rapor edilen malformasyonlar(49).

Malformasyonlar

Doğumsal Kalp Hastalıkları:

- Fallot tetralojisi
- Ventriküler septal defekt
- Mitral/Aortik stenoz
- Patent duktus arteriozus

Dismorfik Bulgular:

- Mikrosefali
- Koloboma
- Malforme göz kapağı, ptozis
- Hipertelorizm
- Yarı dudak
- Malforme kulaklar
- Simian çizgisi
- Parmak yapışıklıkları
- Geniş aralıklı ayak başparmağı

Diğer:

- Anensefali
 - Özofagus atrezisi
 - Renal agenezi, Potter sendromu
 - Hipospadias
 - Hidrosetel
 - Anal fistül, anal atrezi
-

2.4 PKU - Tanı ve Klinik Değerlendirme

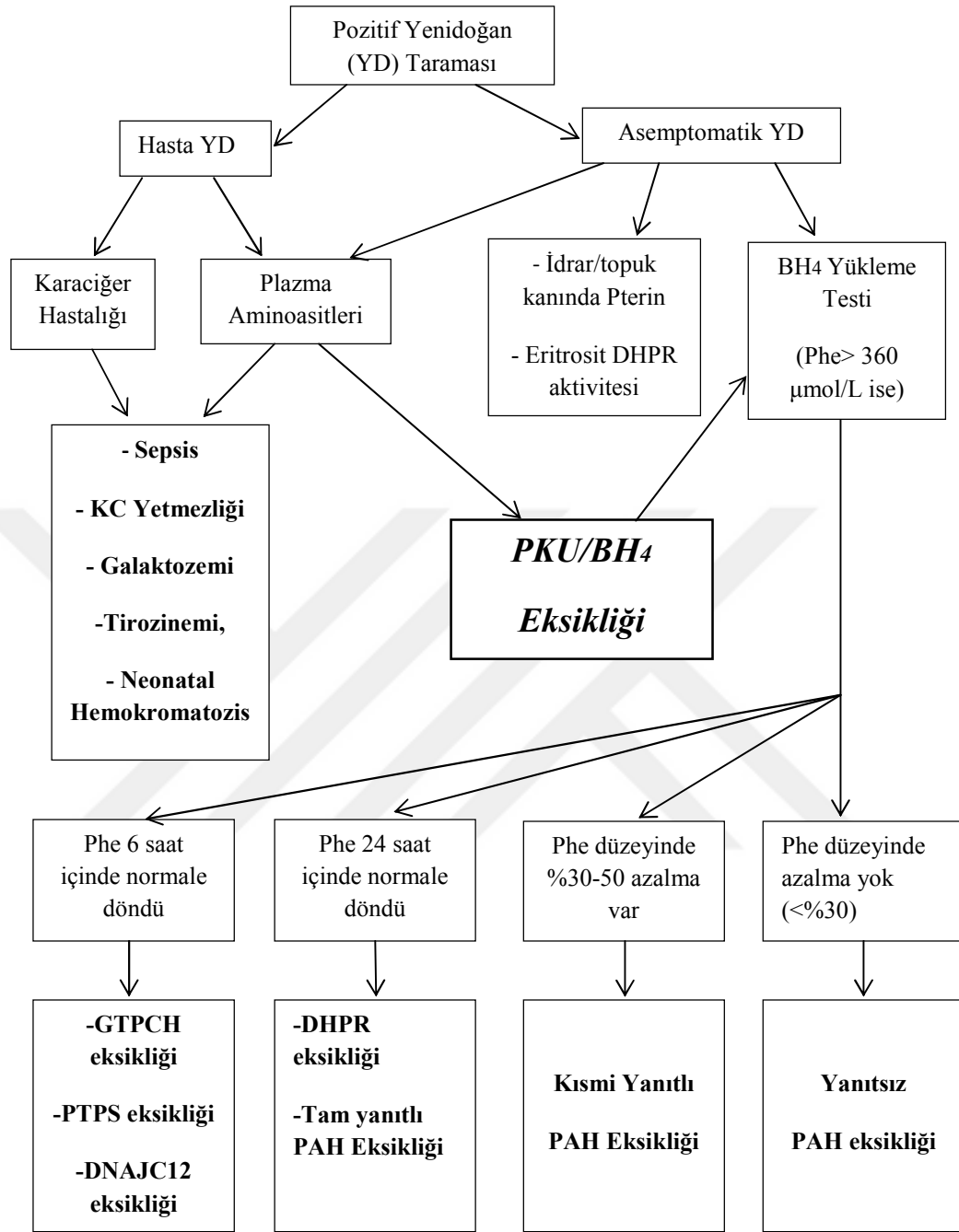
PKU'lu bebekler, phe içeren yiyecekleri tüketmeden önce genellikle asemptomatiktir ve bu nedenle yenidoğan taraması ile tanımlanamayabilir (50). Hemen hemen tüm tedavi edilmemiş PKU hastaları, saldırganlık, kaygı, hiperaktivite, amaçsız hareketler, sosyal geri çekilme dahil olmak üzere davranışsal bozukluklar göstermektedir. Ayrıca, şiddetli zihinsel gerilik en sık görülen sonuçtur ve genellikle egzama, büyümede yavaşlama ve mikrosefali, seyrek sarı saçlar, iris ve cilt pigmentasyonu ve vücut sıvılarında fare idrarı kokusu ile birlikte. PKU'lu hastalarda gözlenen zeka geriliği, elektroensefalogram anormallikleri, epilepsi, yürüyüş ve tik anormallikleri, hiperrefleksi, Parkinsonizm belirtileri, piramidal belirtiler, ekstremitte spastisitesi ve tremor gibi nörolojik bozukluklarla da ilişkilidir (51).

Yenidoğan tarama programı ile HPA saptanan her bebek hızlıca bir metabolizma hastalıkları polikliniğinde değerlendirilmelidir. Başlangıç

değerlendirmesi olarak kan aminoasit analizi yapılmaktadır. Tandem kütle spektrometresi (Tandem MS), tek bir numunede phe ve tyr dahil olmak üzere çeşitli analitleri ölçmek için en kullanışlı laboratuvar araçlarından biridir (52). PKU tanısı, phe yüksekliği yanında normal ya da azalmış tyr düzeyleri ile de desteklenir. Tandem MS yöntemiyle bulunan plazma Phe düzeyinin yüksek (>120 µmol/L) ve phe/tyr oranının >3 olduğu durumlarda ikinci bir kan tetkiki yapılmalıdır (53). Serum phe konsantrasyonları yüksek olan tüm yenidoğanlar idrar veya kan analizi ile Pterin bozuklukları açısından da değerlendirilmelidir (13)(54). Neonatal HPA'nın tüm nedenleri; karaciğer hastalığı, PAH eksikliği, BH4 veya DNAJC12 sentezinde veya yenilenmesinde genetik bozukluklar vb. araştırılmalıdır. BH4 yanıtının durumunu değerlendirmek ve dolayısıyla tedavi seçeneklerini yönlendirmek için yenidoğan döneminde, daha ileri araştırmalar ve genotiplendirme de yapılmalıdır. Tarama programı ile HPA saptanan bir yenidoğana tanısal yaklaşım şekil 2.4.1 de şematize edilmiştir (55).

PKU tanısı moleküler analiz ile doğrulanmalıdır. Etkilenen bireyleri teyit edilmiş ailelerde taşıyıcılar genetik testlerle tanımlanabilir. PKU'da bulunan genlerin mutasyon profili, yapısal alanlar arasında dağılmış belirli bölgelerle sınırlıdır. Bununla birlikte, bu mutasyonların herhangi birinin konumu ve doğası, mutasyonların enzim aktivitesi üzerindeki etkilerini belirleyerek, farklı klinik ve biyokimyasal fenotipleri olan hastalara neden olur (56-58).

PKU tanısında moleküler genetik test için çeşitli yaklaşımlar belirlenmiştir. Bununla birlikte, moleküler tanı için farklı populasyonlarda ve ülkelerde görülen mutasyonları da göz önünde bulundurmak gerekir. Bu nedenle, Sanger dizileme, mutasyonları tespit etmek için tercih edilen yöntemdir. Şüphelenilen genlerdeki çok sayıda bilinen mutasyon nedeniyle, tanıyı teyit etmek, yeni nesil dizileme (NGS) gibi ileri moleküler genetik test teknolojileri kullanılarak yüksek verimli analizlerle sağlanabilir. NGS, ekzom ve genom seviyelerinin belirlenmesinde de bir tanı aracı olarak kullanılabilir (59-63).



Şekil 2.4.1 PKU tanı algoritması. BH4: Tetrahydrobiopterin; DHPR: Dihidropteridin redüktaz; GTPCH: Guanozin trifosfat siklohidrolaz; PAH: Fenilalanin hidroksilaz; Phe: Fenilalanin; PKU: Fenilketonüri; PTPS: 6-piruvil-tetrahydropterin sentaz.

2.4.1. BH4 Yükleme Testi

BH4 yükleme testinin yenidoğanlarda yapılmasının birçok faydası vardır (Tablo 2.4.1.1).

Tablo 2.4.1.1 Yenidoğan BH4 yükleme testinin gerekçesi ve yararları.

Yenidoğan BH4 yükleme testinin gerekçesi / yararları.

1. BH4 tedavisi artık Avrupa’da mevcut (ABD’de olduğu gibi)
 2. Phe metabolizmasında genetik bozukluğu olan yenidoğanda phe konsantrasyonu kendiliğinden değerlendirilir.
 3. Yenidoğan testi GTPCH veya PTPS eksikliğinin erken teşhisine olanak sağlar.
 4. Kan phe konsantrasyonunun normalleşmesi, yanıtı yenidoğanlarda daha kısa sürede sağlanır.
 5. 24 saatlik test, durumun tedavisini sadece 24 saatlik geciktirir ve tedavinin yaşamın ilk 10 günü içinde başlamasını sağlar.
 6. Hastanın fenotipi tam olarak belirlenir (Phe seviyesi ve BH4 duyarlılığı).
 7. Ebeveynler, çocukları için uygun olan tedavi türleri hakkında hızla bilgilendirilir.
 8. Bazı hastalarda doğumdan itibaren diyet tedavisine gerek kalmayacaktır.
 9. Bu molekülün güvenlik profili iyi oluşturulmuştur.
 10. Yenidoğan testi yenidoğan döneminden sonra genç hastalarda Phe yükleme uygulamasından kaçırır.
-

BH4 yükleme testi HPA saptandıktan sonra mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. İdeali, karaciğer hastalığının ve genel hastalık durumunun neden olmadığı phe yüksekliği belirlendikten sonra eğer phe düzeyi 360 $\mu\text{mol/L}$ 'ye ulaşırsa ya da aşılırsa yapılmasıdır. Test sırasında hasta normal diyetle olmalıdır.

Testte, phe seviyesini ölçmek için bir bazal kapiller kan örneği alınır, ardından anne sütü veya bebek mamasında çözünen 20 mg/kg sapropterin (bir doz) uygulanır. Sapropterin uygulamasının ardından ve tüm test boyunca, normal bir beslenme rejimi (örneğin anne sütü veya normal bebek maması) sağlanmalı ve phe içermeyen tıbbi formül verilmemelidir. Phe seviyelerini ölçmek için kapiller kan örnekleri sapropterin uygulamasından sonra 4, 6, 8, 12, 16 ve 24. saatlerde alınır. Test 24 saatlik bir süre içinde yapılmalıdır çünkü BH4'e yanıt vermeyen klasik PKU'lu yenidoğanlarda tedaviyi 24 saatten daha uzun süre geciktirmek uygun değildir. Sonuçlar, testin bitiminden sonraki 24 saat içinde mevcut olmalıdır ve daha sonra tedavi uygulanabilir; bu, Phe seviyesi, hedef aralık dahilinde (tamamen duyarlı hastalar) azalırsa tek başına sapropterin veya kan Phe konsantrasyonları, hedef aralığın üstünde kalıyorsa, Phe kısıtlı bir diyet (sapropterin ile veya olmadan) olabilir.

Negatif bir BH4 testinin BH4'e uzun vadede yanıt alınabileceğini öne süren bazı veriler vardır; bu nedenle, iki null mutasyonu (anlamlı protein kodlamayan mutasyon) olan hastalar dışında, çocuk büyüdüğünde BH4 yanıtının tekrar test edilebileceği söylenmektedir (64).

2.4.2. BH4 Yükleme Testinin Yorumlanması

Kan phe konsantrasyonunda sapropterin uygulamasının ardından gözlemlenebilecek olası farklı tepkiler, Şekil 2.4.1'de gösterilmektedir. Kandaki phe konsantrasyonundaki herhangi bir noktada \geq % 30'luk bir düşüş, BH4'e duyarlı HPA'nın varlığını gösterir. Phe konsantrasyonunda hedef aralığa (120–360 μ mol / L) 2-6 saat içinde hızlı bir düşüş, BH4'ün sentezinde ('primer BH4 eksikliği' olarak bilinen) genetik bir bozukluk olduğunu gösterir: Guanosin trifosfat siklohidrolaz (GTPCH) veya 6-piruvil-tetrahidropterin sentaz (PTPS) eksikliği) (Şekil 2.4.1). Kan phe konsantrasyonu 24 saat içinde hedef aralığa düşerse, bu dihidropteridin redüktaz (DHPR) eksikliği veya BH4'e tam yanıtı PAH eksikliği olduğunu gösterir (Şekil 2.4.1). Bu sonuçla birlikte, idrar veya kurutulmuş kan örneğinden pterin (neopterin veya biopterin) analizi ve eritrosit DHPR aktivitesi çalışılmalıdır. BH4 sentezi veya rejenerasyonunun genetik bir bozukluğu tanısı doğrulanırsa, ek yönetim adımları başlatılmalıdır (örneğin BOS nörotransmitter seviyelerinin belirlenmesi, serum prolaktin ve daha fazla genetik test gibi). Primer BH4 eksikliğinin tanısı ve yönetimi konusunda daha fazla bilgi için başka kaynaklardan faydalanılabilir (65). PAH ve biopterin eksiklikleri için genetik test normal ise, DNAJC12 eksikliği göz önünde bulundurulmalıdır.

2.4.3 PKU-Santral Sinir Sistemi Görüntülemesi

PKU'da, hem erken hem de geç tedavi edilen hastalarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) beyaz cevher (BC) anormallikleri (BCA) ortaya çıkar (66-68). Erken tedavi edilmiş PKU'da BC tutulumu T2 ağırlıklı FLAIR sekanslarda hiperintens, T1 sekanslarda hipointens olarak izlenen derin ve periventriküler (oksipito-parietal, frontal, temporal) yamalı ya da yaygın simetrik lezyonlar olarak görülür. Kontrollü bazı kesitsel çalışmalar (21-77 arasında değişen sayıda PKU hastası ile), BCA'nın kapsamının ve ciddiyetinin, yaş ve diyet uyumu (kan Phe seviyelerinin yansıttığı gibi) ile belirlendiğini göstermektedir. Buna göre artmış yaş ve yüksek phe düzeyleri artmış BC tutulumu ile ilişkili bulunmuştur (69-75).

Mevcut nörogörüntüleme teknikleri, erken tedavi edilmiş PKU (ETPKU) hastaları için klinik sonucun izlenmesinde yararlı değildir. Nörogörüntüleme yöntemleri, atipik bir klinik seyir ve / veya beklenmedik nörolojik defisiti olan veya araştırma amaçlı olan hastalar için kullanılmalıdır.

2.5 PKU-Tedavi ve Takip Yaklaşımları

2.5.1 Tedaviye Başlama

1990 yılında Smith ve ark. tedaviye başlamadaki her 4 haftalık gecikmenin, IQ puanının yaklaşık 4 puan düşmesine neden olduğunu göstermişler (76) ve nörolojik hasarın doğumdan hemen sonra başladığını vurgulamışlardır. Tedavinin daha erken başlamasının gerekli olduğunu gösteren resmi bir çalışma olmamasına rağmen, veriler yaşamın ilk yıllarında tedavinin sonraki yıllara göre daha etkili olduğunu göstermektedir. Fakat her ülkenin yenidoğan tarama prosedürü farklı olabildiği için tanı süresi ve tedaviye başlama zamanı farklılık gösterebilmektedir. Sonuç olarak, nörolojik hasarı önlemek için tedavinin mümkün olduğunca erken başlaması önerilir (11).

Tedavisiz kan Phe konsantrasyonları >600 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların tedavi edilmesi gerektiği; tedavisiz kan phe <360 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların da tedavisiz kalması hususunda literatürde profesyoneller arasında fikir birliği vardır (53). Kan phe konsantrasyonlarının yaşla birlikte artması olasılığı nedeniyle, phe düzeyi <360 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalar en azından yaşamın ilk yılında sık olmasa da düzenli olarak izlenmelidir (77,78).

Kan phe konsantrasyonları 360 ve 600 $\mu\text{mol/L}$ arasında olan hastalarda tedavinin başlanmasına ilişkin kanıtlar tutarsızdır. Campistol ve ark.(79) ile van Spronsen (80) bu tutarsızlığı tartışmışlardır. Costello ve ark.(81) 3 grubu (phe <400 , 400–500 ve > 500 $\mu\text{mol/L}$) karşılaştırırken daha yüksek phe seviyelerine sahip olanlarda düşük IQ görülmesine doğru bir eğilim bulmuş ve çocukluk döneminde tüm PKU sınıflarında kan phe düzeyinin <400 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında tutulmasını önermişlerdir. Diamond ve ark.(35) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, tedavi edilmemiş kan phe düzeyleri 360 ila 600 $\mu\text{mol/L}$ arasında olan 10 çocuğun sağlıklı kontrol grubu kadar iyi performans göstermediğini gözlemlemişlerdir. 2001 yılında, Weglage ve ark. tedavi edilmemiş kan Phe düzeyleri 360 ve 600 $\mu\text{mol/L}$ arasında olan 31 hastayı incelemişler ve phe düzeyi >500 $\mu\text{mol/L}$ olan az sayıda hasta (n=7) hariç normal nöropsikolojik sonuçlar bulmuşlardır (82). Sonuç olarak, kan phe düzeyi 360 ve 600 $\mu\text{mol/L}$ arasında olan hastaların, olası bilişsel işlev bozukluklarının önüne geçmek adına özellikle çocukluk döneminde (ilk 12 yaş) iyi bir metabolik kontrolün sağlanması için tedavi edilmeleri önerilmektedir (2,83).

12 yaş ve üzerindeki hastalarda kan phe <600 µmol/L ise takip aralıkları açılabilir. Diyetlessiz kan phe düzeyi bu sınırdaki kalıyorsa tedavi gerekmez. Fakat maternal PKU riski olması nedeniyle kadın hastalarda bu sınır <360 µmol/L olmalıdır (53).

2.5.2 Yaşam Boyu Tedavi

Yenidoğan taraması ve erken tedavinin başlamasından bu yana, PKU'lu hastalar artık derin ve geri dönüşü olmayan zihinsel engellilik geliştirmemektedir. Son 40 yılda, çalışmalar çocukluk ve ergenlik döneminde tedaviyi kesmenin güvenli olmadığını göstermiştir (84,85). En önemli soru, hastaların yetişkinlik döneminde tedavi edilip edilmeyeceğidir. Phe seviyelerinin farklı yaşam evrelerinde (çocukluk, ergenlik, yetişkinlik) etkilerini ayırt eden herhangi bir çalışma yoktur.

