

ALIHAN YEŞİL

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2020



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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ERİŞKİN FENİLKETONÜRİ VAKALARINDA TEDAVİYE UYUM
VE PSİKOSOSYAL DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

ALİHAN YEŞİL

**DANIŞMAN
PROF. DR. GÜLDEN FATMA GÖKÇAY**

**PEDİATRİK TEMEL BİLİMLER ANABİLİM DALI
ÇOCUK METABOLİZMASI YÜKSEK LİSANSI PROGRAMI**

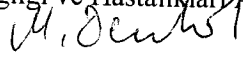
İSTANBUL-2020

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizması Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans öğrencisi **Alihan YEŞİL** tarafından **Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY**'nın danışmanlığında hazırlanan “**Erişkin Fenilketonüri Vakalarında Tedaviye Uyum ve Psikososyal Durumun Değerlendirilmesi**” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından **24/01/2020** tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

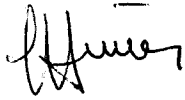
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL
İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D



Jüri-Danışman

Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY
İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D



Jüri

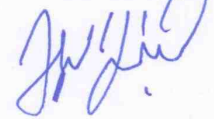
Doç. Dr. Ayşe Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK
İ.Ü Cerrahpaşa – Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D



BEYAN**BEYAN**

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

Dr. Alihan Yeşil



İTHAF

Şimdilik fenilketonürlü yaşam sürenlere ithaf olunur ...

TEŞEKKÜR

Aileme, Hocalarım Prof. Dr. Mübeccel Demirkol ve Prof. Dr. Gülden Fatma Gökçay'a
teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN	iii
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	45
KAYNAKLAR	47
FORMLAR	54
ETİK KURUL KARARI	56
İNTİHAL ORANI	59
ÖZGEÇMİŞ	60

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Fenilketonürinin tarihçesi

Tablo 2.2: Hiperfenilalanineminin sınıflandırılması

Tablo 2.3: Tedavi olmamış fenilketonürilerde klinik bulgular

Tablo 2.4: Tetrahidrobiopterin eksikliği ayırıcı tanısı

Tablo 2.5: Önerilen Günlük Besin Miktarları (RDA) tablosu

Tablo 2.6: 30 mg fenilalanin içeren bazı sebze ve meyvelerin değişim tablosu

Tablo 2.7: Dünyada fenilketonüri tedavisinde kabul edilen kan fenilalanin düzeyleri

Tablo 2.8: Dünyada fenilketonüri izlem sıklığı

Tablo 2.9: İstanbul Tıp Fakültesi'nde fenilketonüri izlem kriterleri

Tablo 4.1: Araştırmamıza katılan gönüllü bireylerin yaş grubunun değerlendirilmesi

Tablo 4.2: 18 yaş üstü erişkin fenilketonüri vakalarının demografik ve diğer özellikleri

Tablo 4.3: Erişkin fenilketonüri vakalarında görülen ek hastalıklar ve sıklıkları

Tablo 4.4: Erişkin fenilketonüri vakalarının geçirdiği hastalıklar ve sıklıkları

Tablo 4.5: Erişkin fenilketonüri vakalarının mesleki dağılımı

Tablo 4.6: Erişkin fenilketonüri vakalarının yaptığı egzersiz türleri

Tablo 4.7: Araştırma grubuna uygulanan anket soruları ve cevapları

Tablo 4.8: Araştırma grubunun tanıları ile uygulanan anket sorularının karşılaştırılması

Tablo 4.9: Araştırma grubunun tanı yaşları ile uygulanan anket sorularının karşılaştırılması

Tablo 4.10: Araştırma grubunun fenilketonüri beslenme tedavisine uyumları ile uygulanan anket sorularının karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Fenilalaninin metabolitleri ve tirozinin son ürünleri

Şekil 2.2: Fenilalanin hidroksilaz eksikliği sonucu santral sinir sisteminde oluşan değişimler



KISALTMALAR LİSTESİ

PKU	: Fenilketonüri
Phe	: Fenilalanin
Tyr	: Tirozin
PAH	: Fenilalanin Hidroksilaz
GTP	: Guanozin Trifosfat
GTPCH	: Guanozin Trifosfat Siklohidrolaz
PCD	: Pterin Karbinolamin Dehidrataz
PTPS	: Pirüvoil Tetrahidrobiopterin Sentaz
DHPR	: Dihidropteridin Redüktaz
SR	: Sepiapterin Redüktaz
HPA	: Hiperfenilalaninemi
OMIM	: Online Mendelian Inheritance in Man
BH₄	: Tetrahidrobiopterin
IQ	: Intelligence Quotient
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
kDa	: Kilodalton
RDA	: Recommended Dietary Allowances (Önerilen Günlük Besin Miktarları)
USDA	: United States Department of Agriculture (Amerikan Tarım Bakanlığı)
SS	: Standart Sapma
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences

ÖZET

Yeşil A. Erişkin fenilketonürlü vakalarında tedaviye uyum ve psikososyal durumun değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2020.