Bosch ve ark. (86), erken ve sürekli tedavi görmüş yetişkinlerin çoğunun, diyet tedavisi ağır olsa da normal bir HRQoL (sağlık ilişkili yaşam kalitesi)'ye sahip olduğunu bildirmiştir. Son zamanlarda, PKU'ya özgü sorunları değerlendiren bir PKU ile ilgili HRQoL anketi geliştirilmiştir (87). Bosch ve ark. bu anketi kullanarak yapılan çalışmada, 104 tedavi gören yetişkin PKU hastasında iyi HRQoL bildirmişlerdir (88).

Ergenlik döneminde phe kısıtlı diyetini kesen PKU'lu yetişkinlerin, kontrol gruplarındaki diyete devam eden yetişkinlerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, reaksiyon sürelerinin önemli ölçüde daha yavaş olduğu (89), çekingenlik, dikkat ve çalışma hafızasında hafif farklılıklar (90) gösterdiği bildirilmiştir.

Diyeti bıraktıktan sonra bazı sorunlar yaşayan hastaların bir kısmında diyete geri döndüklerinde semptomlarda düzelme izlenmiştir. Yetişkinlerde, bildirilen nörolojik komplikasyonlar (n = 4) (91) ve görme kaybı (n = 2) (92,93), phe içermeyen L-amino asit takviyeleriyle sınırlı bir diyet yeniden başlatıldığında düzelmiştir. Ek olarak Schmidt ve ark.(94) 15 yetişkin ile yapılan bir çalışmada sürekli dikkat ve hesaplama hızı üzerinde geri dönüşlü etkiler olduğunu bildirmiştir. Ayrıca diyet kısıtlamalarına dönmenin, çalışılan PKU'lu yetişkinlerin çoğunda HRQoL'u iyileştirdiği gösterilmiştir (95,96).

Halen yetişkinlerde diyet tedavisinin kesilmesinin güvenli olduğuna dair güçlü bir kanıt bulunmadığından, diyet tedavisinin önemli hasta yükü ile ilişkili olduğu kabul edilse bile, yaşam boyu tedavi önerilmektedir. Eğer hastalar yüksek proteinli yiyecekler yerse ve / veya phe kısıtlı L-amino asit takviyelerini lezzetsiz bulurlarsa, diyete geri dönmek çok zordur. Uyumunu sağlamak adına iyi bir aile, diyetisyen ve doktor desteği ile hasta motive edilmelidir (53).

2.5.3 Yaşam Boyu Takip

Sistemik bir meta-analizden elde edilen kanıtlar, ETPKU yetişkinlerinde anlamlı sub-optimal klinik sonuçlar göstermektedir. Ortaya çıkan klinik sıkıntılar arasında yürütücü fonksiyon sorunları, dikkat sorunları, azalan sözlü hafıza, azalan sözel akıcılığın yanı sıra sosyal ve duygusal zorluklar vardır (97). Erken ve sürekli tedavi edilmeyen bazı yetişkinlerin lökoensefalopati, spastik paraparezi, canlı refleksler, tremor, Parkinsonizm, psikiyatrik semptomlar (n = 4) (91) ve görme kaybı (n = 2) (92)(93) gibi nörolojik komplikasyonlar geliştirdiği bildirilmiştir. Geç tedavi edilen hastalarda daha sık ve şiddetli olmalarına rağmen ETPKU'da da titreme tespit edilmiştir (98). Şu anda, kaç hastanın nörolojik ve psikolojik problemleri olduğu ve yetişkin PKU hastalarının hangilerinin bu problemler için daha yüksek risk taşıdığı bilinmemektedir. PKU'lu birçok yetişkin, vegan benzeri bir diyetle sahiptir, ancak phe içermeyen L-amino asit takviyesi (99) almazlarsa sonuç olarak mikro besin eksiklikleri riski altında olabilirler (100). Komorbidite riski, diyet yönetimini daha da karmaşık hale getirmektedir (101). Komorbiditeler arasında düşük kemik yoğunluğu riski yaygın olarak kabul görmüştür, ancak kemik kırılma riski hala belirsizdir (102).

PKU'da, yaşamın herhangi bir evresinde uzun vadeli komplikasyonları taramak ve hastalara uygun destek sağlamak için, tedaviye uyum derecesinden ve hastaların tedavi edilme/edilmeme tercihinden bağımsız olarak, yaşam boyu sistematik takip önerilmektedir (53).

2.5.4 Tedavi Hedefleri ve Takip

Tedavinin birincil hedefi normal nörobilişsel ve psikososyal işlevselliğin sağlanmasıdır. Takip için esas olarak kan phe düzeyi ölçümü kullanılmaktadır, yaşa göre belirlenen normal phe düzeyinin sağlanması hedeflenecek şekilde düzenli olarak ölçüm yapılmalıdır. Tartışmalar daha çok kan phe düzeyinin üst sınırının belirlenmesine odaklanmış durumdadır ve alt sınır için literatürde çok az veri vardır. Fakat alt sınır için yaygın olarak 120 µmol/L kullanılmaktadır (103,104). Kan phe düzeyinin en yüksek seviyeye sabah erken saatlerde ulaştığı iyi bilinmektedir ve ölçümün bir gece açlığı takiben sabah yapılması önerilmektedir (105).

12 yaşından küçük hastalar için kanıtlar, 360 µmol/L'lik bir Phe konsantrasyonunun üst hedef phe konsantrasyonu olarak kabul edilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu yaş grubunda, üst hedef phe seviyelerinin daha düşük olması gerektiği söylenebilir (Schmidt ve ark.(94) Jahja ve ark.(106)), ancak şu anda üst hedef phe'nin düşürülmesine dair kanıtlar yeterince sağlam

değildir. Tablo 2.5.4.1’de farklı ülkelerin farklı yaş gruplarına göre PKU tedavisinde önerdikleri kan phe düzeyleri gösterilmektedir (107,108).

12 yaşından büyük hastalar için kanıtlar dolaylıdır, çünkü çocukluk döneminde iyi metabolik kontrol altında olan hastalarda ergenlik döneminde Phe düzeylerinin etkisini araştıran hiçbir çalışma yoktur. Kanıt düzeyi düşük de olsa 12 ila 18 yaşları arasında ve 18 yaş sonrası 600 µmol/L düzeyinde bir üst hedef Phe seviyesi önerilmektedir (53).

Tablo 2.5.4.1 Farklı ülkelerde, farklı yaş gruplarına göre PKU tedavisinde önerilen kan phe konsantrasyonları (µmol/L)

	<2 yaş	2-6 yaş	7-9 yaş	10-12 yaş	13-15 yaş	>16 yaş
Avustralya	100-350	100-350	100-350	100-450	100-450	100-450
Fransa	120-300	120-300	120-300	120-600	120-900	120-1200
Almanya	40-240	40-240	40-240	40-900	40-900	40-1200
İtalya	120-360	120-360	120-360	120-360	120-600	120-600
Japonya	120-240	120-360	180-360	180-480	180-600	180-900
Türkiye	60-240	60-240	60-240	60-240	60-240	60-240
İngiltere	120-360	120-360	120-480	120-480	120-700	120-700
ABD	120-360	120-360	120-360	120-360	120-600	120-900

2.5.5 Kan Phe Ölçümü ve Poliklinik Başvurusu Sıklığı

Hastalar, evde/hastanede kan örnekleme ve ayaktan tedavi ziyaretleriyle izlenmektedir. Poliklinik başvuru sıklığının veya kan örnekleme düzenliliğinin tedavi uyumu üzerindeki etkisi PKU'da yeterince değerlendirilmemiştir. Yaşamın ilk yılı boyunca sık poliklinik kontrolü, ebeveynlere talimat vermek ve iyi metabolik kontrol sağlamaya yardımcı olmak için gereklidir. Yapılan çalışmalarda ergenlik döneminde kan phe düzeyi kontrolünün bozulduğu yönünde kuvvetli kanıtlar olması nedeniyle bu dönemde de düzenli takip çok önemlidir (109). 12 yaşından sonra, PKU'lu hastalarda 120-600 µmol/L kan phe seviyeleri hedeflenmelidir. Ergenlerin, yetişkinliğe geçiş döneminde, uygun bir ortam sağlanıp kendilerine güvenene kadar geçiş süreci boyunca desteklenmesi esastır; yaşa uygun eğitim programlarına katılmaları, düzenli kan phe ölçümü yaptırılmaları, öz bakım sorumluluğunu üstlenmeleri teşvik edilmelidir.

Yaşamın ilk yılında ve gebelik öncesi ve hamilelik boyunca, hastalara ve ailelerine yakın destek sağlamak için sağlık profesyonelleriyle haftalık (telefon) temas önemlidir. Okul değişikliği, işe başlama, bağımsız yaşama ve tedavi uyum

sorunları (örneğin ergenlik döneminde) gibi çeşitli yaşam olayları, daha sık kan phe ölçümü ve / veya poliklinik başvurusu gerektirebilir. Tablo 2.5.5.1’de yaşa göre önerilen kan phe düzeyi ölçüm sıklığı ve tablo 2.5.5.2’de yaşa göre önerilen poliklinik başvuru sıklığı gösterilmektedir (53).

Tablo 2.5.5.1 PKU’da Yaşa Göre Önerilen Minimum Kan Phe Düzeyi Ölçüm Sıklığı

Yaş	Sıklık
0-1 yaş	Haftalık
1-12 yaş	İki haftada bir
>12 yaş	Ayda bir
Gebelik öncesi	Haftalık
Gebelik dönemi	Haftada iki kez

Tablo 2.5.5.2 PKU’da Yaşa Göre Önerilen Minimum Poliklinik Başvuru Sıklığı

Yaş	Sıklık
0-1 yaş	İki ayda bir
1-18 yaş	Yılda iki kez
>18 yaş	Yılda bir kez
Gebelik dönemi	Her trimesterde bir kez

Kan phe örneklerinin günün aynı saatinde alınması önemlidir. Günün en yüksek phe değerini ve güvenilir Tyr seviyelerini görmek için, gece boyunca aç kaldıktan sonra kan örnekleri sabah alınmalıdır. Farklı zamanlarda alınan kan tyr seviyeleri, phe içermeyen L-amino asit takviyelerinden tyr alımıyla artabilir.

2.5.6 PKU - Besinsel Değerlerin Takibi

Hastaların besinsel parametrelerinin durumu PKU ağırlığı ve tedavi tipine göre değişmektedir. Hafif HPA ve BH4’e tam yanıtı hastalar hariç çoğunluğu protein kısıtlı diyet almaktadırlar. Bu hastalarda mikro besinlerin ana kaynağı, takviye edilmiş phe içermeyen L-amino asitlerdir ve phe içermeyen L-amino asit

desteklerinin alımı düşükse mikro besin eksikliği (örneğin demir, çinko, selenyum ve B12 vitamini) riski artıracaktır (110-112).

Besin eksikliğinin klinik belirtileri nadir olarak bildirilir ve esas olarak vegan tarzı bir diyet uygularken mikro besin takviyesini veya phe içermeyen L-amino asit takviyelerini azaltan veya kesen hastalarda vitamin B12 eksikliği bildirilmiştir (113,114).

Mikrobesin durumunun fonksiyonel belirteçleri (ferritin, hemoglobin, demir için MCV; B12 vitamini için metilmalonik asit ve serumdaki toplam homosistein), plazma konsantrasyonları beslenme durumlarıyla tamamen ilgili olmadığından demir ve vitamin B12 eksikliğini tespit etmek için yararlıdır (örneğin fonksiyonel vitamin B12 eksikliği) (115,116).

Beslenme takibi, subklinik mikro besin fazlalığını veya eksikliğini tespit etmek için antropometri, vücut kütle indeksi (BMI), besin eksikliği klinik belirtileri, besin alımı ve biyolojik belirteçlerin (kalsiyum, magnezyum, fosfor, paratiroidhormon, alkalen fosfat vb) de izlenmesini gerektirir (116).

2.5.7 PKU - Osteopeni

PKU'da osteopeni ve osteoporoz yıllardır tarif edilmiştir. Osteopeni ve osteoporozun tanımlamaları çalışmalar arasında oldukça heterojendir ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) standartları ve Uluslararası Klinik Densitometri Derneği (ISCD) kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü konusundaki yorumları farklıdır (102). ISCD'ye göre, tanı konmadan önce kırık öyküsü belirlenmeli ve KMY, Z-skoru ile değerlendirilmelidir (117). Yetişkin hastalarda, WHO kılavuzları osteopeni (-1 ile -2.5 arası T-skoru) veya osteoporozu (-2.5'in altında T-skoru) teşhis etmek için T-skorunu önermektedir (118). Artmış kırık riski nadiren tarif edilmiştir (119).

PKU'da kemik yoğunluğu üzerine 3 sistematik derleme yapılmıştır. Enns ve ark.(97), 9 çalışmanın hepsinde PKU'da kemik sağlığı için sub-optimal sonuçlar bulmuşlardır. Hansen ve ark.(120), 3 makalenin meta-analizinde, PKU'lu 67 hastada 161 kişilik kontrol grubuna kıyasla omurga KMY'sinin belirgin düşük olduğunu (0.100 g / cm²) göstermişlerdir. Fakat bu çalışmalara hem tedaviye erken başlanan hem de geç başlanan PKU hastaları alınmış. Demirdas ve ark.(102) sadece ETPKU hastalarıyla bir meta-analiz çalışması yapmışlardır. Bu 3 derlemede PKU hastalarının KMY Z-skorumları sağlıklı yaşlılarına göre düşük çıkmış; fakat normal referans aralığında bulunmuş (102). Ayrıca merkezimizde

Gürhopur ve ark. tarafından 32 PKU'lu çocuk hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 18 hastanın KMY'si normal bulunurken, 14 hastanın KMY'si düşük bulunmuş; bunların 8 tanesi osteopenik, 6 tanesi ise osteoporotik olarak değerlendirilmiştir (121).

2.5.7.1 PKU - Osteopeni Patofizyolojisi

PKU'de osteopeni patofizyolojisi multifaktöriyeldir. Besinsel parametreler, PKU'nun ağırlığı, kemik metabolizmasındaki değişiklikler, doğal protein alımının azalması gibi çok sayıda faktör osteopeniye neden olabilmektedir.

Eski çalışmalarda kalsiyum ve D vitamini eksiklikleri tanımlanmış, ancak mevcut phe-içermeyen L-amino asit takviyelerinin kalsiyum ve D vitamini içeriği gereksinimden de fazladır. Phe içermeyen L-amino asit takviyelerinin yeterli kalsiyum ve D vitamini içeriğine rağmen, osteopeni, sıkı bir düşük phe diyeti ve iyi metabolik kontrolü olan hastalarda hala tanımlanmaktadır (122). PKU'lu hastalarda ayrıca kalsiyum eksikliği olmadan artmış hiperkalsiüri sıklığı vardır (123). İlginçtir ki, PKU'da dokosaheksaenoik asit (DHA) eksikliği de osteopeni ile ilişkilendirilmiştir (122).

Osteopeni tedavi edilmemiş hafif HPA'da gözlenmemiştir (97)(117). Osteopeni klasik PKU'da çeşitli kalsiyum metabolizması profilleri ile tanımlanmıştır. Klasik PKU'lu ve diyet uyumu zayıf olan hastalarda, osteopeni, kalsiyum ve D vitamini eksikliklerine bağlı paratiroid hormon (PTH) ve alkalin fosfataz aktivitesindeki artışla ilişkili bulunmuştur (124,125). Bununla birlikte, normal alkalin fosfataz ve PTH aktiviteleri ile sıkı diyet yapan klasik PKU hastalarında bile osteoporoz patofizyolojisi ile ilişkili osteopeni olabilir.

Kemik sağlığı ayrıca osteogenezis imperfektada gözlenen kemik kırılabilirliğinin açıkça gösterdiği gibi protein yapısının kalitesine de bağlıdır. Sağlam proteine karşı Phe içermeyen L-amino asit takviyelerinin biyolojik değeri ve doğal proteinden türetilen protein yüzdesi de dahil olmak üzere genel protein durumunun etkisi çoğu zaman çalışmalarda dikkate alınmamaktadır (102). Miras ve ark. 43 tane klasik PKU'lu hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastaların %14'ünde KMY'de azalma göstermişlerdir. Hastalar arasındaki tek farkın KMY iyi olan hastaların aldığı doğal protein oranlarının diğerlerinden fazla olduğu bulunmuştur (122).

Pratik olarak yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı, düzenli egzersiz ve doğal protein alımının optimizasyonu sağlanmalıdır. Geç ergenlik döneminde kemik mineral hastalığının izlenmesi önerilmektedir, ancak DEXA veya diğer yöntemlerle izlemeyi öneren sağlam bir araştırma verisi yoktur (53).

2.5.8 PKU-Nörobilişsel Fonksiyonların Takibi

PKU hastalarında daha önce de değinildiği üzere nörobilişsel problem gelişme riski daha yüksektir (2,32). Gassio ve ark.(126), ETPKU hastalarının, muhtemelen azalmış nörobilişsel fonksiyonlar nedeniyle kontrol grubuna göre daha fazla okul problemleri yaşadıklarını göstermişlerdir. Her ne kadar ETPKU bireylerinin çoğunluğu sağlıklı kardeşlerine benzer eğitimsel ve mesleki başarılarla sahip olsalar da, sosyal işleyiş ve duygusal refah konusunda daha belirgin sorunları vardır (96,127). Rutin nörobilişsel değerlendirme tüm hastalara 12-18 yaş arasında yapılmalıdır. Böylelikle, 12 yaş ve sonrası tedavi uyumunun genellikle azalmasıyla birlikte, kan phe düzeyleri yükselmeden önce nörobilişsel işlevsellik hakkında bazal veriler sağlanacaktır.

2.5.9 PKU-Psikososyal Fonksiyonların Takibi

İki çalışma haricinde ETPKU hastalarının, sağlam popülasyonla karşılaştırıldığında normal HRQoL'ye sahip oldukları gösterilmiştir (86,128-130). Farklılık bulunan çalışmalardan birisinde erişkin PKU hastalarında bilişsel fonksiyon puanlarının düşük olduğu (131); diğer çalışmada ise bir grup İtalyan PKU'lu çocuğun HRQoL'si düşük (132) bulunmuştur. Bu, diyet yüküyle ilişkili stres yaşayan veya gözlemleyen hasta ve profesyonellerin görüşleriyle çelişmektedir. Normal HRQoL sonuçları, kronik hastaları hedef alan genel anketlerin kullanımından kaynaklanıyor olabilir; çünkü anketler PKU'lu hastaların yaşadığı spesifik sorunları ele almamaktadır. Son zamanlarda, PKU'ya özgü bir HRQoL anketi geliştirilmiş ve PKU'nun farklı yaş gruplarındaki hastalar üzerindeki çok yönlü etkisini güvenilir bir şekilde değerlendirdiği gösterilmiştir (87). Bosch ve ark. bu PKU'ya özgü anketi kullanarak 306 PKU hastasında ve 253 ebeveynde iyi HRQoL göstermiştir (88). PKU'nun hastanın hayatı üzerindeki olumsuz etkileri, tüm yaş gruplarında özellikle PKU'nun ve bunun yönetiminin *duygusal etkisi* (kan phe düzeyleri ile ilgili endişe, diyet kısıtlamalarına zayıf bağlılık veya phe içermeyen amino asit takviyesi alımı ile ilgili suçluluk) üzerinden bulunmuştur (88).

PKU'da psikososyal işleyişin ölçülmesinin yararı ile ilgili klinik çalışma yoktur, ancak yararı diğer kronik hastalıklarda çalışılmıştır. Klinik ziyaretler sırasında erişkin ve çocuk kanser hastalarında yaşam kalite ölçekleri kullanılarak yapılan görüşmelerin hasta ve hekim arasındaki diyalogu önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür (133,134). Psikososyal işlevsellik ölçümünün diğer hastalıklarda yararlı olduğu göz önüne alındığında, bu PKU'ya da uygulanabilir. PKU'da, HRQoL'un değerlendirilmesi için, genel anketlere ek olarak PKUQoL anketlerinin kullanılması tavsiye edilmektedir (53).