Anahtar Kelimeler:Fenilketonüri, Erişkin, Tedaviye Uyum, Psikososyal Durum

Giriş ve Amaç:Erişkin fenilketonüri vakalarında tedaviye uyumda sorunlar görülebilmekte, bu durum da nörokognitif bozukluklar ve psikososyal sorunlar oluşturmaktadır. Araştırmamızda; erişkin fenilketonüri vakalarında tedaviye uyum ve psikososyal durumun değerlendirilmesinin yapılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Erişkin fenilketonürlü vakalar (n=100)'ın dosyaları retrospektif olarak incelendi ve hastalara anket uygulandı.

Bulgular: Erişkin fenilketonürlüler (n=100); 24,5±5,5 yaşta, %83'ü hafif fenilketonürlü, %51'i 0-3ay arası tanılı, %47'si tedavi uyguluyor, %37'sinin ek tanısı var, %49'unun geçirdiği hastalık var, %37'si üniversite mezunu/okuyor, %92'si bekar, %32'si çalışıyor, %36'sı meslek sahibi, %71'inin geçimini babası sağlıyor, %40'ı egzersiz yapıyordu. Sinirlilik %75'le en fazla, saldırganlık %23'le en az, inatçılık %36'yla en "sık" görülen durumlardı. İnatçılık Hafif fenilketonüri'de, kendi başına birşey yapamama, arkadaşsız ve yalnız olma Klasik fenilketonüri'de anlamlı daha fazla görülmüştür (sırasıyla p=0,012, 0,013, 0,042). Öğrenmede güçlük, konsantrasyon bozukluğu, dikkatsizlik, huzursuzluk, hareketlilik ve yerinde duramama, kendi başına birşey yapamama, arkadaşsız ve yalnız olma üç aydan geç tanı alanlarda anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla p=0,003, 0,006, 0,004, 0,037, 0,019, 0,000, 0,000). Tedaviye uymayanlarda sinirlilik %100,0'le anlamlı fazlaydı (p=0,028).

Sonuçlar: İnatçılık hafif fenilketonüri'de, kendi başına birşey yapamama, arkadaşsız ve yalnız olma klasik fenilketonüri'de, öğrenmede güçlük, konsantrasyon bozukluğu, dikkatsizlik, huzursuzluk, hareketlilik ve yerinde duramama, kendi başına birşey yapamama, arkadaşsız ve yalnız olma üç aydan sonra tanı alanlarda, sinirlilik tedaviye uymayanlarda istatistiksel olarak anlamlı fazladır.

ABSTRACT

Yesil A. Evaluation of Treatment Compliance and Psychosocial Status in Adult Phenylketonuria Patients. Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Pediatric Basic Sciences. Master of Science Degree Thesis. Istanbul, 2020

Keywords: Phenylketonuria, Adult, Treatment Compliance, Psychosocial Status

Background: Treatment non-compliance can be seen in adult phenylketonuria patients and this can lead to neurocognitive impairments and psychosocial problems. In our study, we aimed to evaluate the treatment compliance and psychosocial status in adult phenylketonuria patients.

Materials and Method: Adult phenylketonuria patient records (n=100) have been reviewed retrospectively and a survey has been applied.

Results: Average age of adult phenylketonuria patients was $24,5 \pm 5,5$. 83% of patients had mild phenylketonuria, 51% had a diagnosis in the last 3 months, 47% were undergoing a therapy, 37% had at least one comorbidity, 49% had a history of another disease, 37% were studying/graduated university, 92% were single, 32% were employed, 36% had an occupation, 71% were financially supported by their fathers, 40% were doing excersises. Nervousness was the highest, aggression was the lowest and stubbornness was the most “common” complaint with 75%, 23% and 36%, respectively. Stubbornness was significantly higher in the Mild Phenylketonuria group; whereas inability to achieve something on their own, having no friends and being alone was significantly higher in the Classic Phenylketonuria group ($p=0,012$; $0,013$; $0,042$ respectively). Difficulty in learning, impairment in concentrating, inadvertence, agitation, restlessness, inability to achieve something on their own, having no friends and being alone were significantly higher in the group with a diagnosis later than 3 months after onset of the disease ($p=0,003$; $0,006$; $0,004$; $0,037$; $0,019$; $0,000$; $0,000$ respectively). Nervousness was observed 100% in the Treatment Non-compliant group, which was significantly higher ($p=0,028$).

Conclusion: Stubbornness was significantly higher in the Mild Phenylketonuria group; whereas inability to achieve something on their own, having no friends and being alone was significantly higher in the Classic Phenylketonuria group. Difficulty in learning, impairment in concentrating, inadvertence, agitation, restlessness, inability to achieve something on their own, having no friends and being alone were significantly higher in the group with a diagnosis later than 3 months after onset of the disease; and nervousness was significantly higher in the Treatment Non-compliant group.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fenilketonüri (PKU) (HPA; OMIM 261600) otozomal resesif geçişli doğumsal metabolik bir hastalıktır. PKU'da fenilalanin (Phe)'i tirozin (Tyr)'e dönüştüren, ağırlıklı olarak karaciğerde bulunan fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin eksikliği sonucu Phe, kanda, vücut dokularında ve özellikle merkezi sinir sisteminde birikerek zarar verici etkiye neden olur. Eğer hastalık tedavi edilmezse, yaşamın ilk aylarından itibaren, zihinsel engellilik başta olmak üzere farklı şiddette ilerleyici psikomotor gerilik, gelişim ve davranış problemleri, deri lezyonları ve kemik sorunları görülebilir. Yenidoğan tarama ile erken tanı konularak Phe'den kısıtlı, Tyr'den zengin, tıbbi formüle ve düşük proteinli özel ürünlerle destekli beslenme tedavisi ile bu bulgular önlenir.

PKU tedavisine uyum gösteren vakalar sağlıklı birer birey olarak yaşamlarını sürdürmektedir. Tedavi edilmemiş ya da tedaviye uyumsuz vakalarda zihinsel engellilik başta olmak üzere çok sayıda klinik bulgular oluşmaktadır. Bunlar geri dönüşümsüz olarak fiziksel, nörokognitif ve serebral olmayan bulgular olarak görülebilir.

PKU tedavisinin temelini oluşturan beslenme tedavisinde erişkin yaşlarda vegan tarzına benzer beslenme tercih edilebilir. Klinik kontrol sıklığının azaldığı erişkinlik döneminde beslenme tedavisine uyumda zorluklar olabilmektedir.

Bu araştırmamızda, beslenme tedavisine uyum sorunu yaşayabilen, geçmiş tedavisine uyumuna bağlı olarak klinik bulgular ve ek hastalıklar görülebilen erişkin PKU'ların, tedaviye uyum ve psikososyal durumlarının saptanması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

2.1. Fenilketonüri

Fenilketonüri (PKU) (HPA; OMIM 261600) otozomal resesif geçişli doğumsal metabolik bir hastalıktır (1). Nadir hastalıklar grubundan olan PKU, sık görülen bir amino asit metabolizması bozukluğudur. PKU'da fenilalanin (Phe)'i tirozin (Tyr)'e dönüştüren, ağırlıklı olarak karaciğerde bulunan fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin eksikliği sonucu Phe kanda, vücut dokularında ve özellikle merkezi sinir sisteminde kan-beyin bariyerini aşarak birikerek zarar verici etkiye neden olur (2). PKU'da biriken Phe ve metabolitlerinin (hidroksifenilasetat, fenilasetat, fenilpiruvat, fenilasetilglutamin) ağır toksik hasara neden olması sonucu, yaşamın ilk aylarından itibaren, zihinsel engellilik başta olmak üzere farklı şiddette ilerleyici psikomotor gerilik, gelişim ve davranış problemleri, deri lezyonları ve kemik sorunları görülebilir (3). Yenidoğan tarama ile erken tanı konularak Phe'den kısıtlı, Tyr'den zengin, Phe içermeyen tıbbi formüle ve düşük protein içerikli özel ürünlerle destekli beslenme tedavisi ile bu bulgular önlenabilir. Ancak bugün, tedaviye rağmen, PKU'da büyüme, nörokognitif gelişim, psikososyal durum ve yaşam kalitesi suboptimaldir (4).