2.5.10 Fenilalaninden Kısıtlı Diyet Tedavisi

PKU'nun diyet kısıtlaması ile yönetimi 1900'lerde başlamıştır (135). Diyetteki phe'nin kısıtlanması, PKU tedavisinin temelini oluşturur ve genellikle yenidoğan döneminde HPA'nın onaylanmasından hemen sonra başlar ve genellikle yaşam boyu devam eder. Bu diyet planı izlenerek ciddi zihinsel engellilik etkili bir şekilde önlenmektedir. PKU hastaları phe içermeyen formülaları kabul etmeli ve protein yönünden zengin yiyeceklerden (örneğin et, balık, yumurta, standart ekmek, peynir, fındık ve çekirdek) ve *aspartam* içeren yiyecekler ve içeceklerden kaçınılmalıdır. Patates, bazı sebzeler ve çoğu hububat gibi düşük proteinli doğal besinler kısıtlı miktarda olmak şartıyla tüketilebilir (11). Düşük proteinli ekmek ve düşük proteinli makarna gibi bazı yiyecek çeşitleri mevcuttur. Gerekli günlük protein miktarı, üretilen, ticari olarak temin edilebilen phe içermeyen protein ürünlerinden elde edilir.

Bebeklik döneminde, çocuğun ebeveynleri beslenme alımını kontrol ettiği için diyetle bağlılık kolaydır. Çoğu merkez emzirmeye doğal protein sağlanması adına izin verir (107). Yapılan çalışmalarda kanıtlandığı üzere özellikle adolesan döneme ulaşıncaya genellikle diyet uyumunun düştüğü izlenmiştir (109,136). Diyetin uzun süreli idamesi önemlidir, çünkü hastalar sınırlandırılmamış bir diyetle geçtikten sonra kısıtlı diyetle geri dönmek çok zor olmaktadır. Diyet uyumunu etkileyen diğer faktörler de psikososyal ve duygusal faktörler, ailenin de tedaviye uyum durumu, anne-babanın etnik kökeni, hastalık hakkında bilgi yeterlilik düzeyi, sağlık çalışanları ile olan ilişkinin durumu ve ülkelerin sağlık politikalarıdır. Bazı ülkelerde ek besinlerin geri ödeme kapsamında olmaması nedeniyle düşük diyet uyumu gerekçe olarak gösterilmiştir (109,137-139).

2.5.10.1 Phe ve Protein İhtiyacının Karşlanması

Phe, esansiyel aromatik bir L-amino asittir. Phe protein sentezi için zorunludur (140), çocuklukta büyüme ve doku onarımını ve yetişkinlik döneminde doku onarımını sağlamak adına plazma phe konsantrasyonlarını önerilen aralıklarda tutacak şekilde diyetle alınmalıdır (141). Semptomatik phe eksikliği raporları hala literatürde yer almaktadır (103,104). Belirtileri şunları içerir: anoreksiya, halsizlik, alopesi, perineal döküntü, okul öncesi çocuklarda kötü ve değişken büyüme ve hatta ölüm, biyokimyasal anormallikler jeneralize aminoasitüri içerir. Bu nedenle gereksiz diyet kısıtlamalarından kaçınılmalıdır.

Protein sentezini desteklemek için, tolere edilen maksimum doğal protein miktarını vermek önemlidir (142). PKU'da phe toleransı, PKU sınıfı, net protein yapım-yıkım oranı, enerji alımı, phe kısıtlı L-aminoasit takviyelerinin alımı ve gastrointestinal sistemden emilimi, hedef kan phe konsantrasyonları gibi birçok faktöre göre değişmektedir. Bireysel phe toleransı, phe almındaki küçük artışların kan phe konsantrasyonlarını nasıl etkilediği mutlaka değerlendirilmelidir (143). Phe toleransı, hedef aralıktaki kan phe konsantrasyonlarını koruyacak şekilde, mg/kg/gün veya mg/gün olarak tanımlanır. Ayrıca g/gün olarak ifade edilen doğal

protein toleransı olarak da tanımlanabilir. PKU'da, kg vücut ağırlığı başına phe toleransı/gereksinimi, infantil dönemde genel olarak 0-3 ayda 55 mg/kg/gün ila 12 ayda 27 mg/kg/gün arasında değişmekle birlikte en yüksektir (144). 1 yaşından sonra, kg vücut ağırlığına göre toleransta yavaş ve sabit bir düşüş vardır ve hatta PKU'yu diyetle tedavi etmenin ilk zamanlarından itibaren, klasik PKU'lu çocukların genellikle sadece 200 ila 500 mg/gün arasında tolerans gösterdiği görülmüştür. Daha hafif PKU formu olan hastalar (tedavi edilmemiş kan Phe konsantrasyonları 1000–1200 µmol/L'den az olanlar), genellikle ≥ 500 mg/gün diyet phe'ye tolerans gösterir (53). Tüm hastaların phe toleransını periyodik olarak, özellikle hızlı büyüme, vücut kompozisyonundaki değişiklikler veya farklı tedavi yöntemlerinin kullanımı (örn. BH4) dönemlerinde değerlendirmeye açıkça ihtiyaç vardır. BH4'e cevap veren hastalar için, doğal protein toleransının 2-4 kat fazla olması muhtemeldir (145,146).

Hastaların çoğunda prekürsözsüz L-amino asitlerin toplam protein ihtiyacının % 52-80'ini sağlayabileceği muhtemeldir (147,148). Bazı gözlemsel çalışmalarda çocuklarda yeterli büyümeyi sağlayacak phe kısıtlı L-aminoasit ürünlerinin dozları araştırılmıştır (144,149-152). Çalışmalar, toplam protein alımı ülkelerin genelindeki önerilere uyuyorsa veya üzerindeyse, PKU'daki büyümenin temelde tatmin edici olduğunu göstermiştir. Avrupa'daki ve diğer ülkelerdeki birçok merkez, L-aminoasit veya total protein miktarını 0-1 yaş için 2-3 gr/kg/gün; 1-10 yaş için 1,5-2 gr/kg/gün; >10 yaş için ise 1 gr/kg/gün olarak reçete etmektedir (Tablo 2.5.10.1) (153,154). Bu veriler, 18 ülkede yapılan 63 PKU merkezinin anketleri ile doğrulanmıştır (155). Genel olarak önerilen toplam kalori alımına protein katkısının %20'yi geçmemesi yönündedir (156).

Tablo 2.5.10.1 Günlük protein alımı (gr/kg/gün) için rapor edilmiş uluslararası öneriler

Yaş (yıl)	Münih/Almanya	Ankara/Türkiye	Birmingham/İng.	ABD
0-1 yaş	2-2,3	2	3	2,5-3,5
1-3 yaş	1,7	1,5	3	≥ 30 gr/gün
4-10 yaş	1,4-1,6	1,5	2	≥ 40 gr/gün
>10 yaş	0,8-1,1	1,2	10-14 yaş: 1,5 >14 yaş: 1	$\geq 50-65$ gr/gün
Erişkin	Bilgi yok	Bilgi yok	1	≥ 70 gr/gün

2.5.11 BH4 Şaperon Tedavisi

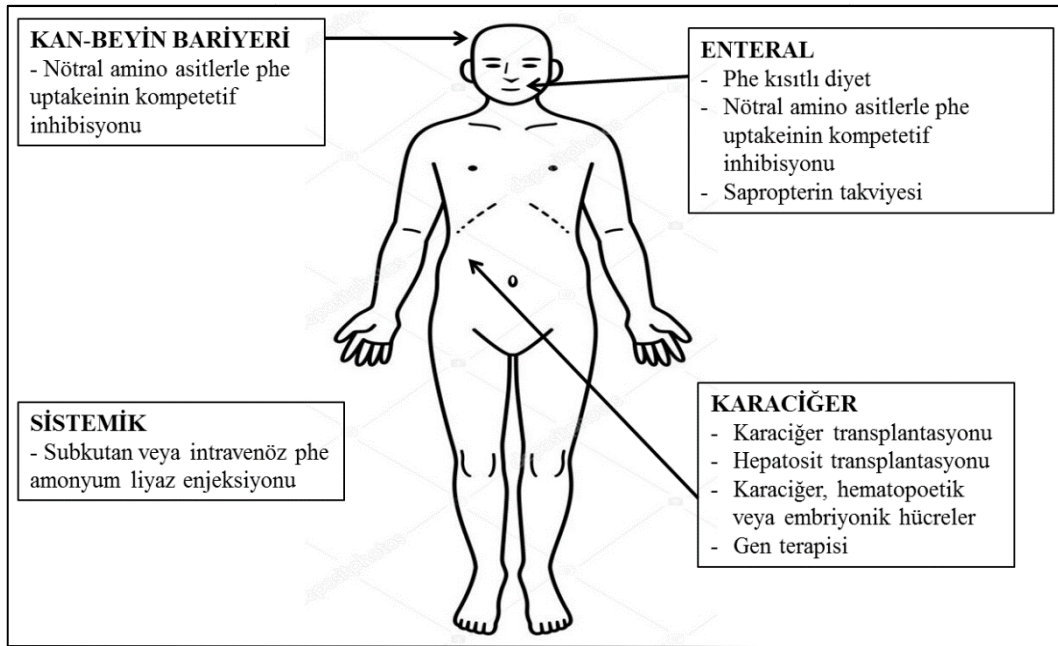
Her ne kadar PKU'lu hastaların büyük bir çoğunluğu diyet değişiklikleri ile başarılı bir şekilde tedavi edilse de, phe-kısıtlı bir diyetle yapılan tedavi BH4 eksikliği olan PKU'lu hastalarda etkin değildir (65,157). Bozuk bir enzimin metabolik bir yoldaki düşük aktivitesi enzim konformasyonu şaperonlarla dengelendikten sonra arttırılabilir (158). Ayrıca, BH4 yanlı katlanmış mutant enzimlerin dengelenmesine yardımcı olabilir ve bunların proteolizlerini

önleyebilir (159), BH4'ün dozu ve formülasyonu değiştirilerek enzim aktivitesinin artırıldığı gösterilmiştir. BH4'e cevap veren hastalarda, yüksek BH4 dozları, PAH aktivitesinin artması ile korele bulunmuştur (160).

2007'de ABD'de sapropterin dihidroklorür PKU için adjuvan tedavi olarak onaylanmıştır. BH4, 22 haftaya kadar 5-25 mg/kg/gün dozunda uygulandığında, hastaların yaklaşık %32-50'sinde plazma phe konsantrasyonunda düşüşe neden olmuştur (158).

2.5.12 Büyük Nötral Amino Asit (LNAA) Tedavisi

PKU tedavisinde bir diğer etkili yaklaşım da LNAA'larla diyet takviyesidir. LNAA'lar gibi bazı molekülleri beyne taşıyan dört tane L tipi amino asit taşıyıcı bulunur (161). Dalı zincirli amino asitler valin, lösin ve izolösin dahil LNAA'lar; aromatik amino asitler tyr, triptofan ve phe; ve treonin, metiyonin ve histidin gibi bazı diğer amino asitler bu L taşıyıcılar tarafından taşınır (162). Phe, kan-beyin bariyeri boyunca taşınması için diğer büyük nötral aminoasitlerle rekabet eder. Bu aminoasitlerin oral phe alımından sonra verilmesi, PKU hastalarının beyinde phe artışını ortadan kaldırır (19). LNAA'lar, phe kısıtlı diyeti tolere edemeyen PKU'lu yetişkin hastalara uygulanabilir (163). Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma, büyük nötral aminoasitler ile kısa süreli tedavi sırasında kan phe düzeyinde başlangıç seviyesinden %39'luk bir azalma göstermiştir (164). Diyete LNAA eklenmesinin etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (165,166). Şekil 2.5.1'de PKU tedavi yaklaşımları şematize edilmiştir (167).



Şekil 2.5.1 PKU için tedavi yaklaşımları (Harding, CO. ve ark. dan uyarlanmıştır)

2.5.13 Enzim Tedavisi

PKU tedavisi için diğerk bir yaklaşım da enzim tedavisidir. Hastalık genotipinden bağımsız olarak, bu yaklaşıma göre, PAH metabolik fenotipindeki değışiklikler plazmadaki zararlı phe seviyelerini azaltabilir. Enzim tedavisi seçenekleri phe amonyum liyaz (PAL) ve PAH olmak üzere iki tanedir (168). PAL, bir kofaktör gereksinimi olmadan L-fenilalaninin trans-sinamik asit ve amonyağa dönüşümünü katalize eden bakteri kaynaklı bir enzimdir (169). PKU fare modelinde, PAL enjeksiyonları ile 90 günlük tedavi süresince kan ve beyin phe konsantrasyonları azaltılmıştır (170). PAH füzyon proteinleri ile yer değıştirmenin fare çalışmalarında etkili olduğu gösterilmiştir (171). Bununla birlikte, PAL replasman tedavisi daha umut verici bir yaklaşım gibi görünmektedir. PAH eksikliğini tamamlamanın yanı sıra, bu terapi ayrıca fazla phe'yi kolayca atılan ve daha az toksik ürünlere dönüştürür. Bununla birlikte, PKU fare modelleri, PAL enziminin enjekte edilebilir veya oral versiyonunun uygulanmasının bazı sınırlamaları olduğunu göstermiştir (172). Örneğın, enjekte edilebilir PAL, immün sistemi aktive ederken, PAL'in oral olarak verilmesi enzimin bozulmasına neden olarak tedavinin etkinliğini azaltır. PAL'in polietilen glikol (PEG) ile konjugasyonu, PAL kaynaklı immün yanıtları azaltmıştır (173). Ayrıca, PKU hastaları ile ilgili klinik çalışmalar umut vericidir. PEG ile konjuge, enjekte edilebilir rekombinant PAL kullanılarak yapılan faz I ve II çalışmaları, phe seviyelerinde bir azalma olduğunu göstermiştir (174,175).

2.5.14 Hücre Hedefli Tedavi

İncelenen diğerk bir tedavi, hepatosit veya hematopoetik kök hücre nakli sonrası PAH eksprese edici hücrelerle karaciğerk repopülasyonunu içerir. Hepatosit nakli henüz araştırılıyor çünkü donör hücrelerin etkili olabilmesi için doğal hepatositlere göre seçici bir büyüme avantajına sahip olmaları gerekmektedir (176).

Hepatosit nakli, üre döngüsü kusurları veya glikojen depo bozuklukları gibi metabolik bozuklukları olan insanlarda olduğu gibi çeşitli hayvan modelleri kullanılarak prelinik çalışmalarda gerçekleştirilmiştir. Bu hücreyel yaklaşım, donör hepatositler için seçici bir büyüme avantajı elde edilebilirse, PKU'nun kalıcı tedavisi için mümkün olabilir (177). Bu tedavinin, donör hücreler için seçici bir avantajı olan bir hayvan modelinde başarılı olduğu bildirilmiştir (167).

2.5.15 Glikomakropeptit Takviyesi

Glikomakropeptit, spesifik esansiyel aminoasitler bakımından zengin olan ancak tyr, triptofan veya phe içermeyen peynir altı suyundan türetilen bir proteindir (178). PKU hastalarında yapılan çalışmalar glikomakropeptit içeren yiyeceklerin lezzetli olduğunu göstermektedir (179,180); bir çalışma, 11 hastanın 10'unun normal aminoasit formüllerine glikomakropeptid ile takviye edilmiş bir diyeti tercih ettiğini göstermiştir (181).

2.5.16 Gen Tedavisi

Prensip olarak, etkilenen enzimin fonksiyonunun restorasyonu bir gen terapisi yaklaşımı ile sağlanabilir. Örneğin, bir çalışma PAH eksikliği olan farelerde PAH gen vektörlerinin intramüsküler enjeksiyonundan sonra hepatik PAH aktivitesinin restorasyonunu bildirmiştir (182). Başka bir çalışmada benzer bir yaklaşımın, PAH eksikliği olan farelerin yavrularını, HPA'nın teratojenik etkilerinden koruduğunu göstermiştir (183). Hayvanlar üzerinde yapılan bir başka çalışma, BH4 için biyosentetik yoldaki diğer iki enzimle birlikte PAH'ın eşzamanlı ekspresyonunun yararlı etkilerini göstermiştir (184).

2.6 PKU ve Aspartam

Aspartam (E951) (1-aspartil-1-Phe metilester), phe (%50), aspartik asit (%40) ve metanol (%10)'den oluşan dipeptitten türetilmiş yoğun bir tatlandırıcıdır (185,186). 1980-1990'larda birçok çalışma, PKU'lu hastalarda aspartamın etkisini incelemiş, çoğu çalışmada aspartam ile kan phe konsantrasyonlarında küçük fakat tutarlı bir artış olduğunu göstermiştir (186-188). Neyse ki, phe içermeyen birçok yapay tatlandırıcı vardır. Bu yapay tatlandırıcılar arasında sukraloz, sakarin ve asesülfam potasyum bulunur.

2.7 PKU ve Genel Hastalık Durumu

Hastalık durumunda phe seviyelerinin arttığı iyi bilinmektedir. Hastalar akut risk altında olmasa da, phe konsantrasyonlarının semptomlar azalınca kadar yüksek kalması muhtemeldir. PKU'da birtakım ek öneriler dışında genel olarak, hastalığın tıbbi yönetimi diğer çocuklarla aynıdır.

Enfeksiyon, tüm bebeklerde ve çocuklarda, enerji ve protein gereksinimlerini ve kullanımlarını etkiler. Gardiner ve Barbul'a göre ince bağırsağın L-amino asitleri emebilme yeteneği sepsis sırasında bozulmaktadır (189). Enfeksiyon sırasındaki metabolik değişiklikler; artan azot kaybı, artan enerji ihtiyacı, plazma phe konsantrasyonlarının yükselmesine neden olan kas proteinin katabolizması, L-amino asitlerin glukoza dönüşümü ve akut faz proteinlerinin karaciğer tarafından sentezlenmesidir. Hafif ila orta derecede enfeksiyon, enerji ihtiyacını %20-30 arasında artırır (190). Şiddetli enfeksiyon, enerji ihtiyacını bazal seviyenin yaklaşık % 50 üzerine çıkarır (191) ve ateşin Santigrat derecesi başına enerji harcamasında % 13 bir artış olduğu tahmin edilmektedir (192). Phe içermeyen L-amino asit takviyeleri ve yüksek karbonhidratlı içeceklerin enfeksiyon sırasında alınmasının, kas protein kaybını azaltmaya yardımcı olmak ve kan phe kontrolünün bozulması üzerindeki etkisinin potansiyel olarak azaltılmasına yardımcı olmak için, incelenmemiş olmasına rağmen, önemli olduğunu düşünülmektedir. Her hastalık dönemi sırasında doğal protein alımının düşürülmesinin önemi de açık değildir, ancak hastalık dönemlerinde doğal protein alımının düşürülmesi diyet ve/veya BH4 ile tedavi edilen hastalarda gerekli olabilir (193). Antipiretikler yüksek ateşi kontrol altına almak için uygulanmalıdır. Tablo 2.7.1'de PKU'da hastalık durumundaki diyet önerileri özetlenmiştir (53).

Herhangi bir hastalık durumunda, eğer uygun aspartam içermeyen ilaçlar bulunamazsa, çocuğu tedavisiz bırakmak yerine aspartam içeren ilaçlar (örneğin antibiyotikler) kullanmak daha iyidir. Rutin aşuların uluslararası/ulusal standartlara göre yapılmasına özel dikkat gösterilmelidir. Gastroenterit katabolik bir duruma yol açar. Küçük bebeklerde rotavirüslere karşı oral aşılama mümkündür ve çoğu ülkede önerilmektedir (53).