2.1.1. Tarihçe

Bir asırlık geçmişe sahip PKU; zihinsel engelliliğin tanımlanan ilk nedeni, beslenme ile önlenabilen ilk hastalık ve yenidoğan tarama ile ilk tanı konan hastalıktır (5-7). Bu durum PKU'yu nadir hastalıklar içinde ilklerin hastalığı yapmaktadır.

Tablo 2.1: Fenilketonürinin tarihçesi

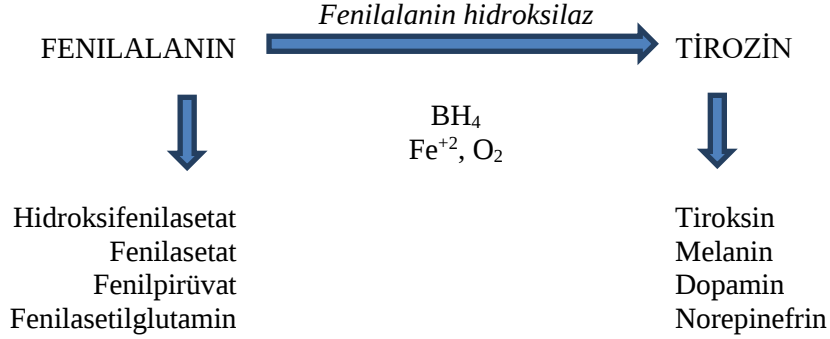
Tarihçe	
1934	: Fenilketonürinin tanımlanması
1935	: 'Fenilketonüri' adını alması
1950'ler	: Taramanın yararlarına inancın artması
1950'ler	: Beslenme tedavisinin uygulanması
1958	: 'Basit bebek bezi testi' uygulaması
1960'lar	: Guthrie testinin uygulanması
1980'ler	: Genetik çalışmaların başlaması
1990'lar	: Tandem MS ile tanı

PKU'nun uzun tarihçesi (Tablo 2.1), 1920'lerin sonlarında, Norveç'li bir ailenin zihinsel engelli iki çocuğunun idrarında tuhaf küf kokusu farkederek Dr. Asbjorn Folling'e başvurması ile başlamıştır. Metabolizma ve diyabet alanında çalışan Dr. Folling (8), 1934 yılında, zihinsel engelliliğin belirlenmiş ilk nedeni olan bu hastalığı tanımlamış ve 'imbecillitas phenylpyruvica' adını koymuştur. 1935 yılında Lionel Penrose (9) hastalığı 'Fenilketonüri' olarak adlandırmıştır. 1953 yılında, Dr. George Jervis (10) PKU'nun temel bozukluğu olan PAH enzim eksikliğini tanımlamıştır ki günümüzde tedavide bu enzim çalışmaları hız kazanmıştır. 1950'lerde Dr. Horst Bickel (11) ve meslektaşı Dr. Louis Woolf (12) PKU tanısı almış hastaya ilk kez Phe'den kısıtlı beslenme tedavisi uygulayarak PKU tedavisinin temelini atmışlardır, bugünlerde bile PKU'da beslenme tedavisi altın standarttır. 1960'ların başlarında erken tanıyı sağlayabilmek amacıyla Dr. Robert Guthrie (7) PKU'da rutin tarama testini geliştirmiştir, daha sonra PKU yenidoğan tarama ile tanısı konan ilk hastalık olmuştur. 1980 ve 1990'larda PAH geni üzerine çalışmalara başlanmıştır (13,14), 2000'lerde ise Ulusal Sağlık Enstitüsü 'National Institute of Health (NIH)' PKU uzlaşısı raporu ile genetik çalışmalar hız kazanmıştır (15). Günümüzde genom, proteom çalışmaları, beslenme tedavisine alternatif ilaç ve enzim çalışmaları önem kazanmıştır.