Tablo 2.7.1 PKU'da hastalık durumunda diyet önerileri

Diyet	Diyet Önerileri
Phe kısıtlı L-aminoasit takviyesi	Protein sentezini desteklemek için Phe içermeyen L-amino asit takviyesi alımının sürdürülmesi. Gün boyunca az az ve sık dozlarda vermek daha iyidir.
Yüksek karbonhidrat alımı	Sık sık yüksek karbonhidrat takviyesi, örneğin glukoz polimer çözeltisi.
Doğal protein alımı	Pratikte, iştahta azalma, daha düşük bir doğal protein alımına yol açar.
İlaçlar	Tüm tedaviye özgü ilaçlara hastalık sırasında devam edilmelidir. Önceden yazılmışsa BH4'e devam edilmelidir. Mümkünse ilaçlar aspartam içermemelidir.
Kolaylaştırıcı faktörlerin tedavi edilmesi	Örneğin ateş için anti-piretikler, bakteriyel enfeksiyonlar için antibiyotikler (aspartam içermeyen).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde takipli, polikliniğe Kasım 2018-Şubat 2019 tarihleri arasında başvuran klasik ve hafif-orta PKU'lu hastalar ve ebeveynleri üzerinde yapılmıştır. Çalışmada PKU'lu çocukların demografik verilerinin ve ebeveynlerinin yaşam kalitesinin ve bunların tedavi uyumuna ve ortalama kan phe düzeyine etkisinin araştırılması planlanmıştır.

Çalışmaya neonatal (ilk 28 gün) dönemde tanı alan PKU'lu hastalar ve ebeveynleri dahil edilmiştir. Topuk kanında phe düzeyi yüksek çıkıp, diyetsiz takibinde normale dönen hastalar, BH4 tedavisi alan hastalar, anne-babasıyla yaşamayan erişkin PKU'lu hastalar, Türkçe bilmeyen PKU'lu hasta ve ebeveynleri, PKU tanısını neonatal dönemde almayan hasta ve ebeveynleri araştırma dışı tutulmuştur.

Çalışmada PKU'ya özgün soruların bulunduğu anne-baba anketi (PKU-QOL-Parents) kullanılmıştır. Kullanımı ücretli olan bu anket, bir fonla desteklenmeyen klinik araştırmalarda ücretsiz kullanılabilir. Dolayısıyla internet üzerinden sözleşme imzalanarak ücretsiz olarak elde edilmiştir. Anketin orijinali İngilizce olup Türkçe versiyonunun validasyonu yapılmıştır. Ayrıca bu anketin Flemenkçe, Fransızca, Almanca, İspanyolca ve İtalyanca versiyonları da bulunmaktadır. Ebeveynler dışında farklı yaş gruplarına göre hastalar için de ayrı anketler bulunmaktadır (çocuklar, ergenler ve erişkinler). Bu ankette PKU'nun neden olabileceği semptomları, protein kısıtlı diyetle uyumu ve protein kısıtlı diyetin günlük yaşama etkisini sorgulayan sorular, PKU'nun genel ve günlük yaşam üzerine olan etkilerini sorgulayan sorular, ek besinlere uyumu sorgulayan ve ek besinlerin günlük yaşama olan etkisi sorgulayan sorular yer almaktadır. Anketler PKU'lu hastaların ebeveynlerinden anne ya da baba tarafından yanıtlanmıştır. Anketin ebeveynler tarafından tamamlanması yaklaşık olarak 30 dakika sürmüştür.

Anket sorularıyla belirlenen değişkenlerin skorları 0-100 arasında değişmektedir. Semptom skorlarında düşük değerler PKU şiddetinin daha düşük olduğunu; uyumla ilgili skorlarda düşük değerler daha iyi tedavi uyumunu; diğer skorlarda ise düşük değerler PKU'dan daha az etkilenmeyi ifade etmektedir.

Hastaların hastanemiz veritabanında kayıtlı, son bir yıldaki ya da son beş tane kan phe düzeyi ortalamaları hastaların metabolik kontrol düzeylerini belirlemek için kullanılmıştır. 12 yaş altındaki hastalar için, ortalama kan phe düzeyi 360 µmol/L'nin altındaki değerler "iyi metabolik kontrol"; üstündeki değerler ise "kötü metabolik kontrol" olarak değerlendirilmiştir. 12 yaş ve üzerindeki hastalar içinse 600 µmol/L'nin altındaki değerler "iyi metabolik

kontrol”; üstündeki değerler ise “kötü metabolik kontrol” olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar sosyo-demografik verilerine göre “0-5 yaş; 6-11 yaş ve 12 yaş ve üzerinde olanlar” olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Ayrıca sosyo-demografik verilerde ek hastalık durumu, hane nüfusu, evde başka kronik hastalığı olan birey varlığı, başka PKU’lu kardeş olma durumu, anne-babanın evlilik (birlikte/ayrı), çalışma, eğitim ve iş durumu (kamu kurumu, özel sektör veya kendi işi), haneye giren aylık gelir, aylık gelire aylık gideri karşılayabilme durumu, hastaneye ulaşım süresi sorgulanarak araştırmacı tarafından kaydedilmiştir.

Ankette araştırılan veriler ve hastaların sosyo-demografik verileri hastaların yaş grupları, metabolik kontrol düzeyleri ve PKU sınıflarıyla (klasik PKU, hafif-orta PKU) karşılaştırıldı. Hastaların yaş gruplarına göre metabolik kontrol düzeyleri de karşılaştırıldı.

3.1 Etik Kurul Değerlendirmesi

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu tarafından 31.10.2018 tarihinde onaylanmış olup karar numarası: 755’dir.

3.2 İstatistiksel Yöntem

Çalışmadan elde edilen bulguların istatistik analizleri için SPSS 18 (SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.) programı kullanıldı. Örneklemi tanımlamak için sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile belirtildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin yüzdelerinin farkı “Pearson Chi-Square” testi ile analiz edildi, beklenen sıklıkların %20’den fazlasının 5’ten küçük olması durumunda “Fisher’s Exact Test” kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Student t Test” ile, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testin parametrik olmayan alternatifi “Mann-Whitney U Test” ile incelendi. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda ikiden fazla bağımsız grup ortalamalarının farkı “One Way ANOVA Analysis” ile, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testin parametrik olmayan alternatifi “Kruskal Wallis Test” ile incelendi. İki grup arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Spearman’s rho korelasyon analizi kullanıldı. “PKU-QOL (Anababalar)” anketinin iç tutarlılığını değerlendirmek için Cronbach’s Alpha katsayısı kullanılarak güvenilirlik analizi yapıldı. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için $\alpha=0.05$ hata payı (ya da % 95 anlamlılık düzeyi) alındı.

4. BULGULAR

Çalışma, Kasım 2018-Şubat 2019 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran PKU'lu hastaların ebeveynleri üzerinde yapılmıştır. Bu dönemde polikliniğe 69 tane PKU'lu hasta başvurdu. 5 tane ebeveyn (%7,2) çalışmaya katılmayı reddetti. 3 tane hasta diyetsiz takipte kan phe düzeyleri normale döndüğü için; 4 tane hasta ise neonatal dönemde tanı almadıkları için çalışma dışı bırakıldı. 57 tane hasta (%82,6) ve bunların ebeveynleri çalışmaya dahil edildi. Hastaların sosyo-demografik özellikleri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 57 hastanın 30 tanesinin kız (%52,6); 27 tanesinin erkek (%47,4), ebeveynlerin ise 43 tanesinin anne (%75,4); 14 tanesinin ise baba (%24,6) olduğu görüldü. Hastaların cinsiyetleri ile hastaların metabolik kontrol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,67$). Ebeveynlerin 3 tanesinin (%5,3) eşiyile ayrı; 54 tanesinin (%94,7) ise eşiyile birlikte olduğu bulundu. Hastaların metabolik kontrol düzeyi ile anne-baba birlikteliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,59$).

Hastaların yaş dağılımına bakıldığında en küçük hasta 3 aylık en büyük hasta ise 20 yaşındaydı. 0-5 yaş aralığında 28 hasta (%49,1); 6-11 yaş aralığında 15 hasta (%26,3); 12 yaş ve üzerinde ise 14 hasta (%24,6) vardı. Yaş ile hastaların metabolik kontrol düzeyi arasında istatistiksel olarak kuvvetle anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Metabolik kontrolü kötü olarak değerlendirilen hastaların ortalama yaşı 9,4; metabolik kontrolü iyi olarak değerlendirilen hastaların ise ortalama yaşı 4,7 olarak hesaplandı. Hastaların 32'sinin (%56) metabolik kontrolü kötü; 25'inin (%44) ise iyi olarak bulundu. Hasta yaşı ile metabolik kontrol düzeyi ilişkisi şekil 4.1 de gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların 29'u hafif-orta PKU (%50,9); 28'i ise klasik PKU (%49,1) hastası idi. PKU sınıfı ile hastaların metabolik kontrol düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,83$).

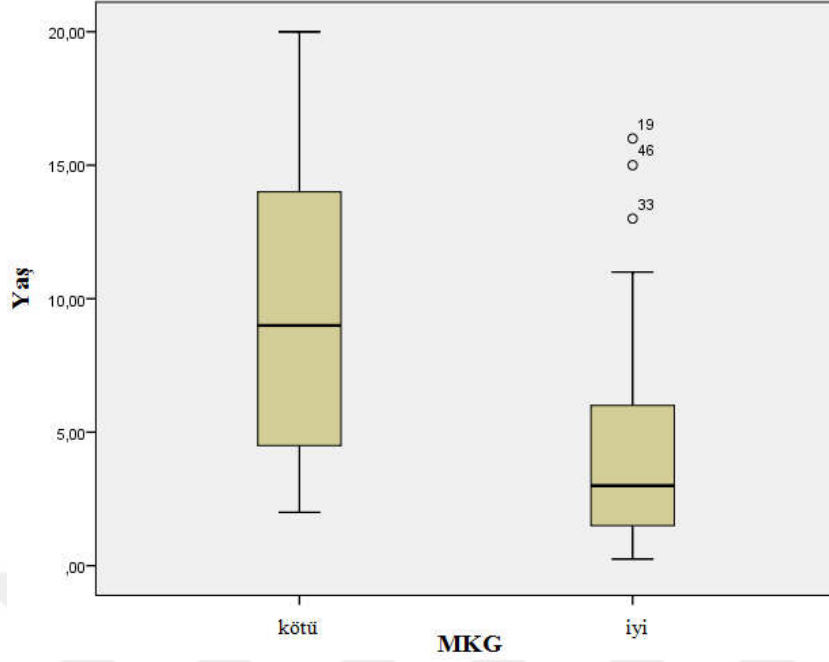
Kardeşi de PKU hastası olan 10 hasta (%17,5) vardı, hastaların metabolik kontrol düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,73$). Hastalardan 2 tanesinin (%3,5) ek olarak epilepsi hastalığı da vardı; fakat hastaların metabolik kontrol düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p:0,59$). Evinde kronik hastalığı olan başka birey varlığına bakıldığında ise 17 hastanın (%29,8) evinde kronik hastalığı olan birey vardı ve hastaların metabolik kontrol düzeyleri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,23$).

H.No	Yaş	Cins.	PKU S.	Ek Has.	Kar.Say.	Ev.N.	A. Yaş	B. Yaş	PKU'lu K.	O.A.G(TL)	A.Eğit.	B.Eğit.	A.iş	B.iş	Ul.Ştir.	G.G.Karş.	Phe Ort.
1	9	E	H/O	YOK	2	4	40	41	YOK	10.000	Üniversite	Üniversite	YOK	VAR	1 saat	Her zaman	471
2	5	E	KLS	YOK	2	4	35	34	YOK	1800	Lise	İlköğretim	YOK	VAR	2 saat	Hiçbir zaman	304
3	3 ay	E	H/O	YOK	1	3	18	25	YOK	1600	Lise	İlköğretim	YOK	VAR	2 saat	Genellikle	86
4	9	K	KLS	VAR	1	3	32	43	YOK	3000	İlköğretim	İlköğretim	YOK	VAR	1 saat	Genellikle	972
5	4	K	H/O	YOK	2	4	38	33	YOK	3000	İlköğretim	İlköğretim	YOK	VAR	30 dk	Genellikle	185
6	5	K	H/O	YOK	5	7	36	47	YOK	700	İlköğretim	İlköğretim	YOK	VAR	>2 saat	Genellikle	553
7	3 ay	E	KLS	YOK	1	3	23	26	YOK	1600	Üniversite	Üniversite	YOK	VAR	>2 saat	Genellikle	279
8	4	E	H/O	YOK	2	4	31	31	YOK	1500	Lise	Lise	YOK	VAR	>2 saat	Nadiren	417
9	3,5	E	KLS	YOK	2	4	21	27	YOK	1900	İlköğretim	Lise	YOK	VAR	1 saat	Her zaman	603
10	2	E	H/O	YOK	4	6	42	42	YOK	3000	o-y değil	Lise	YOK	VAR	30 dk	Hiçbir zaman	380
11	17	E	KLS	YOK	2	4	55	48	YOK	1500	o-y değil	Lise	VAR	YOK	>2 saat	Genellikle	1102
12	6 ay	E	KLS	YOK	1	3	24	30	YOK	3000	Üniversite	Lise	YOK	VAR	30 dk	Genellikle	128
13	2	K	H/O	YOK	2	6	33	37	YOK	3000	Üniversite	Üniversite	VAR	VAR	2 saat	Her zaman	202
14	2	E	H/O	YOK	1	3	29	28	YOK	4000	Lise	Üniversite	VAR	VAR	30 dk	Genellikle	382
15	6	K	H/O	YOK	3	7	27	30	YOK	1500	İlköğretim	Lise	YOK	YOK	2 saat	Nadiren	570
16	10	K	H/O	YOK	4	6	33	37	VAR	1700	İlköğretim	Lise	YOK	VAR	1 saat	Genellikle	210
17	4	E	H/O	YOK	3	5	38	38	YOK	2000	İlköğretim	İlköğretim	YOK	VAR	1 saat	Nadiren	172
18	19	K	KLS	YOK	2	4	52	52	YOK	9000	Üniversite	Üniversite	VAR	VAR	30 dk	Her zaman	1088
19	16	K	KLS	YOK	2	4	42	45	YOK	1250	İlköğretim	İlköğretim	YOK	VAR	1 saat	Nadiren	488
20	1	K	KLS	YOK	1	3	37	31	YOK	3500	Lise	Üniversite	VAR	VAR	>2 saat	Genellikle	136
21	2,5	K	H/O	YOK	1	3	26	33	YOK	6000	Üniversite	Üniversite	YOK	VAR	1 saat	Genellikle	175
22	14	K	KLS	YOK	2	4	40	48	YOK	2800	Lise	Lise	YOK	VAR	1 saat	Nadiren	712
23	11	K	H/O	YOK	2	4	34	35	YOK	2500	İlköğretim	İlköğretim	VAR	VAR	2 saat	Hiçbir zaman	345
24	4	E	KLS	YOK	4	6	38	48	YOK	1600	İlköğretim	İlköğretim	YOK	YOK	1 saat	Nadiren	801
25	14	E	KLS	YOK	1	3	37	41	YOK	10000	Üniversite	Üniversite	VAR	VAR	30 dk	Her zaman	858
26	1	K	H/O	YOK	3	5	35	39	YOK	3000	İlköğretim	İlköğretim	YOK	VAR	>2 saat	Genellikle	298
27	10 ay	E	H/O	YOK	2	4	29	38	YOK	2000	Lise	Üniversite	YOK	VAR	>2 saat	Her zaman	236
28	16	K	KLS	YOK	3	5	39	40	VAR	1500	İlköğretim	İlköğretim	YOK	VAR	2 saat	Hiçbir zaman	618
29	7	K	KLS	YOK	2	4	42	46	YOK	2500	Lise	İlköğretim	YOK	VAR	30 dk	Genellikle	1080

Tablo 4.1 Hastaların Sosyodemografik Özellikleri. H.No: Hasta Numarası, PKU S: PKU Sınıfı, Ek Hast: Ek hastalık, Kar.Say: Kardeş Sayısı, Ev N: Ev Nüfusu, A.yaş: Anne yaşı, B.yaş: Baba yaşı, PKU'lu K: PKU'lu kardeş, O.A.G.: Ortalama Aylık Gelir, A.Eğit: Anne Eğitim, B.Eğit: Baba Eğitim, A.iş: Anne iş, B.iş: Baba İş, Ul.Şür: Ulaşım Süresi, G.G.K: Gelirle Gider Karşılama, o-y değil: okur-yazar değil, phe ort: Phe ortalaması (µmol/L), E: Erkek, K:Kız, H/O: Hafif/Orta, KLS: Klasik

H.No	Yaş	Cins.	PKU S.	EK Has.	Kar.Say.	Ev N.	A. Yaş	B.Yaş	PKU'lu K.	O.A.G(TL)	A.Eğ.	B.Eğ	A.iş	B.iş	Ul.Şir.	G.G.Karş.	Phe Ort.
30	2,5	K	H/O	YOK	3	5	28	35	YOK	1700	Lise	Lise	YOK	VAR	1 saat	Nadiren	799
31	7	K	H/O	YOK	3	5	40	42	VAR	1500	İlköğretim	Lise	YOK	VAR	>2 saat	Nadiren	266
32	13	E	KL5	YOK	2	4	32	37	VAR	2000	İlköğretim	İlköğretim	YOK	VAR	1 saat	Hiçbir zaman	1010
33	13	E	KL5	YOK	4	6	34	39	YOK	1500	Lise	Lise	YOK	VAR	>2 saat	Nadiren	475
34	4	E	H/O	YOK	4	5	44	52	VAR	750	İlköğretim	İlköğretim	YOK	VAR	1 saat	Hiçbir zaman	446
35	1,5	E	H/O	YOK	1	7	19	18	YOK	1600	İlköğretim	İlköğretim	YOK	YOK	>2 saat	Nadiren	276
36	11	K	KL5	YOK	4	6	30	39	YOK	1000	İlköğretim	Lise	YOK	VAR	>2 saat	Nadiren	1182
37	20	K	KL5	YOK	3	5	43	44	YOK	2250	İlköğretim	İlköğretim	YOK	VAR	1 saat	Hiçbir zaman	1331
38	5	K	H/O	YOK	2	4	30	38	YOK	1000	İlköğretim	İlköğretim	YOK	VAR	30 dk	Nadiren	375
39	5	E	H/O	YOK	3	5	32	33	YOK	2000	İlköğretim	İlköğretim	YOK	VAR	1 saat	Hiçbir zaman	734
40	1,5	E	KL5	YOK	1	3	30	34	YOK	6000	Üniversite	Üniversite	YOK	VAR	1 saat	Hiçbir zaman	299
41	9	E	KL5	YOK	2	4	47	49	YOK	1600	İlköğretim	İlköğretim	YOK	VAR	30 dk	Nadiren	877
42	3	K	KL5	YOK	2	4	30	34	VAR	6000	Üniversite	İlköğretim	YOK	VAR	>2 saat	Her zaman	654
43	9	K	H/O	YOK	1	3	30	34	YOK	1500	Lise	İlköğretim	YOK	VAR	>2 saat	Genellikle	622
44	6	K	H/O	YOK	3	6	38	41	YOK	1600	İlköğretim	İlköğretim	VAR	YOK	30 dk	Genellikle	321
45	6	K	H/O	YOK	1	2	33	38	YOK	1500	Üniversite	Lise	VAR	VAR	>2 saat	Genellikle	289
46	15	E	H/O	VAR	2	3	48	52	YOK	3800	İlköğretim	Lise	VAR	VAR	30 dk	Nadiren	212
47	18	E	KL5	YOK	4	5	50	52	VAR	2500	İlköğretim	Lise	YOK	VAR	1 saat	Nadiren	1023
48	18	E	KL5	YOK	3	5	38	38	YOK	2000	İlköğretim	İlköğretim	YOK	VAR	30 dk	Genellikle	904
49	2,5	K	H/O	YOK	1	3	26	39	YOK	4000	İlköğretim	Üniversite	YOK	VAR	1 saat	Her zaman	239
50	4,5	E	H/O	YOK	3	5	35	40	YOK	2200	İlköğretim	İlköğretim	VAR	VAR	>2 saat	Genellikle	213
51	10	K	KL5	YOK	3	5	38	41	YOK	750	İlköğretim	İlköğretim	VAR	VAR	2 saat	Nadiren	558
52	14	K	KL5	YOK	3	5	33	35	VAR	2000	İlköğretim	İlköğretim	YOK	VAR	>2 saat	Genellikle	440
53	1,5	K	KL5	YOK	1	3	25	29	YOK	1600	İlköğretim	İlköğretim	YOK	VAR	>2 saat	Her zaman	341
54	6	E	KL5	YOK	2	4	31	38	VAR	2000	Lise	İlköğretim	YOK	YOK	>2 saat	Hiçbir zaman	939
55	3	K	H/O	YOK	2	4	32	34	YOK	2500	İlköğretim	İlköğretim	YOK	VAR	>2 saat	Nadiren	199
56	16	E	KL5	YOK	2	4	35	38	VAR	3500	İlköğretim	Lise	VAR	VAR	30 dk	Hiçbir zaman	1407
57	7	K	H/O	YOK	3	5	45	45	YOK	belirtilmedi	İlköğretim	İlköğretim	YOK	VAR	30 dk	Her zaman	477