2.1.2. Epidemiyoloji

PKU prevelansı dünya üzerindeki etnik gruplar ve coğrafik bölgeler arasında büyük farklılık gösterir (1,2). Bu farklılıkların altında yatan nedenlerden bazıları; tarihsel göçler, genetik yapı ve akraba evlilikleridir. Dünyada PKU'nun sık görüldüğü ülkeler 1/6,500 doğumla Türkiye (16) ve 1/4,500 doğumla Kuzey İrlanda (17)'dir. 1/10,000 doğum Avrupa ortalaması (18) iken Finlandiya 1/100,000 doğum (19) ile en az prevelansa sahip Avrupa ülkesidir. A.B.D.'de prevelans 1/15,000 iken Latin Amerika'da 1/25,000-50,000 doğum arasındadır (20). Asya'da prevelans çeşitliliği vardır: Japonya 1/70,000 (21), Çin 1/100,500 (22), Tayland 1/200,000'dir (1).

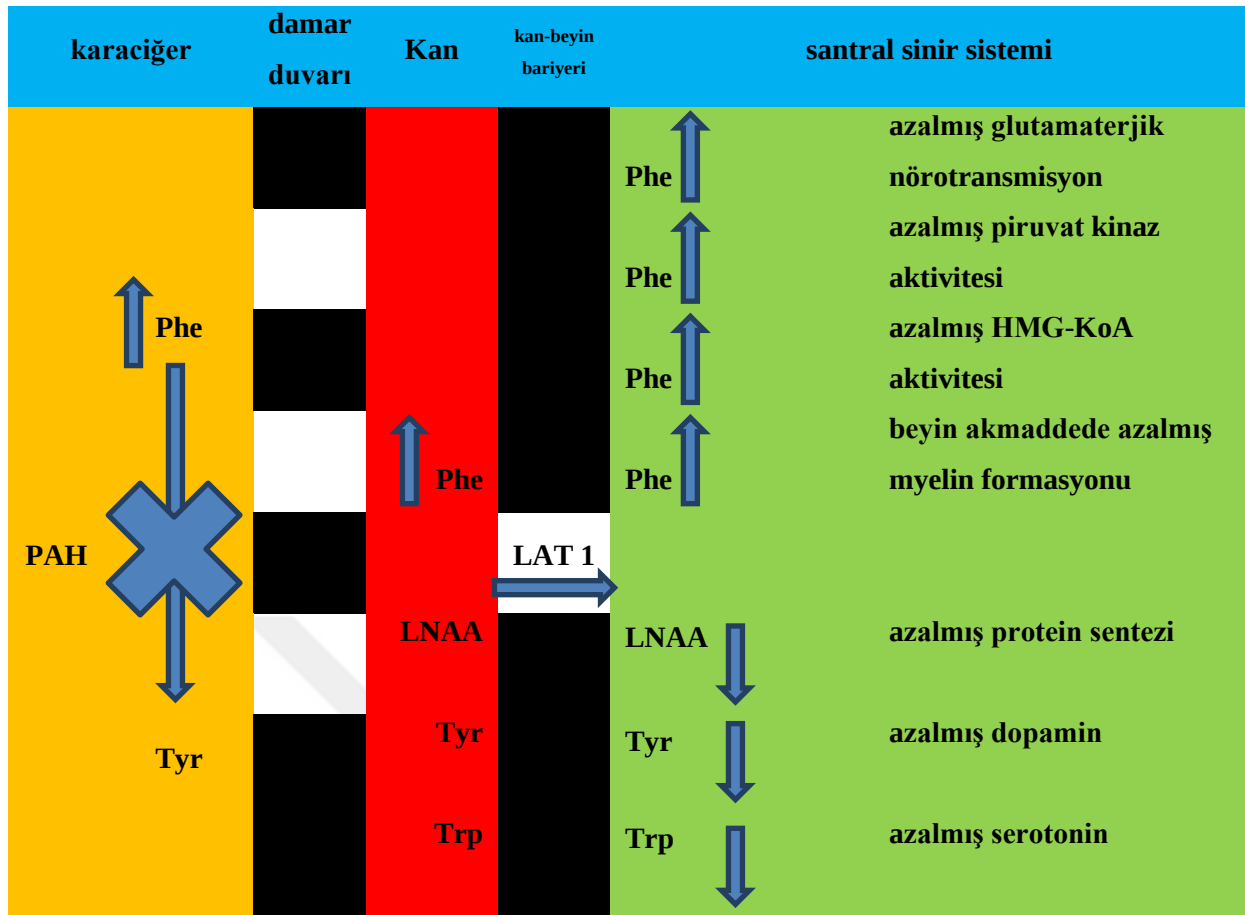
2.1.3. Biyokimyasal bozukluk



Şekil 2.1: Fenilalaninin metabolitleri ve tirozinin son ürünleri

PKU bir PAH enzim eksikliği sonucu oluşan bir amino asit metabolizması bozukluğudur. PAH enzimi, demir ve oksijen varlığında, Phe'yi Tyr'e dönüştürür ve bu enzimin kofaktörü de tetrahidrobiyopterin (BH₄)'tür. Bu hız kısıtlayıcı basamakla PAH enzimi esansiyel bir amino asit olan Phe'i yıkarken, Tyr'nin de sentezlenmesini sağlar. PKU'da karaciğer kaynaklı olan PAH enziminin eksikliği sonucu Phe ve metabolitleri (hidroksifenilasetat, fenilasetat, fenilpiruvat, fenilasetilglutamin) doku ve vücut sıvılarında birikirken, Tyr'nin son ürünleri (tiroksin, melanin, dopamin, norepinefrin) üretilemez (Şekil 2.1) (23).

PKU'da PAH enzim eksikliği sonucunda santral sinir sisteminde oluşan biyokimyasal patolojiler Şekil 2.2'de gösterilmiştir (2). Karaciğerde PAH bozukluğuna bağlı Phe yıkılamaz ve artarak kana, oradan da LAT1 taşıyıcısı ile kan-beyin bariyerini aşır ve santral sinir sistemine girer çok sayıda hasara neden olur. Artan Phe aynı zamanda yarışmalı olarak büyük nötral amino asitleri (LNAA)'n de beyne geçişini azaltır, sonuçta azalmış protein sentezi, azalmış dopamin ve serotonin üretimine neden olur.