Tablo 4.1 (devamı) Hastaların Sosyodemografik Özellikleri. H.No: Hasta Numarası, PKU S: PKU Sınıfı, Ek Hast: Ek hastalık, Kar.Say: Kardeş Sayısı, Ev N: Ev Nüfusu, A.yaş: Anne yaşı, B.yaş: Baba yaşı, PKU'lu K: PKU'lu kardeş, O.A.G.: Ortalama Aylık Gelir, A.Eğ: Anne Eğitim, B.Eğ: Baba Eğitim, A.iş: Anne iş, B.iş: Baba İş, Ul.Şir: Ulaşım Süresi, G.G.K: Gelirle Gider Karşılama, o-y değil: okur-yazar değil, phe ort: Phe ortalaması (µmo/L), E: Erkek, K:Kız, H/O: Hafif/Orta, KLS: Klasik



Şekil 4.1 Hasta yaşı ve metabolik kontrol düzeyi ilişkisi. MKG: Metabolik kontrol göstergesi

Hastaların annelerinin 44 tanesi (%77,2) çalışmıyor; 3 tanesi (%5,2) kendi işinde; 5 tanesi (%8,8) özel sektörde; 5 tanesi (%8,8) ise kamu kurumunda çalışıyor olarak bulundu. Anne istihdam durumu ile hastaların metabolik kontrol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,40$). Babaların ise 7 tanesi (%12,3) çalışmıyor; 22 tanesi (%38,6) kendi işinde; 21 tanesi (%36,8) özel sektörde; 7 tanesi (%12,3) ise kamu kurumunda çalışıyor olarak bulundu. Baba istihdam durumu ile hastaların metabolik kontrol düzeyi arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,45$).

Annelerin eğitim düzeyleri incelendiğinde ise 2 anne (%3,5) okur-yazar değil; 33 anne (%57,9) ilköğretim; 13 anne (%22,8) lise; 9 anne (%15,8) üniversite mezunu olarak bulundu. Anne eğitim düzeyi ile hastaların metabolik kontrol düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,55$). Babaların eğitim durumlarına bakıldığında ise, okur-yazar olmayan baba yoktu; 31 baba (%54,4) ilköğretim; 14 baba (%24,5) lise; 12 baba (%21,1) ise üniversite mezunu olarak bulundu. Baba eğitim düzeyi ile de hastaların metabolik kontrol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,61$).

Ailelerin ekonomik durumları ile hastaların metabolik kontrol düzeyleri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,40$). Ailelerin ortalama aylık gelirleri arasında ciddi farklar vardı, örneğin en düşük gelir 700 TL (145 \$) iken en yüksek gelir 10.000 TL (2083 \$) idi. Aylık gelirlerin

ortanca değeri 2000 TL (416 \$), ortalama değeri ise 2692 TL (560 \$) olarak bulundu. Çalışmanın yapıldığı dönemde Türkiye'deki aylık asgari ücret 1603 TL (334 \$) idi.

Hastaların polikliniğe ulaşım süresi ile metabolik kontrol düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,097$).

Ortalama kan phe düzeyleri ile ankette sorgulanan semptomların skorları karşılaştırıldı. "Çocuğun Genel Sağlık Durumu" ve "Konsantrasyon eksikliği" skorları ile ortalama kan phe düzeyleri pozitif yönde düşük derecede ilişkili bulundu (sırasıyla $p=0,02$, $p=0,03$). "Üzüntü" skoru ile ortalama kan phe düzeyi negatif yönde düşük derecede ilişkili bulundu ($p=0,03$). Diğer semptomlarla ise ortalama kan phe düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Hastaların metabolik kontrol düzeyleri (iyi kontrol/kötü kontrol) ile anketlerde sorgulanan verilerin skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). (tablo 4.2, tablo 4.3, tablo 4.4, tablo 4.5)

SEPTOMLAR	Metabolik Kontrol Göstergesi						p değeri
	Kötü			İyi			
	Ort.	Min.	Max.	Ort.	Min.	Max.	
Çocuğun Sağlık Durumu	50,00	0,00	100,00	25,00	0,00	100,00	0,097 (b)
Baş Ağrısı	0,00	0,00	75,00	0,00	0,00	75,00	0,606 (b)
Karın Ağrısı	25,00	0,00	75,00	0,00	0,00	100,00	0,053 (b)
Bulantı-Kusma	0,00	0,00	75,00	0,00	0,00	75,00	0,837 (b)
Yorgunluk	25,00	0,00	75,00	25,00	0,00	100,00	0,939 (b)
Konsantrasyon Eksikliği	50,00	0,00	100,00	0,00	0,00	75,00	0,096 (b)
Yavaş Düşünme	25,00	0,00	100,00	0,00	0,00	100,00	0,307 (b)
Sinirlilik	50,00	0,00	100,00	50,00	0,00	100,00	0,773 (b)
Saldırganlık	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00	50,00	0,541 (b)
Huysuzluk	25,00	0,00	100,00	50,00	0,00	75,00	0,651 (b)
Üzüntü	0,00	0,00	50,00	25,00	0,00	100,00	0,076 (b)
Endişe	0,00	0,00	75,00	12,50	0,00	75,00	0,981 (b)

Tablo 4.2 Semptom skorlarının metabolik kontrole göre karşılaştırılması. Ort: ortanca, Min: minimum, Max: maksimum, (b): Mann Whitney U Testi

PKU-GENEL ETKİLER	Metabolik Kontrol Göstergesi						p değeri
	Kötü			İyi			
	Ort.	Min.	Max.	Ort.	Min.	Max.	
Duygusal Etkiler	62,50	6,25	100,00	62,50	0,00	100,00	0,878 (b)
Günlük Yaşam Üzerine Etki	25,00	0,00	93,75	33,33	0,00	87,50	0,7 (b)
Sosyal Etkiler	40,00	0,00	100,00	37,50	0,00	100,00	0,707 (a)
PKU Genel Etkileri	40,83	5,00	93,75	39,11	0,00	95,83	0,811 (a)
Çocuk Kan Alma Endişesi	43,75	0,00	100,00	50,00	0,00	100,00	0,589 (a)
Çocuk Endişesinin Ebeveyne Etkisi	62,50	0,00	100,00	62,50	25,00	100,00	0,555 (a)
Kan Sonucu Endişesi	75,00	25,00	100,00	100,00	25,00	100,00	0,457 (b)
PKU Ekonomik Etkisi	50,00	0,00	100,00	50,00	0,00	100,00	0,493 (b)
PKU Hakkında Yeterli Bilgiye Sahip Olma	50,00	0,00	100,00	50,00	0,00	100,00	0,877 (b)

Tablo 4.3 PKU genel etkiler skorlarının metabolik kontrole göre karşılaştırılması. Ort: ortanca, Min: minimum, Max: maksimum, (a): bağımsız gruplar t Testi, (b): Mann Whitney U Testi

EK BESİN YÖNETİMİ	Metabolik Kontrol Göstergesi						p değeri
	Kötü			İyi			
	Ort.	Min.	Max.	Ort.	Min.	Max.	
Ek Besine Uyum	25,00	0,00	100,00	25,00	0,00	100,00	0,562 (b)
Ek Besine Düşük Uyumda Suçluluk Hissetme	100,00	0,00	100,00	100,00	0,00	100,00	0,755 (b)
Ek Besinlerin Aileye Etkisi	25,00	0,00	100,00	25,00	0,00	75,00	0,698 (b)
Ek Besinlerin Günlük Yaşama Etkisi	58,33	0,00	100,00	41,67	0,00	100,00	0,324 (a)
Ek Besin Yönetimi	37,50	0,00	100,00	0,00	0,00	100,00	0,16 (b)

Tablo 4.4 Ek besin yönetimi skorlarının metabolik kontrole göre karşılaştırılması. Ort: ortanca, Min: minimum, Max: maksimum, (a): bağımsız gruplar t Testi, (b): Mann Whitney U Testi

PROTEİN KISITLI DİYET	Metabolik Kontrol Göstergesi						p değeri
	Kötü			İyi			
	Ort.	Min.	Max.	Ort.	Min.	Max.	
Protein Kısıtlı Diyete Uyum	25,00	0,00	75,00	0,00	0,00	100,00	0,122 (b)
Protein Kısıtlı Diyet Yönetimi	50,00	16,67	100,00	38,33	0,00	83,33	0,282 (b)
Protein Kısıtlı Diyetin Günlük Yaşama Etkisi	50,00	0,00	92,86	46,43	0,00	100,00	0,817 (a)
Protein Kısıtlı Diyete Düşük Uyumda Suçluluk Hissetme	100,00	0,00	100,00	75,00	0,00	100,00	0,155 (b)
Çocuğun Yemekten Keyif Alması	50,00	0,00	75,00	37,50	0,00	75,00	0,354 (b)

Tablo 4.5 Protein kısıtlı diyet skorlarının metabolik kontrole göre karşılaştırılması. Ort: ortanca, Min: minimum, Max: maksimum, (a): bağımsız gruplar t Testi, (b): Mann Whitney U Testi

PKU sınıfı ile veri skorları karşılaştırıldığında bazı verilerde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu. Örneğin, semptomlar kısmında “saldırganlık” ve

“üzüntü” skorları hafif-orta PKU grubunda klasik PKU grubuna göre daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0,04, p=0,02). “Ek besinlerin günlük yaşama olan etkisi” skoru ve “protein kısıtlı diyetin günlük yaşama etkisi” skoru da hafif-orta PKU’lu grupta klasik PKU’lu gruba göre daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0,04, p=0,01). (tablo 4.6, tablo 4.7, tablo 4.8, tablo 4.9)

SEMPTOMLAR	PKU Sınıf						p değeri
	Hafif-Orta PKU			Klasik PKU			
	Ort.	Min.	Max.	Ort.	Min.	Max.	
Çocuğun Sağlık Durumu	50,00	0,00	100,00	50,00	25,00	100,00	0,287 (b)
Baş Ağrısı	0,00	0,00	75,00	0,00	0,00	50,00	0,306 (b)
Karın Ağrısı	25,00	0,00	100,00	25,00	0,00	75,00	0,714 (b)
Bulantı-Kusma	0,00	0,00	75,00	0,00	0,00	75,00	0,748 (b)
Yorgunluk	25,00	0,00	100,00	25,00	0,00	75,00	0,966 (b)
Konsantrasyon Eksikliği	12,50	0,00	100,00	25,00	0,00	100,00	0,501 (b)
Yavaş Düşünme	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00	75,00	0,897 (b)
Sinirlilik	50,00	0,00	100,00	37,50	0,00	100,00	0,157 (b)
Saldırganlık	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00	75,00	0,043 (b)
Huysuzluk	50,00	0,00	100,00	25,00	0,00	75,00	0,257 (b)
Üzüntü	25,00	0,00	100,00	0,00	0,00	50,00	0,029 (b)
Endişe	0,00	0,00	50,00	25,00	0,00	75,00	0,276 (b)

Tablo 4.6 Semptom skorlarının PKU sınıfına göre karşılaştırılması. Ort: ortanca, Min: minimum, Max: maksimum, (b): Mann Whitney U Testi

PKU GENEL ETKİLER	PKU Sınıf						p değeri
	Hafif-Orta PKU			Klasik PKU			
	Ort.	Min.	Max.	Ort.	Min.	Max.	
Duygusal Etkiler	62,50	6,25	100,00	56,25	0,00	100,00	0,082 (a)
Günlük Yaşam Üzerine Etki	33,33	0,00	93,75	25,00	0,00	87,50	0,102 (b)
Sosyal Etkiler	40,00	0,00	100,00	40,00	0,00	90,00	0,336 (a)
PKU Genel Etkileri	44,20	2,27	95,83	31,25	0,00	86,67	0,095 (b)
Çocuk Kan Alma Endişesi	62,50	0,00	100,00	43,75	0,00	100,00	0,499 (b)
Çocuk Endişesinin Ebeveyne Etkisi	62,50	25,00	100,00	62,50	0,00	100,00	0,944 (a)
Kan Sonucu Endişesi	75,00	25,00	100,00	75,00	25,00	100,00	0,986 (b)
PKU Ekonomik Etkisi	50,00	0,00	100,00	62,50	0,00	100,00	0,652 (b)
PKU hakkında yeterli bilgiye Sahip Olma	50,00	0,00	100,00	50,00	0,00	100,00	0,478 (b)

Tablo 4.7 PKU genel etkiler skorlarının PKU sınıfına göre karşılaştırılması. Ort: ortanca, Min: minimum, Max: maksimum, (a): bağımsız gruplar t Testi, (b): Mann Whitney U Testi

EK BESİN YÖNETİMİ	PKU Sınıf						p değeri
	Hafif-Orta PKU			Klasik PKU			
	Ort.	Min.	Max.	Ort.	Min.	Max.	
Ek Besine Uyum	25,00	0,00	100,00	25,00	0,00	100,00	0,007 (b)
Ek Besine Düşük Uyumda Suçluluk Hissetme	100,00	0,00	100,00	100,00	0,00	100,00	0,388 (b)
Ek Besinlerin Aileye Etkisi	25,00	0,00	100,00	12,50	0,00	75,00	0,709 (b)
Ek Besinlerin Günlük Yaşama Etkisi	58,33	0,00	100,00	33,33	0,00	100,00	0,041 (a)
Ek Besin Yönetimi	25,00	0,00	100,00	12,50	0,00	100,00	0,976 (b)

Tablo 4.8 Ek besin yönetimi skorlarının PKU sınıfına göre karşılaştırılması. Ort: ortanca, Min: minimum, Max: maksimum, (a): bağımsız gruplar t Testi, (b): Mann Whitney U Testi

PROTEİN KISITLI DİYET	PKU Sınıf						p değeri
	Hafif-Orta PKU			Klasik PKU			
	Ort.	Min.	Max.	Ort.	Min.	Max.	
Protein Kısıtlı Diyete Uyum	25,00	0,00	75,00	25,00	0,00	100,00	0,411 (b)
Protein Kısıtlı Diyet Yönetimi	50,00	20,83	100,00	35,42	0,00	83,33	0,148 (b)
Protein Kısıtlı Diyetin Günlük Yaşama Etkisi	53,57	5,00	100,00	33,93	0,00	92,86	0,013 (a)
Protein Kısıtlı Diyete Düşük Uyumda Suçluluk Hissetme	75,00	0,00	100,00	100,00	0,00	100,00	0,923 (b)
Çocuğun Yemekten Keyif Alması	50,00	0,00	75,00	25,00	0,00	75,00	0,33 (b)

Tablo 4.9 Protein kısıtlı diyet skorlarının PKU sınıfına göre karşılaştırılması. Ort: ortanca, Min: minimum, Max: maksimum, (a): bağımsız gruplar t Testi, (b): Mann Whitney U Testi

Semptom skorları yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında bazı semptom skorlarının 0-5 yaş grubunda diğer yaşlara göre daha düşük olduğu görüldü. Örneğin “konsantrasyon eksikliği” skoru 0-5 yaş ile 6-11 yaş ve 12 yaş üstü grup karşılaştırıldığında 0-5 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük skorlar bulundu (sırasıyla $p < 0,01$, $p = 0,01$). “Yorgunluk” skoru 0-5 yaş grubunda 6-11 yaş grubundan daha düşük bulundu ($p = 0,03$), fakat diğer yaş grupları ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. “Yavaş düşünme” skoru 0-5 yaş grubuyla 6-11 yaş grubu karşılaştırıldığında 0-5 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p = 0,01$). Diğer semptom skorları için yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Tablo 4.10’da semptom skorlarının yaşlara göre karşılaştırılması gösterilmektedir.

SEMPATOMLAR	Yaş												p değeri			
	0-5 yaş				6-11 yaş				12 yaş ve üzeri							
	Ort.	Min.	Max.	Q1	Q3	Ort.	Min.	Max.	Q1	Q3	Ort.	Min.		Max.	Q1	Q3
Çocuğun Sağlık Durumu	25,00	0,00	100,00	25,00	50,00	50,00	0,00	75,00	25,00	75,00	50,00	25,00	100,00	25,00	75,00	0,46*
Baş Ağrısı	0,00	0,00	75,00	0,00	25,00	0,00	0,00	75,00	0,00	25,00	0,00	0,00	50,00	0,00	25,00	0,81*
Karın Ağrısı	12,50	0,00	50,00	0,00	25,00	25,00	0,00	100,00	0,00	75,00	25,00	0,00	50,00	0,00	25,00	0,22*
Bulantı-Kusma	0,00	0,00	50,00	0,00	25,00	0,00	0,00	75,00	0,00	25,00	0,00	0,00	50,00	0,00	25,00	0,88*
Yorgunluk	0,00	0,00	75,00	0,00	25,00	50,00	0,00	100,00	0,00	50,00	25,00	0,00	75,00	0,00	50,00	0,03*
Konsantrasyon Eksikliği	0,00	0,00	75,00	0,00	25,00	50,00	0,00	100,00	25,00	75,00	50,00	0,00	100,00	25,00	75,00	0,01*
Yavaş Düşünme	0,00	0,00	75,00	0,00	0,00	25,00	0,00	100,00	0,00	75,00	12,50	0,00	75,00	0,00	50,00	0,01*
Sinirlilik	50,00	0,00	100,00	25,00	50,00	50,00	0,00	100,00	0,00	75,00	25,00	0,00	100,00	0,00	75,00	0,70*
Saldırganlık	0,00	0,00	100,00	0,00	50,00	0,00	0,00	100,00	0,00	50,00	0,00	0,00	50,00	0,00	0,00	0,48*
Hırsızlık	0,00	0,00	100,00	0,00	50,00	50,00	0,00	75,00	25,00	50,00	25,00	0,00	75,00	0,00	50,00	0,18*
Üzüntü	25,00	0,00	50,00	0,00	50,00	25,00	0,00	100,00	0,00	50,00	0,00	0,00	50,00	0,00	50,00	0,21*
Endişe	0,00	0,00	50,00	0,00	25,00	25,00	0,00	75,00	0,00	50,00	37,50	0,00	75,00	0,00	50,00	0,08*

Tablo 4.10 Semptom skorlarının yaşlara göre karşılaştırılması. Ort: Ortanca, Min: Minimum, Max: Maksimum, Q1: Birinci çeyrek dilim, Q3: Üçüncü çeyrek dilim,

*: Kruskal-Wallis Testi

PKU-GENEL ETKİLER	Yaş															p değeri
	0-5 yaş					6-11 yaş					12 yaş ve üzeri					
	Ort.	Min.	Max.	Q1	Q3	Ort.	Min.	Max.	Q1	Q3	Ort.	Min.	Max.	Q1	Q3	
Duyusal Etkiler	68,75	6,25	100,00	46,88	75,00	50,00	6,25	100,00	31,25	75,00	53,13	0,00	100,00	37,50	75,00	0,29**
Günlük Yaşam Üzerine Etki	33,33	0,00	93,75	20,83	43,75	20,83	0,00	85,00	4,17	37,50	33,33	0,00	75,00	0,00	60,00	0,36*
Sosyal Etkiler	36,25	0,00	100,00	25,00	56,25	42,50	5,00	70,00	25,00	55,00	40,00	0,00	90,00	12,50	65,00	0,94*
PKU Genel Etkileri	40,00	2,27	95,83	33,33	56,25	34,62	5,00	64,29	23,08	56,67	36,01	0,00	86,67	14,58	62,50	0,57*
Çocuk Kan Alma Endişesi	75,00	0,00	100,00	43,75	81,25	37,50	0,00	100,00	25,00	62,50	25,00	0,00	100,00	0,00	50,00	0,02**
Çocuk Endişesinin Ebeveyne Etkisi	75,00	25,00	100,00	50,00	100,00	62,50	25,00	100,00	37,50	75,00	62,50	0,00	100,00	25,00	87,50	0,24**
Kan Sonucu Endişesi	87,50	25,00	100,00	75,00	100,00	75,00	50,00	100,00	75,00	100,00	75,00	25,00	100,00	50,00	100,00	0,58*
PKU Ekonomik Etkisi	50,00	0,00	100,00	25,00	100,00	50,00	0,00	100,00	25,00	75,00	75,00	0,00	100,00	25,00	100,00	0,66*
PKU hakkında Yeterli Bilgiye Sahip Olma	50,00	0,00	100,00	25,00	50,00	50,00	0,00	100,00	25,00	75,00	50,00	0,00	100,00	25,00	75,00	0,88*

Tablo 4.11 PKU-Genel Etkiler skorlarının yaşlara göre karşılaştırılması. Ort: Ortanca, Min: Minimum, Max: Maksimum, Q1: Birinci çeyrek dilim, Q3: Üçüncü çeyrek dilim, *: Kruskal-Wallis Testi, **: ANOVA Testi

PKU genel etkiler skorları yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında ise sadece “çocuğun kan alma endişesi” skorunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu, 0-5 yaş grubunda 12 yaş ve üzeri gruba göre kan alma endişesi skoru daha yüksek bulundu ($p=0,02$). Diğer skorlar açısından yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da 0-5 yaş grubunun ailelerinde PKU genel etkiler skorlarının genel olarak daha yüksek olduğu görüldü. Tablo 4.11’de PKU genel etkiler skorlarının yaşlara göre karşılaştırılması gösterilmektedir.

“Ek Besin Yönetimi” ve “Protein Kısıtlı Diyet” yönetimi skorları, yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Tablo 4.12’de ek besin yönetimi skorlarının; tablo 4.13’de ise protein kısıtlı diyet skorlarının yaş gruplarına göre karşılaştırılması gösterilmiştir.

Ebeveynlerin PKU hakkında yeterince bilgiye sahip olup olmadıkları ayrıca sorgulandığında, PKU hakkında yeterli bilgiye sahip olup olmama ile metabolik kontrol arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,87$).

Semptom skorları genel olarak düşük bulundu, bu düşük PKU şiddeti ile uyumludur. Hasta yaşları ile semptom skorları birlikte değerlendirildiğinde 0-5 yaş arası hastalar için en yüksek semptom skoru “sinirlilik” skorunda bulundu (ortanca:50 puan). 6-11 yaşları için en yüksek semptom skorları ise “yorgunluk, konsantrasyon eksikliği, sinirlilik ve huysuzluk” skorlarında bulundu (ortanca 50 puan). 12 yaş ve üzeri içinse en yüksek semptom skoru “konsantrasyon eksikliği” skorunda bulundu (ortanca 50 puan) (bakınız tablo 4.10).

PKU genel etkileri skorları genel olarak yüksek bulundu. Tüm yaş grupları için ebeveynlerin “kan sonucu endişesi” skoru yüksek bulundu (ortanca >75 puan). Yine tüm yaş gruplarında ebeveynler için “PKU’nun günlük yaşama ve sosyal yaşama olan etki” skorlarından ziyade “duygusal etkiler” skorları yüksek bulundu (ortanca >50 puan) (bakınız tablo 4.11).

Ek besinlere uyum skorları tüm yaş gruplarında genel olarak düşük yani iyi uyumu gösterir nitelikte bulundu (ortanca 25 puan). Ek besinlere düşük uyumda aileler üzerinde yüksek suçluluk hissi olduğu görüldü (ortanca 100 puan) (bakınız tablo 4.12).

Protein kısıtlı diyete uyum skorları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmasa da 0-5 yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre daha düşük yani daha iyi uyumu gösterir nitelikte bulundu (ortanca 25 puan, diğer yaş grupları için ortanca 50 puan). Protein kısıtlı diyete düşük uyumda ailelerin suçluluk hissi skorları ek besinlerde olduğu gibi yüksek bulundu (ortanca >87,5 puan) (bakınız tablo 4.13).

EK BESİN YÖNETİMİ	Yaş													p değeri		
	0-5 yaş				6-11 yaş				12 yaş ve üzeri							
	Ort.	Min.	Max.	Q1	Q3	Ort.	Min.	Max.	Q1	Q3	Ort.	Min.	Max.		Q1	Q3
Ek Besine Uyum	25,00	0,00	100,00	12,50	50,00	25,00	0,00	75,00	25,00	50,00	25,00	0,00	100,00	0,00	50,00	0,92*
Ek Besine Düşük Uyumda Suçluluk Hissetme	100,00	0,00	100,00	50,00	100,00	100,00	0,00	100,00	50,00	100,00	100,00	0,00	100,00	50,00	100,00	0,86*
Ek Besinlerin Aileye Etkisi	25,00	0,00	100,00	0,00	50,00	25,00	0,00	75,00	0,00	50,00	12,50	0,00	75,00	0,00	50,00	0,92*
Ek Besinlerin Günlük Yaşama Etkisi	62,50	0,00	100,00	25,00	87,50	50,00	0,00	75,00	16,67	58,33	45,83	0,00	91,67	25,00	66,67	0,27**
Ek Besin Yönetimi	12,50	0,00	100,00	0,00	50,00	12,50	0,00	50,00	0,00	50,00	50,00	0,00	100,00	0,00	75,00	0,42*

Tablo 4.12 Ek Besin Yönetimi skorlarının yaşlara göre karşılaştırılması. Ort: Ortanca, Min: Minimum, Max: Maksimum, Q1: Birinci çeyrek dilim, Q3: Üçüncü çeyrek dilim, *: Kruskal-Wallis Testi, **: ANOVA Testi

PROTEİN KISITLI DİYET	Yaş												p değeri		
	0-5 yaş			6-11 yaş			12 yaş ve üzeri			Ort.	Q1	Q3			
	Ort.	Min.	Max.	Ort.	Min.	Max.	Ort.	Min.	Max.						
Protein Kısıtlı Diyete Uyum	25,00	0,00	100,00	37,50	0,00	75,00	50,00	0,00	75,00	50,00	0,00	75,00	0,00	75,00	0,11*
Protein Kısıtlı Diyet Yönetimi	41,67	4,17	100,00	29,17	16,67	70,83	54,17	57,08	83,33	20,83	20,83	70,83	0,82**		
Protein Kısıtlı Diyetin Günlük Yaşama Etkisi	50,00	0,00	100,00	32,14	0,00	71,43	57,14	35,71	75,00	17,86	17,86	67,86	0,21**		
Protein Kısıtlı Diyete Düşük Uyumda Suçluluk Hissetme	100,00	0,00	100,00	100,00	0,00	100,00	100,00	87,50	100,00	50,00	50,00	100,00	0,90*		
Çocuğun Yemekten Keyif Alması	50,00	0,00	75,00	25,00	0,00	75,00	50,00	37,50	75,00	25,00	25,00	50,00	0,53**		

Tablo 4.13 Protein Kısıtlı Diyet skorlarının yaşlara göre karşılaştırılması. Ort: Ortanca, Min: Minimum, Max. Maksimum, Q1: Birinci çeyrek dilim, Q3: Üçüncü çeyrek dilim, *: Kruskal-Wallis Testi, **: ANOVA Testi

5. TARTIŞMA

PKU ülkemizde diğer ülkelere göre daha sık görülen, bazen ömür boyu tedavi gerektirebilen genetik bir hastalıktır. Ülkemizde PKU, yenidoğan tarama programları sayesinde kolayca tanınmakta ve erken tanı konması dolayısıyla morbidite ve mortalitesi azalmaktadır. Her hastalıkta olduğu gibi tedavi uyumu PKU'da da tedavi başarısı açısından önemli bir basamaktır. Tedavi uyumunun vazgeçilmez bir parçası da hastaya bakım veren kişidir. Bu kişiler genellikle anne ve babalar olmaktadır. Ülkemizde PKU hastalarının ebeveynlerinin yaşam kalitesini ölçen sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışma Türkiye'de, PKU'lu hasta ebeveynlerinin yaşam kalitesini PKU'ya spesifik sorularla (PKU-QOL-Ana babalar-Türkçe Sürüm) ölçen ilk çalışmadır. Tedavi uyumuna ve tedavi başarısına (iyi metabolik kontrol) etki edebilecek diğer faktörler de sosyo-demografik özelliklerdir. Çalışmamızda PKU'lu hasta ebeveynlerinin yaşam kalitelerini incelemek ve tedavi uyumu ve başarısını etkileyebilecek sosyo-demografik özellikleri belirlemek amaçlanmıştır.

Çalışmamızda metabolik kontrolü daha iyi olan hasta grubu 0-5 yaş arası olarak bulundu. Bunun nedeni, bu yaş grubunda hastaların ailelerine daha bağlı olması ve dolayısıyla tedavi uyumuna ailenin daha etkili şekilde müdahale etmesi olabilir. Yine benzer şekilde daha büyük yaşlarda özellikle okula başladıktan sonra hastaların aileden bir süre uzak kalmasıyla birlikte tüketmemesi gereken gıdaları tüketmesiyle metabolik kontrolün bozulabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızla benzer olarak Freehauf ve arkadaşlarının 2013 de yaptığı bir çalışmada 12 yaş ve üzerindeki hastalarda kan phe düzeylerinin daha yüksek olduğu, 12 yaştan itibaren ergenlikte metabolik kontrolün belirgin bozulduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde diğer iki çalışmada (Griffiths ve ark. 2000; Viau ve ark. 2011) kan phe düzeylerinde yaşla birlikte belirgin bir şekilde artış olduğunu göstermişlerdir. Bazı çalışmalarda ise yaş ile kan phe düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Hartnett ve ark. 2013; Hood ve ark. 2014). Okul çağındaki PKU hastalarına yönelik tedavi uyumunu arttırabilecek, ailelerin ve hastaların katılımıyla bilgilendirme toplantıları düzenlenmesi düşünülebilir.

Çalışmamızda hasta cinsiyeti ile metabolik kontrol arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı. Benzer şekilde eski çalışmalarda da (Al-Qadreh ve ark. 1998; Freehauf ve ark 2013; Vilesace ve ark. 2010) cinsiyet ile kan phe düzeyleri arasında belirgin bir fark bulunamamıştır. Olsson ve ark. (2007) yaptıkları bir çalışmada, anne-babası ayrı olmayan kız çocuklarının istatistiksel olarak sınırdan bir anlamlılıkla kan phe düzeylerinin daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, 6-17 yaşları arasındaki hastalarda yapılan bir çalışmada, hedef aralıktaki phe düzeylerine ulaşma oranlarının kızlarda erkeklere göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (MacDonald ve ark. 2011).

Metabolik kontrol ile aile geliri ilişkisini inceleyen üç çalışmadan Whilst Griffiths ve ark. (2000) gelir ile kan phe düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır; diğer iki çalışmada ise (MacDonald ve ark. 2008; Reber ve ark. 1987) bizim çalışmamızda olduğu gibi gelir ile kan phe düzeyleri ve metabolik kontrol arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca bu üç çalışmada ebeveynlerin istihdam durumu ile metabolik kontrol ilişkisi de araştırılmış ve sadece Alaei ve ark. (2011) çalışan anne-baba çocuklarının kan phe düzeylerinin çalışmayanlarınkine göre belirgin düşük olduğunu bulmuşlardır. Diğer iki çalışmada ise (MacDonald ve ark. 2008; Verkerk ve ark. 1994) bizim çalışmamızda olduğu gibi anne-baba istihdam durumu ile metabolik kontrol arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Ebeveynlerin eğitim düzeyleri ile hastaların metabolik kontrol durumları arasındaki ilişkiyi inceleyen beş çalışmanın dördünde (Reber ve ark. 1987; MacDonald ve ark. 2008; Alaei ve ark. 2011; Olsson ve ark. 2007) bizim çalışmamızda olduğu gibi, eğitim düzeyleri ile metabolik kontrol arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Fakat diğer çalışmada Shulman ve ark. (1991) hastaların eş zamanlı kan phe düzeylerinin anne ve babaların eğitim düzeyi ile negatif bağlamda zayıf düzeyde ilişkili olduğunu yani ebeveyn eğitim düzeyi arttıkça kan phe düzeylerinin düştüğünü bulmuşlardır.

Ebeveynlerin PKU bilinç düzeyleri ile metabolik kontrol ilişkisinin araştırıldığı birkaç çalışma vardır. Gökmen-Özel ve ark. (2008) yaptıkları bir çalışmada ebeveynlerin PKU hakkındaki total bilinç düzeyleri ile metabolik kontrol arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde MacDonald ve ark. (2008) annenin PKU hakkındaki total bilinç düzeyinin kan phe düzeyi ile anlamlı bir ilişkisi olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ebeveynlerin PKU bilinçleri, “PKU ve onun tedavisi hakkında yeterli bilgiye sahip olduğuma eminim” cümleye “hiç değil, bir ölçüde, orta derecede, çok, son derece” şeklinde cevaplar vermeleri istenerek sorgulanmıştır ve ebeveynlerin PKU bilinç düzeyleri ile metabolik kontrol arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Metabolik kontrolü etkileyebileceği düşünülen diğer bir konu ise ebeveyn yaşı idi, fakat bizim çalışmamızda, MacDonald ve ark. (2008)’nin çalışmasında olduğu gibi ebeveyn yaşı ile metabolik kontrol arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Alaei ve ark. (2011) ve Olsson ve ark. (2007)’nin yaptıkları çalışmalarda anne-babası boşanmış ya da ayrı yaşayan hastaların kan phe düzeylerinin, anne babası birlikte olan hastalarınınkine göre daha yüksek olduğu saptanmış. Fakat bizim çalışmamızda böyle bir fark bulunamadı. Bunun sebebi anne babası ayrı olan hasta sayımızın yetersiz olması olabilir (n=3). Alaei ve ark. (2011) ve MacDonald ve ark. (2008)’nin yaptığı çalışmalarda ailenin genişliği ve çocuk sayısı ile metabolik kontrol arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ve bizim çalışmamızla benzerdir. Çalışmamızda ve Crone ve ark. (2005)’nin yaptığı

çalışmada PKU'lu kardeş varlığının metabolik kontrolle anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır fakat; tersine Alaei ve ark. (2011) PKU'lu kardeş varlığının kan phe düzeyleri ile pozitif yönde ilişkili olduğunu göstermişlerdir (anlamlılık düzeyi belirtilmemiş).

Sosyo-demografik özelliklerden son olarak hastaların kliniğe ulaşım süresi ile metabolik kontrol ilişkisinin değerlendirilmesinde ise Freehauf ve ark. (2013)'nın çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da anlamlı bir fark bulunmadı.

PKU-QOL anketi, orijinal PKU-QOL anketinin geliştirilmesi sırasında değerlendirilen ve belirlenen kavramların Amerikalı hastaları ve bakıcıları ile aynı derecede ilgili olduğu varsayımını destekleyen bir çalışmanın katılımcıları tarafından kabul görmüştür (194).

PKU-QOL anket soruları kullanılarak, Bosch ve ark. (2015) tarafından Almanya'da yapılan, çalışmamıza benzer bir çalışmada (88), 253 PKU'lu hasta ebeveyni, değişen sayılarda çocuk, adölesan ve erişkin PKU hastası değerlendirilmiştir. Semptom skorları çalışmamızla karşılaştırıldığında “yorgunluk” ve “konsantrasyon eksikliği” skorlarının benzerlik gösterdiği görülmektedir. Farklı olarak bizim çalışmamızda “sinirlilik” ve “huysuzluk” skorlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. “PKU genel etkileri” (kan sonucu endişesi, ekonomik ve duygusal etkiler) skoruna bakıldığında ise bizim çalışma grubumuzda skorların daha yüksek olduğu yani; PKU negatif yönde etkisinin ebeveynler üzerinde daha fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca PKU ve tedavisi hakkında yeterli bilgiye sahip oluma durumu sorgulandığında bizim çalışma grubumuzdaki ebeveynlerin skorlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. “Ek besin yönetimi” skorları değerlendirildiğinde uyum skorlarının bizim hastalarımızda daha yüksek olduğu yani; ek besinlere uyumun kötü olduğu görülmüştür. “Ek besinlerin günlük yaşama etkisi” skorları da yine bizim çalışma grubumuzda yüksek bulunmuştur. “Protein kısıtlı diyet yönetimi” skorları değerlendirildiğinde ise yine bizim çalışma grubumuzda uyum skorlarının daha yüksek yani; protein kısıtlı diyetle uyumun zayıf olduğu bulunmuştur. “Protein kısıtlı diyetin günlük yaşama etkisi” skoru da çalışma grubumuzda daha yüksek bulunmuştur.

Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde PKU'nun genel etkilerinin bizim çalışma grubumuzda negatif yönde daha yüksek olmasının sebebi sosyokültürel, sosyoekonomik nedenlerden olabilir. Bu nedenle Türkiye'de PKU'lu hasta ebeveynleri üzerinde, daha yüksek katılımcı sayısı ile benzer biçimde daha fazla çalışma yapılması aydınlatıcı olacaktır.

5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın bir anket çalışması olması, semptom ve tedaviye uyum durumunun son 7 gün gözetilerek cevaplanmasının istenmesi, belirli bir kontrol grubunun olmaması, hastaların semptomlarının ebeveynlerin gözünden sorgulanması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

6. SONUÇLAR

PKU hastalığı ve çoğunlukla yaşam boyu tedavi gereksinimi hastalar ve ebeveynlerin yaşam kalitelerini önemli ölçüde negatif yönde etkilemektedir. Bu etkilenme bizim çalışmamızda olduğu gibi, dünya üzerinde farklı farklı ölçekler kullanılarak da olsa yapılan pek çok çalışmada ortaya konmuştur. Hastalığın yaşam kalitesi üzerine olan etkileri daha çok sosyal, duygusal ve ekonomik yönden olmaktadır. Fakat yaşam kalitesinde bu şekilde bir etkilenmenin hastaların metabolik kontrolünü etkilemediği birçok çalışmada gösterilmiştir.