PAH: Fenilalanin hidroksilaz Phe: Fenilalanin Tyr: Tirozin LNAAs: Büyük nötral amino asit

Trp: Triptofan LAT1: Büyük nötral amino asit taşıyıcı

Şekil 2.2: Fenilalanin hidroksilaz eksikliği sonucu santral sinir sisteminde oluşan değişimler

2.1.4. Sınıflandırma

Kan Phe düzeyinin $120 \mu\text{M/L}$ (2 mg/dl)'den düşük olması normal olarak değerlendirilir. Kan Phe düzeyi $120\text{-}600(360) \mu\text{M/L}$ ($2\text{-}10(6) \text{ mg/dl}$) arasında ise hafif hiperfenilalaninemi (HHPA), $600\text{-}1200 \mu\text{M/L}$ ($10\text{-}20 \text{ mg/dl}$) arasındaysa hafif PKU (HPKU), $>1200 \mu\text{M/L}$ ($>20 \text{ mg/dl}$) ise klasik PKU (KPKU) olarak adlandırılır. Bazı ülkelerdeki PKU merkezlerinde, $600\text{-}900 \mu\text{M/L}$ ($10\text{-}15 \text{ mg/dl}$) arası değerler orta PKU olarak kabul edilir. Hiperfenilalaninemi sınıflandırması Tablo 2.2'de gösterilmiştir (24).

Tablo 2.2: Hiperfenilalanineminin sınıflandırılması

	mg/dl	µM/L	Fenilalaninhidroksilaz aktivitesi
Hafif HPA	2-10(6)	120-600(360)	>%5
Hafif PKU	10(6)-20	600(360)-1,200	%1-5
Klasik PKU	>20	>1,200	<%1

HPA: Hiperfenilalaninemi PKU: Fenilketonüri

2.1.5. Klinik bulgular

PKU'lar eğer tedavi edilmezse, karakteristik bulgularının oluşması süre alır. PKU birikimle ilerleyen, toksik bir amino asit metabolizması bozukluğudur.

Tedavi olmamış fenilketonürilerde görülebilen klinik bulgular Tablo 2.3'de özetlenmiştir. Klinik bulguları üçe ayırabiliriz; fiziksel bulgular, nörokognitif bulgular, beyin-dışı bulgular (5). Erişkin PKU vakaları genel popülasyona göre daha yüksek nörolojik (nöbetler), nörokognitif (entellektüel yetersizlik), nöropsikiyatrik bozukluklar (depresyon, anksiyete, sinirlilik) gösterirler, bazı bulgular düşük kan Phe düzeyleri ile gerileyebilmektedir (25,26).