Her toplumun ve ülkenin kendine özgü sosyo-demografik ve sosyo-ekonomik özelliklerinin olması dolayısıyla PKU'da tedavi uyumuna etki edebilecek faktörler de ülkeden ülkeye, toplumdan topluma farklılık göstermektedir. Bu faktörlerin belirlenmesinin tüm hastalıklarda olduğu gibi PKU'da da önemi büyüktür. PKU'nun birçok ülkeye göre Türkiye'de daha sık görülmesi nedeniyle, bu konuyla ilgili özellikle ülkemizde daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

PKU'da tedavi uyumu ve metabolik kontrol üzerine olan etkisi en iyi şekilde gösterilmiş tek faktör hasta yaşıdır. Hasta yaşı arttıkça tedavi uyumunun ve metabolik kontrolün belirgin bir şekilde kötüleştiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Diğer sosyo-demografik ve sosyo-ekonomik özelliklerin tedavi uyumu ve metabolik kontrolü nasıl etkilediğine dair net bir bilgi yoktur. Bu konuda daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Amaç: Bölgemizdeki PKU hastaları ve ebeveynlerinin yaşam kalitelerinin, hastaların sosyo-demografik özelliklerinin ve bunların tedavi uyumu ile metabolik kontrol üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Araştırmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde takipli, polikliniğe Kasım 2018-Şubat 2019 tarihleri arasında başvuran klasik ve hafif-orta PKU'lu hastalar ve ebeveynleri üzerinde yapılmıştır. Çalışmada PKU'lu çocukların demografik verilerinin ve ebeveynlerinin yaşam kalitesinin ve bunların tedavi uyumuna ve ortalama kan phe düzeyine etkisi araştırılmıştır. Yaşam kalite ölçeği olarak PKU'ya özgün soruları barındıran PKU-QOL-Ana babalar anketi kullanılmıştır. Bu ankette hastaların semptomları, PKU'nun genel etkileri, PKU ek besinlerinin yönetimi, protein kısıtlı diyetin yönetimi olmak üzere dört başlık altında sorular bulunmaktadır. Anket sorularıyla belirlenen değişkenlerin skorları 0-100 arasında değişmektedir. Semptom skorlarında düşük değerler PKU şiddetinin daha düşük olduğunu; uyumla ilgili skorlarda düşük değerler daha iyi tedavi uyumunu; diğer skorlarda ise düşük değerler PKU'dan daha az etkilenmeyi ifade etmektedir.

Bulgular: Çalışmaya 57 hasta dahil edilmiş olup, bunlardan 30 tanesi kız (%52,6); 27 tanesi ise erkek (%47,4) idi. Ebeveynlerin ise 43 tanesi anne (%75,4); 14 tanesi ise baba (%24,6) idi. Hastaların 32'sinin (%56) metabolik kontrolü kötü; 25'inin (%44) ise metabolik kontrolü iyi olarak bulundu. 0-5 yaş aralığında 28 hasta (%49,1); 6-11 yaş aralığında 15 hasta (%26,3); 12 yaş ve üzerinde ise 14 hasta (%24,6) vardı. Yaş ile hastaların metabolik kontrol düzeyi arasında istatistiksel olarak kuvvetle anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Metabolik kontrolü kötü olarak değerlendirilen hastaların ortalama yaşı 9,4 yıl; metabolik kontrolü iyi olarak değerlendirilen hastaların ise ortalama yaşı 4,7 yıl olarak hesaplandı. Hafif-orta/klasik PKU; iyi/kötü metabolik kontrolü olan hastaların ebeveynlerinin yaşam kaliteleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Hastalar yaşlarına göre karşılaştırıldığında ise 0-5 yaş grubu hastaların ebeveynlerinin PKU genel etkiler skoru diğerlerine göre daha yüksek bulundu. Protein kısıtlı diyetle uyum ve ek besinlere uyumda ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 0-5 yaş arasındaki hastalarda bir miktar daha iyi uyumla ilişkili daha düşük skorlar bulundu.

Sonuç: PKU hastalığı ve çoğunlukla yaşam boyu tedavi gereksinimi hastalar ve ebeveynlerin yaşam kalitelerini önemli ölçüde negatif yönde etkilemektedir. Hastalığın yaşam kalitesi üzerine olan etkileri daha çok sosyal, duygusal ve ekonomik yönden olmaktadır. Fakat yaşam kalitesinde bu şekilde bir etkilenmenin hastaların metabolik kontrolünü etkilemediği birçok çalışmada gösterilmiştir.

PKU'da tedavi uyumu ve metabolik kontrol üzerine olan etkisi en iyi şekilde gösterilmiş tek faktör hasta yaşıdır. Hasta yaşı arttıkça tedavi uyumunun ve metabolik kontrolün belirgin bir şekilde kötüleştiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Diğer sosyo-demografik ve sosyo-ekonomik özelliklerin tedavi uyumu ve metabolik kontrolü nasıl etkilediğine dair net bir bilgi yoktur. PKU'nun birçok ülkeye göre Türkiye'de daha sık görülmesi nedeniyle, bu konuyla ilgili özellikle ülkemizde daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Fenilketonüri, Ana Babalar, Yaşam Kalitesi, Tedavi Uyumu



8. ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to assess the effect of patient families' quality of life, socio-demographic pattern and adherence to treatment on metabolic control of Phenylketonuria at our region.

Material/methods: At the Akdeniz University Department of Child Metabolic Diseases, between November 2018 to February 2019, children with mild-moderate and classic PKU and their parents/caregivers were invited to complete a questionnaire was developed based on The phenylketonuria impact and treatment Quality Of Life Questionnaire (PKU-QOL). The research material designed to examine the association between quality of life and mean blood phenylalanine levels. The questionnaire includes the general aspects of PKU, the patients' symptoms, management of protein poor diet and supplementary food. The questions listed were answered in grades, "zero" being the lowest level and "one hundred" being the highest level. The lower the symptom score, the better the severity of PKU and the lower the adherence score, the better the compliance to treatment. For the rest, the lower scores was associated with the better disease outcomes.

Results: 57 participants (patients n = 57; parents/caregivers of children, n = 57) with PKU completed the questionnaire. The sample consisted of more females than males (females n=30 , 52.6%, males n=27, 47.4 respectively,) The main caregiver was the mother in 75.4% of cases, compared to 24.6% of cases in which it was the father. Just under half of them 49.1% aged 0 to5 years, 26.3% (n=15) aged 6 to 11 years, 24.6% (n=14) aged 12 years and more. Metabolic control of PKU was significantly associated with the age ($p<0.001$). The mean age for those bad and good metabolic control was 9.4 years and 4.7 years, respectively. For the mild-moderate/classic PKU, the severity of the metabolic control was not significantly associated with the families' quality of life. Our findings of significantly higher PKU general aspect scores in children aged between 0-5 years. Even it was not statically significant, protein poor diet and supplements compliance related to lower scores between 0 and 5 years, had good treatment adherence.

Conclusion: PKU and its life-long treatment, may be considered as a great impact on the quality of life of patients, and their caregivers. General negative impact can be covered mostly on financial burden, social relationships, emotional stress. However no relation between those aspects and the metabolic control has been reported in many studies. It was observed that the only factor affecting the adherence to the treatment and metabolic control was the age of the patient. Also, several studies show that growing up negatively affects the metabolic control and adherence to treatment. On the other hand, how socio-demografic and socio-economic pattern effect on metabolic control and adherence to treatment is still unknown. Because of the reason that Turkey has a particularly high incidence of PKU compared with other countries, further research is needed to fully understand a standardized picture of patient's perspective.

Keywords: Phenylketonuria, Parents, Quality of Life, Treatment Adherence



9. KAYNAKLAR

1. Hardelid P, Cortina-Borja M, Munro A. The birth prevalence of PKU in populations of European, South Asian and sub-Saharan African ancestry living in South East England. *Ann Hum Genet* 2008; 65-71.
2. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 2007;92(1-2):63-70.
3. Folling A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Inbicillitat. *Ztschr Physiol Chem* 1934;227:169.
4. Bickel H, Gerrard JW, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953;2:812-19.
5. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32:338-43.
6. Moyer VA, Calonge N, Teutsch SM, Botkin JR. Expanding newborn screening: process, policy, and priorities. *Hast Cent Rep* 2008. vol 32:32-9.
7. Moradi P, Sari-Sarraf B, Khamnian Z, et al. Occurrence of phenylketonuria in the world: a systematic review and metaanalysis. *Tasvîr-i salâmat* 2016. vol 6:no.4;1-2.
8. DiLella AG, Kwok SCM, Ledley FD, Marvit J, Woo SLC. Molecular structure and polymorphic map of the human phenylalanine hydroxylase gene. *Biochem* 1986. 25:no. 4, pp 743-49.
9. Lee DH, Koo SK, Lee KS, et al. The molecular basis of phenylketonuria in Koreans. *J Hum Genet* 2004;49:no.11, pp 617-21.
10. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. *Metab Mol Bases Inherit Dis* 8th ed New York McGraw-Hill; 2001:1667-724.
11. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet* 2010;376:1417-27.
12. Guttler F. Hyperphenylalaninemia diagnosis and classification of the various types of phenylalanine hydroxylase deficiency in childhood. *Acta Pediat Scand* 1980;280: 1-80.
13. Thöny B, Blau N. Mutations in the BH4-metabolizing genes GTP cyclohydroalase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-dehydratase, and dihydropteridine reductase genes. *Hum Mutat* 2006;27:870-78.
14. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Vogelstein B. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. *Metab Mol bases Inherit Dis* 8th Ed New York McGraw-Hill 2001:1725-76.
15. Konecki DS, Wang Y, Trefz FK, Lichter-Konecki U, Woo SL. Structural characterization of the 5' regions of the human phenylalanine hydroxylase gene. *Biochem* 1992;31:8363-8.
16. Lidsky AS, Law ML, Morse HG, Kao FT, Rabin M, Ruddle FH, et al. Regional mapping of the phenylalanine hydroxylase gene and the phenylketonuria locus in the human genome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:6221-5.

17. Surtees R, Blau N. Neurochemistry of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000; 159:109–13.
18. Pearsen KD, Gean-Marton AD, Levy HD, Davis KR. Phenylketonuria: MR imaging of the brain with clinical correlation. *Radiology* 1990;177:437–40.
19. 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.
20. Hoeksma M, Reijngoud DJ, Pruim J, de Valk HW, Paans AM vanSpronsen FJ. Phenylketonuria: high plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Mol Genet Metab* 2009;96:177–82.
21. de Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ van Spronsen FJ. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Mol Genet Metab*. 2010;99(Suppl 1):86–9.
22. Schulpis KH, Tsakiris S, Traeger-Synodinos J, Papassotiriou I. Low total antioxidant status is implicated with high 8-hydroxy-2-deoxyguanosine serum concentrations in phenylketonuria. *Clin Biochem*. 2005;38:239–42.
23. Sitta A, Manfredini V, Biasi L, Treméa R, Schwartz IV Wajner M, et al. Evidence that DNA damage is associated to phenylalanine blood levels in leukocytes from phenylketonuric patients. *Mutat Res*. 2005;679:13–6.
24. Sirtori LR, Dutra-Filho CS, Fitarelli D, Sitta A, Haeser A, Barschak AG, et al. Oxidative stress in patients with phenylketonuria. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1740:68–73.
25. Sitta A, Barschak AG, Deon M, de Mari JF, Barden AT, Vanzin CS, et al. L-carnitine blood levels and oxidative stress in treated phenylketonuric patients. *Cell Mol Neurobiol*. 2009;29:211–8.
26. Sanayama Y, Nagasaka H, Takayanagi M, Ohura T, Sakamoto O, Ito T, et al. Experimental evidence that phenylalanine is strongly associated to oxidative stress in adolescents and adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2011;103:220–5.
27. Sitta A, Vanzin CS, Biancini GB, Manfredini V, de Oliveira AB, Wayhs CA, et al. Evidence that L-carnitine and selenium supplementation reduces oxidative stress in phenylketonuric patients. *Cell Mol Neurobiol*. 2011;31:429–36.
28. Horster F, Schwab MA, Sauer SW, et al. Phenylalanine reduces synaptic density in mixed cortical cultures from mice. *Pediatr Res* 2006;59:544–48.
29. Martynyuk AE, Glushakov AV, Sumners C, Laipis PJ, Dennis DM, Seubert CN. Impaired glutamatergic synaptic transmission in the PKU brain. *Mol Genet Metab* 2005;86:34–42.
30. Shefer S, Tint GS, Jean-Guillaume D, et al. Is there a relationship between 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase activity and forebrain pathology in the PKU mouse? *J Neurosci Res* 2000;61:549–63.
31. Ghozlan A, Varoquaux O, Abadie V. Is monoamine oxydase-B a modifying gene and phenylethylamine a harmful compound in phenylketonuria? *Mol Genet Metab* 2004;83:337–40.
32. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 2007;17:91–101.

33. VanZutphen KH, Packman W, Sporri L, Needham MC, Morgan C, Weisiger K, et al. Executive functioning in children and adolescents with phenylketonuria. *Clin Genet.* 2007;13-8
34. Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, et al. Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:115–25.
35. Diamond A, Prevor MB, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monogr Soc Res Child Dev* 1997;62:1–208.
36. Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:414–21.
37. 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.
38. 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.
39. Pietz J, Fatkenheuer B, Burgard P, Armbruster M, Esser G, Schmidt H. Psychiatric disorders in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Pediatr* 1997;99:345–50.
40. Baieli S, Pavone L, Meli C, Fiumara A, Coleman M. Autism and phenylketonuria. *J Autism Dev Disord* 2003;33:201–04.
41. Waisbren SE, Levy HL. Agoraphobia in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:755–64.
42. Waisbren SE, Zaff J. Personality disorder in young women with treated phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1994;17:584–92.
43. Weglage J, Funders B, Wilken B, et al. Psychological and social findings in adolescents with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1992;151:522–25.
44. Channon S, Goodman G, Zlotowitz S, Mockler C, Lee PJ. Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. *Arch Dis Child* 2007;92:213–18.
45. Mazur A, Jarochowicz S, Sykut-Cegielska J, Gradowska W, Kwolek A, Oltarzewski M. Evaluation of somatic development in adult patients with previously undiagnosed and/or untreated phenylketonuria. *Med Princ Pr* 2010;19:46–50.
46. Gassio R, Campistol J, Vilaseca MA, Lambruschini N, Cambra FJ, Fusté E. Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet? *Acta Paediatr* 2003;92:1474–78.
47. Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: an international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 1980;303:1202–08.
48. Widaman KF, Azen C. Relation of prenatal phenylalanine exposure to infant and childhood cognitive outcomes: results from the international maternal PKU collaborative study. *Pediatr* 2003;112:1537–43.

49. Rouse B, Azen C, Koch R, Matalon R, Hanley W, de la Cruz F, et al. Maternal Phenylketonuria collaborative study (MPKUUS) offspring: facial anomalies, malformations and early neurological sequelae. *Am J Hum Genet.* 1997;69(1):89–95.
50. Yang L, Mao H, Yang R. Delays in referral, and parents refusing treatment for children with PKU. *J Med Screen.* 2011;18:214.
51. Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH. *Inborn Metabolic Diseases.* Berlin: Springer. 2012;251–64.
52. Chace DH, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 1993;39:66–71.
53. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):162.
54. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab.* 2011;104 Suppl:S2–9.
55. Danecka MK, Woidy M, Zschocke J, Feillet F, Muntau AC, Gersting SW. Mapping the functional landscape of frequent phenylalanine hydroxylase (PAH) genotypes promotes personalised medicine in phenylketonuria. *J Med Genet.* 2015;52(3):175–85.
56. Scriver CR editor. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* New York McGraw Hill. 2001;1725–76.
57. Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, François B, Michiels L, et al. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: Classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet.* 1998;63:71–9.
58. Zschocke J. Phenylketonuria mutations in Europe. *Hum Mutat.* 2003;21:345–56.
59. Park J, Jang W, Chae H, Kim Y, Chi HY, Kim M, et al. Comparison of targeted next-generation and sanger sequencing for the BRCA1 and BRCA2 mutation screening. *Ann Lab Med.* 2016;36:197–201.
60. Matthijs G, Souche E, Alders M, Corveleyn A, Eck S, Feenstra I, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:2–5.
61. Sikkema-Raddatz B, Johansson LF, de Boer EN, Almomani R, Boven LG, van den Berg MP, et al. Targeted next-generation sequencing can replace Sanger sequencing in clinical diagnostics. *Hum Mutat.* 2013;34:1035–42.
62. de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW, Kleefstra T, Yntema HG, Kroes T, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med.* 2012;367:1921–9.
63. De Leener K, Hellems J, Steyaert W, Lefever S, Vereecke I, Debals E, et al. Flexible, scalable, and efficient targeted resequencing on a benchtop sequencer for variant detection in clinical practice. *Hum Mutat.* 2015;36:379–87.

64. Anjema K, Hofstede FC, Bosch AM, Rubio-Gozalbo ME, de Vries MC, Boelen CCA, et al. The neonatal tetrahydrobiopterin loading test in phenylketonuria: what is the predictive value? *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:10.
65. Longo N. Disorders of biopterin metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(3):333–42.
66. Anderson PJ, Leuzzi V. White matter pathology in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2010;99 Suppl 1:3–9.
67. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, et al. Phenylketonuria scientific review conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab.* 2014;112(2):87–122.
68. Peng H, Peck D, White DA, Christ SE. Tract-based evaluation of white matter damage in individuals with early-treated phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(2):237–43.
69. Antenor-Dorsey JA, Hershey T, Rutlin J, Shimony JS, McKinstry RC, Grange DK, et al. White matter integrity and executive abilities in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2013;109(2):125–31.
70. Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, Jenkins JP, Alani SM, Tyler K, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *Lancet.* 1994;344(8915):87–90.
71. Hood A, Antenor-Dorsey JA, Rutlin J, Hershey T, Shimony JS, McKinstry RC, et al. Prolonged exposure to high and variable phenylalanine levels over the lifetime predicts brain white matter integrity in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2015;114(1):19–24.
72. Leuzzi V, Tosetti M, Montanaro D, Carducci C, Artiola C, Carducci C, et al. The pathogenesis of the white matter abnormalities in phenylketonuria. A multimodal 3.0 tesla MRI and magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):209–16.
73. Pietz J, Kreis R, Schmidt H, Meyding-Lamade UK, Rupp A, Boesch C. Phenylketonuria: findings at MR imaging and localized in vivo H-1 MR spectroscopy of the brain in patients with early treatment. *Radiology.* 1996;201(2):413–20.
74. Thompson AJ, Tillotson S, Smith I, Kendall B, Moore SG, Brenton DP. Brain MRI changes in phenylketonuria. Associations with dietary status. *Brain.* 1993;116(Pt 4):811–21.
75. White DA, Connor LT, Nardos B, Shimony JS, Archer R, Snyder AZ, et al. Age-related decline in the microstructural integrity of white matter in children with early- and continuously-treated PKU: a DTI study of the corpus callosum. *Mol Genet Metab.* 2010;99(Suppl 1):41–6.
76. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child.* 1990;65(5):472–8.
77. Berlin CM, Levy HL, Hanley WB. Delayed increase in blood phenylalanine concentration in phenylketonuric children initially classified as mild hyperphenylalaninemia. *Screening* 1995;vol 4:35–9.
78. Schulze A, Mayatepek E, Hoffmann GF. Evaluation of 6-year application of the enzymatic colorimetric phenylalanine assay in the setting of neonatal screening for phenylketonuria. *Clin Chim Acta.* 2002;317(1–2):27–37.

79. Campistol J, Gassio R, Artuch R, Vilaseca MA, PKU Follow-up Unit. Neurocognitive function in mild hyperphenylalaninemia. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(5):405–8.
80. van Spronsen FJ. Mild hyperphenylalaninemia: to treat or not to treat. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(3):651–6.
81. Costello PM, Beasley MG, Tillotson SL, Smith I. Intelligence in mild atypical phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1994;153(4):260–3.
82. Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, Koch HG, Zschocke J, Hoffmann G, et al. Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res.* 2001;49(4):532–6.
83. Fannesbeck CJ, McPheeters ML, Krishnaswami S, Lindegren ML, Reimschisel T. Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(5):757–66.
84. Azen CG, Koch R, Friedman EG, Berlow S, Coldwell J, Krause W, et al. Intellectual development in 12-year-old children treated for phenylketonuria. *Am J Dis Child.* 1991;145(1):35–9.
85. Cabalska B, Duczynska N, Borzymowska J, Zorska K, Koslacz-Folga A, Bozkowa K. Termination of dietary treatment in phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1977;126(4):253–62.
86. Bosch AM, Tybout W, van Spronsen FJ, de Valk HW, Wijburg FA, Grootenhuis MA. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(1):29–34.
87. Regnault A, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, et al. Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria - quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1):59.
88. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, et al. Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1):80.
89. Dawson C, Murphy E, Maritz C, Chan H, Ellerton C, Carpenter RH, et al. Dietary treatment of phenylketonuria: the effect of phenylalanine on reaction time. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(2):449–54.
90. Channon S, Goodman G, Zlotowitz S, Mockler C, Lee PJ. Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. *Arch Dis Child.* 2007;92(3):213–8.
91. Daelman L, Sedel F, Tourbah A. Progressive neuropsychiatric manifestations of phenylketonuria in adulthood. *Rev Neurol.* 2014;170(4):280–7.
92. Anwar MS, Waddell B, O'Riordan J. Neurological improvement following reinstatement of a low phenylalanine diet after 20 years in established phenylketonuria. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
93. Rubin S, Piffer AL, Rougier MB, Delyfer MN, Korobelnik JF, Redonnet-Vernhet I, et al. Sight-threatening phenylketonuric encephalopathy in a young adult, reversed by diet. *JIMD Rep.* 2013;10:83–5.

94. Schmidt E, Burgard P, Rupp A. Effects of concurrent phenylalanine levels on sustained attention and calculation speed in patients treated early for phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1996;155(Suppl):S82-6.
95. Bik-Multanowski M, Didycz B, Mozrzyk R, Nowacka M, Kaluzny L, Cichy W, et al. Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet. *J Inher Metab Dis.* 2008;31 Suppl 2:S415-8.
96. Gassio R, Campistol J, Vilaseca MA, Lambruschini N, Cambra FJ, Fusté E. Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet? *Acta Paediatr.* 2003;92(12):1474-8.
97. Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Mol Genet Metab.* 2010;101(2-3):99-109.
98. Perez-Duenas B, Valls-Sole J, Fernandez-Alvarez E, Conill J, Vilaseca MA, Artuch R, et al. Characterization of tremor in phenylketonuric patients. *J Neurol.* 2005;252(11):1328-34.
99. Trefz F, Maillot F, Motzfeldt K, Schwarz M. Adult phenylketonuria outcome and management. *Mol Genet Metab.* 2011;104 Suppl:S26-30.
100. Rohde C, von Teeffelen-Heithoff A, Thiele AG, Arelin M, Mutze U, Kiener C, et al. PKU patients on a relaxed diet may be at risk for micronutrient deficiencies. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(1):119-24.
101. MacDonald A, Ahring K, Almeida MF, Belanger-Quintana A, Blau N, Burlina A, et al. The challenges of managing coexistent disorders with phenylketonuria: 30 cases. *Mol Genet Metab.* 2015;
102. Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH, Hollak CE, Bosch AM, Singh RH. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:17.
103. Donati A, Vincenzi C, Tosti A. Acute hair loss in phenylketonuria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(5):613-5.
104. Pode-Shakked B, Shemer-Meiri L, Harmelin A, Stettner N, Brenner O, Abraham S, et al. Man made disease: clinical manifestations of low phenylalanine levels in an inadequately treated phenylketonuria patient and mouse study. *Mol Genet Metab.* 2013;110 Suppl:S66-70.
105. van Spronsen FJ, van Rijn M, van Dijk T, Smit GP, Reijngoud DJ, Berger R, et al. Plasma phenylalanine and tyrosine responses to different nutritional conditions (fasting/postprandial) in patients with phenylketonuria: effect of sample timing. *Pediatrics.* 1993;92(4):570-3.
106. Jahja R, Huijbregts SCJ, De Sonnevile LMJ, Van Der Meere JJ, Van Spronsen FJ. Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for phenylketonuria. *J Pediatr.* 2014;164(4):895-899.e2.
107. 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.
108. van Spronsen FJ, Ahring KK, Gizewska M. PKU-what is daily practice in various centres in Europe? Data from a questionnaire by the scientific advisory committee of the European society of phenylketonuria and allied disorders. *J Inher Metab Dis.* 2009;32:58-64.

109. 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(5):627–37.
110. Evans S, Daly A, MacDonald J, Preece MA, Santra S, Vijay S, et al. The micronutrient status of patients with phenylketonuria on dietary treatment: an ongoing challenge. *Ann Nutr Metab.* 2014;65(1):42–8.
111. Lammardo AM, Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Belanger-Quintana A, et al. Main issues in micronutrient supplementation in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2013;110 Suppl:S1-5.
112. Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Belanger-Quintana A, MacDonald A, et al. Micronutrient status in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2013;110 Suppl:S6-17.
113. Hanley WB, Feigenbaum A, Clarke JT, Schoonheydt WE, Austin VJ. Vitamin B12 deficiency in adolescents and young adults with phenylketonuria. *Lancet.* 1993;342(8877):997.
114. Lee P, Smith I, Piesowicz A, Brenton D. Spastic paraparesis after anaesthesia. *Lancet.* 1999;353(9152):554.
115. Miranda da Cruz BD, Seidler H, Widhalm K. Iron status and iron supplementation in children with classical phenylketonuria. *J Am Coll Nutr.* 1993;12(5):531–6.
116. Vugteveen I, Hoeksma M, Monsen AL, Fokkema MR, Reijngoud DJ, van Rijn M, et al. Serum vitamin B12 concentrations within reference values do not exclude functional vitamin B12 deficiency in PKU patients of various ages. *Mol Genet Metab.* 2011;102(1):13–7.
117. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecskemethy HH, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric official positions. *J Clin Densitom.* 2014;17(2):225–42.
118. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):23–57.
119. Greeves LG, Carson DJ, Magee A, Patterson CC. Fractures and phenylketonuria. *Acta Paediatr.* 1997;86(3):242–4.
120. Hansen KE, Ney D. A systematic review of bone mineral density and fractures in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(6):875–80.
121. Soyuçen E, Gürhopur YE. Akdeniz Bölgesi Fenilketonürlü Çocuklarda Uzun Süreli Diyet Farklılıklarının Kemik Yoğunluğuna Etkisi ve Biyokimyasal Markırlarla İlişkisi. *Uzm Tezi.* 2018;519545:59.
122. Miras A, Boveda MD, Leis MR, Mera A, Aldamiz-Echevarria L, Fernandez-Lorenzo JR, et al. Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients. *Mol Genet Metab.* 2013;108(3):149–54.
123. Nagasaka H, Tsukahara H, Takatani T, Sanayama Y, Takayanagi M, Ohura T, et al. Cross-sectional study of bone metabolism with nutrition in adult classical phenylketonuric patients diagnosed by neonatal screening. *J Bone Min Metab.* 2011;29(6):737–43.

124. Adamczyk P, Morawiec-Knysak A, Pludowski P, Banaszak B, Karpe J, Pluskiewicz W. Bone metabolism and the muscle-bone relationship in children, adolescents and young adults with phenylketonuria. *J Bone Min Metab.* 2011;29(2):236–44.
125. Mendes AB, Martins FF, Cruz WM, da Silva LE, Abadesso CB, Boaventura GT. Bone development in children and adolescents with PKU. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(3):425–30.
126. Gassio R, Fuste E, Lopez-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol.* 2005;33(4):267–71.
127. Anjema K, van Rijn M, Verkerk PH, Burgerhof JG, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. PKU: high plasma phenylalanine concentrations are associated with increased prevalence of mood swings. *Mol Genet Metab.* 2011;104(3):231–4.
128. Simon E, Schwarz M, Roos J, Dragano N, Geraedts M, Siegrist J, et al. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Heal Qual Life Outcomes.* 2008;6:25.
129. Landolt MA, Nuoffer JM, Steinmann B, Superti-Furga A. Quality of life and psychologic adjustment in children and adolescents with early treated phenylketonuria can be normal. *J Pediatr.* 2002;140(5):516–21.
130. Thimm E, Schmidt LE, Heldt K, Spiekerkoetter U. Health-related quality of life in children and adolescents with phenylketonuria: unimpaired HRQoL in patients but feared school failure in parents. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(5):767–72.
131. Demirdas S, Maurice-Stam H, Boelen CC, Hofstede FC, Janssen MC, Langendonk JG, et al. Evaluation of quality of life in PKU before and after introducing tetrahydrobiopterin (BH4); a prospective multi-center cohort study. *Mol Genet Metab.* 2013;110 Suppl:S49-56.
132. Cotugno G, Nicolo R, Cappelletti S, Goffredo BM, Dionisi Vici C, Di Ciommo V. Adherence to diet and quality of life in patients with phenylketonuria. *Acta Paediatr.* 2011;100(8):1144–9.
133. Engelen V, Detmar S, Koopman H, Maurice-Stam H, Caron H, Hoogerbrugge P, et al. Reporting health-related quality of life scores to physicians during routine follow-up visits of pediatric oncology patients: is it effective? *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58(5):766–74.
134. Takeuchi EE, Keding A, Awad N, Hofmann U, Campbell LJ, Selby PJ, et al. Impact of patient-reported outcomes in oncology: a longitudinal analysis of patient-physician communication. *J Clin Oncol.* 2011;29(21):2910–7.
135. Woolf LI. Excretion of conjugated phenylacetic acid in phenylketonuria. *Biochem J.* 1951;49:9–10.
136. Walter JH, White FJ, Hall SK, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet.* 2002;360:55–57.
137. 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.

138. Olsson GM, Montgomery SM, Alm J. Family conditions and dietary control in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:708–15.
139. 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;162:440–2.
140. Donlon J, Sarkissian C, Levy H, Scriver CR. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine Hydroxylase deficiency. In: BA VD, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Scriver CR, Sly WS, Bunz F, Gibson KM, Mitchell G, editors. *The online metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York. 2008;1–14.
141. Macleod EL, Ney DM. Nutritional Management of Phenylketonuria. *Ann Nestle.* 2010;68(2):58–69.
142. MacLeod EL, Gleason ST, van Calcar SC, Ney DM. Reassessment of phenylalanine tolerance in adults with phenylketonuria is needed as body mass changes. *Mol Genet Metab.* 2009;98(4):331–7.
143. Rohde C, Mutze U, Weigel JF, Ceglarek U, Thiery J, Kiess W, et al. Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: no major impact on metabolic control. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(5):633–8.
144. Acosta PB, Wenz E, Williamson M. Nutrient intake of treated infants with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 1977;30(2):198–208.
145. Burlina A, Blau N. Effect of BH(4) supplementation on phenylalanine tolerance. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(1):40–5.
146. Keil S, Anjema K, van Spronsen FJ, Lambruschini N, Burlina A, Belanger-Quintana A, et al. Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on sapropterin: a retrospective study. *Pediatrics.* 2013;131(6):e1881–8.
147. Hennermann JB, Roloff S, Gellermann J, Vollmer I, Windt E, Vetter B, et al. Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(5):747–56.
148. MacDonald A. Diet and compliance in phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000;159(Suppl):S136–41.
149. Acosta PB, Yannicelli S. Protein intake affects phenylalanine requirements and growth of infants with phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;407:66–7.
150. Kindt E, Motzfeldt K, Halvorsen S, Lie SO. Protein requirements in infants and children: a longitudinal study of children treated for phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 1983;37(5):778–85.
151. Acosta PB, Yannicelli S, Marriage B, Mantia C, Gaffield B, Porterfield M, et al. Nutrient intake and growth of infants with phenylketonuria undergoing therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;27(3):287–91.
152. Hoeksma M, Van Rijn M, Verkerk PH, Bosch AM, Mulder MF, de Klerk JB, et al. The intake of total protein, natural protein and protein substitute and growth of height and head circumference in Dutch infants with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(6):845–54.
153. Ahring K, Belanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen Ozel H, Lammardo AM, MacDonald A, et al. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clin Nutr.* 2009;28(3):231–6.

154. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, Mofidi S, Steiner R, DeVincentis E, et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J Am Diet Assoc.* 2003;103(9):1167–73.
155. Aguiar A, Ahring K, Almeida MF, Assoun M, Belanger Quintana A, Bigot S, et al. Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: no uniformity of approach. *Mol Genet Metab.* 2015;115(1):17–22.
156. Acosta PB. Recommendations for protein and energy intakes by patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1996;155(Suppl:S121–4.
157. Blaskovics ME, Schaeffler GE, Hack S. Phenylalaninaemia. Differential diagnosis. *Arch Dis Child.* 1974;49:835–43.
158. Lichter-Konecki U. Neurotransmission and neurotoxicity (phenylketonuria and dopamine). Lee B, Scaglia F, Ed *Inborn Errors Metab From Neonatal Screen to Metab Pathways* New York Oxford Univ Press. 2014;241–70.
159. Bélanger-Quintana A, Burlina A, Harding CO, Muntau AC. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2011;104 Suppl:S19-25.
160. van Spronsen FJ, Enns GM. Future treatment strategies in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2010;99 Suppl 1:S90-5.
161. Vogel KR, Arning E, Wasek BL, Bottiglieri T, Gibbs KM. Non-physiological amino acid (NPAA) therapy targeting brain phenylalanine reduction: Pilot studies in PAHENU2 mice. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:513–23.
162. Yano S, Moseley K, Azen C. Large neutral amino acid supplementation increases melatonin synthesis in phenylketonuria: A new biomarker. *J Pediatr.* 2013;162:999–1003.
163. van Spronsen FJ, de Groot MJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ, van Rijn M. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: From theory to practice. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33:671–6.
164. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, et al. Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:153–8.
165. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Grechanina E, Novikov P. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis.* 2006;29:732–8.
166. Sanjurjo P, Aldamiz L, Georgi G, Jelinek J, Ruiz JI, Boehm G. Dietary threonine reduces plasma phenylalanine levels in patients with hyperphenylalaninemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36:23–6.
167. Harding CO, Gibson KM. Therapeutic liver repopulation for phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33:681–7.
168. Sarkissian CN, Shao Z, Blain F, Peevers R, Su H, Heft R, et al. A different approach to treatment of phenylketonuria: Phenylalanine degradation with recombinant phenylalanine ammonia lyase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:2339–44.
169. Mac Donald MJ, d’Cunha GB. A modern view of phenylalanine ammonia lyase. *Biochem Cell Biol.* 2007;85:273–82.
170. Sarkissian CN, Gamez A, Wang L, et al. Preclinical evaluation of multiple species of PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;52:20894–99.

171. Eavri R, Lorberboum-Galski H. A novel approach for enzyme replacement therapy. The use of phenylalanine hydroxylase-based fusion proteins for the treatment of phenylketonuria. *J Biol Chem*. 2007;282:23402–9.
172. Gámez A, Wang L, Straub M, Patch MG, Stevens RC. Toward PKU enzyme replacement therapy: PEGylation with activity retention for three forms of recombinant phenylalanine hydroxylase. *Mol Ther*. 2004;9:124–9.
173. Sarkissian CN, Gámez A. Phenylalanine ammonia lyase, enzyme substitution therapy for phenylketonuria, where are we now? *Mol Genet Metab*. 2005;86 Suppl 1:S22-6.
174. Longo N, Harding CO, Burton BK, Grange DK, Vockley J, Wasserstein M, et al. Phase 1 trial of subcutaneous rAvPAL-PEG in subjects with phenylketonuria. *Lancet*. 2014;384:37.
175. Blau N, Longo N. Alternative therapies to address the unmet medical needs of patients with phenylketonuria. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:791–800.
176. Harding CO. Progress toward cell-directed therapy for phenylketonuria. *Clin Genet*. 2008;74:97–104.
177. Enns GM, Millann MT. Cell-based therapies for metabolic liver disease. *Mol Genet Metab*. 2008;95:3–10.
178. 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.
179. Ney DM, Gleason ST, van Calcar SC, et al. Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32:32–9.
180. Lim K, van Calcar SC, Nelson KL, Ney DM, Gleason ST. Acceptable low-phenylalanine foods and beverages can be made with glycomacropeptide from cheese whey for individuals with PKU. *Mol Genet Metab*. 2007;92:176–8.
181. 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.
182. Rebuffat A, Harding CO, Ding Z, Thöny 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.
183. Jung SC, Park JW, Oh HJ, et al. Protective effect of recombinant adeno-associated virus 2/8-mediated gene therapy from the maternal hyperphenylalaninemia in offspring of a mouse model of phenylketonuria. *J Korean Med Sci*. 2008;23:877–83.
184. Ding Z, Harding CO, Rebuffat A, Elzaouk L, Wolff JA, Thöny B. Correction of murine PKU following AAV-mediated intramuscular expression of a complete phenylalanine hydroxylating system. *Mol Ther*. 2008;16:673–81.
185. Humphries P, Pretorius E, Naude H. Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(4):451–62.

186. Trefz F, de Sonneville L, Matthis P, Benninger C, Lanz-Englert B, Bickel H. Neuropsychological and biochemical investigations in heterozygotes for phenylketonuria during ingestion of high dose aspartame (a sweetener containing phenylalanine). *Hum Genet.* 1994;93(4):369–74.
187. Caballero B, Mahon BE, Rohr FJ, Levy HL, Wurtman RJ. Plasma amino acid levels after single-dose aspartame consumption in phenylketonuria, mild hyperphenylalaninemia, and heterozygous state for phenylketonuria. *J Pediatr.* 1986;109(4):668–71.
188. Mackey SA, Berlin CM Jr. Effect of dietary aspartame on plasma concentrations of phenylalanine and tyrosine in normal and homozygous phenylketonuric patients. *Clin Pediatr.* 1992;31(7):394–9.
189. Gardiner K, Barbul A. Intestinal amino acid absorption during sepsis. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 1993;17(3):277–83.
190. Smith JSSW. Nutritional aspects of trauma, post surgical care. In: F. B, editor. *Nutritional aspects of clinical management of chronic disorders and diseases.* Florida: CRC press. 2003;227–63.
191. Keusch GT, Farthing MJ. Nutrition and infection. *Annu Rev Nutr.* 1986;6:131–54.
192. Dubois E. The basal metabolism in fever. *J Am Med Assoc.* 1921;77:352–5.
193. Trefz FK, Scheible D, Frauendienst-Egger G. Long-term follow-up of patients with phenylketonuria receiving tetrahydrobiopterin treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 3):S163–9.
194. Jurecki E, Cunningham A, Birardi V, Gagol G, Acquadro C. Development of the US English version of the phenylketonuria - quality of life (PKU-QOL) questionnaire. *Health Qual Life Outcomes.* 2017;15(1):1–6.