Tablo 2.3: Tedavi olmamış fenilketonürilerde klinik bulgular

Klinik bulgular
Baş ve boyun : Mikrosefali, göz renginde açılma.
Cilt, tırnak, saç : Saç ve cilt renginde açılma, kuru cilt, egzema.
Santral sinir sistemi : Azalmış zihinsel işlev hızı, mental retardasyon, sinirlilik, özgün oturma, ayakta durma, yürüyüş, amaçsız hareketler, artmış derin tendon refleksleri, nöbetler, beyin kalsifikasyonu.
Psikiyatrik davranışsal işlevler : Psikoz, hiperaktivite, otistik hareketler, saldırganlık, kendine zarar verme, dikkat eksikliği, obsesif-kompulsif bozukluk, depresyon, anksiyete bozuklukları, bilişsel işlev bozuklukları.
Gebelik : Teratojenik bulgular (düşük, düşük doğum tartısı, mikrosefali, mental gerilik, konjenital kalp hastalığı).
Diğer : İdrarda küf (fare idrarı) kokusu

2.1.5.1. Fiziksel bulgular

PKU'da doğum sonrası fiziksel bulgular normaldir. PKU'da idrarda küf (fare idrarı) kokusu ilk bulgu olabilmektedir. Tedavisiz vakalarda oluşabilen açık renk saç, göz ve cilt erişkin PKU'larda görülebilen karakteristik bulgulardandır. Phe içermeyen tıbbi formula destekli, doğal proteinden kısıtlı beslenme tedavisi ile normal büyüme sağlanabilmektedir. Tedaviye rağmen suboptimal büyüme de görülebilmektedir (27).

2.1.5.2. Nörokognitif bulgular

PKU'da nörokognitif bulgular çok geniş bir tabloda karşımıza çıkmaktadır. Birçok farklı bulgular görülebile de mental retardasyon PKU'nun en belirgin ve ağır bulgusudur.

Kognitif bozukluklar ve depresyon, anksiyete gibi akıl sağlığı problemleri eşzamanlı ve geçmiş kan Phe düzeyleri ile yakın ilişkilidir (28-31). Kan Phe düzeyindeki dalgalanmalar bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaktadır (1). Hatta Phe/Tyr oranındaki yükseklik de nörokognitif bozukluklara yol açabilmektedir (32-34). Yüksek Phe seviyeleri beyin akmaddeye zarar verir (35). Santral ve periferik sinir sistemindeki bu bozukluklarda en sık bulgular zihinsel engellilik, tremor ve hiperrefleksidir.

Tedavisiz PKU ağır entellektüel yetersizlik, nörolojik problemler, motor gerilik ve davranış problemleri ile karakterizedir (36-39). PKU'da en sık kognitif bozukluk, yürütücü işlevlerde gözlemlenmektedir (36,40-42). Aritmetik beceriler etkilenir, harf ve el yazısı bozulabilir, nedene bağlı şiddetlenebilir. Erişkin hayatta PKU hastaları, erken beslenme tedavisine başlasalar bile, zihinsel engellilikten korunsalar da IQ seviyeleri hafif geri ve bazı kognitif fonksiyonları zayıf olabilmektedir (43,44).

Tedavisiz PKU'larda psikiyatrik bulgular; otizm, depresyon, anksiyete, dikkat eksikliği, agorafobi, panik atak ile kendini gösterebilmektedir. Benzer şekilde psikiyatrik bulgular çocukluk çağı kan Phe düzeyleri ile korelasyon gösterebilmektedir.

2.1.5.3. Serebral olmayan bulgular

Erişkin PKU'lara çok sayıda ek organ-doku hasarı ve hastalık eşlik edebilir. Obezite, metabolik sendrom, osteoporoz, hipertansiyon, böbrek taşı, böbrek yetmezliği, dermatit,

egzema, özefajit, gastrit, kolesistit, alerjik ve kronik rinit, astım, ürtiker ... v.s. bunlardan bazılarıdır (25).

2.1.6. Tanı

PKU hastalığında erken tanı, hastalığın ilerleyişinin önlenmesi için önemlidir. PKU hastalarında, 3 ay – 7 yaş arasında tanı konanlar ‘geç tanı’, 7 yaş sonrası tanı alanlar ‘tedavisiz’ vakalar olarak adlandırılır (45). Tanıda her dört haftalık gecikme IQ’da dört puan düşmeye neden olabilmektedir (46). Erken tanıda yenidoğan tarama uygulanmalı ve ayırıcı tanı ile de hastalığın tanısı konmalıdır.

2.1.6.1. Yenidoğan tarama

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

2.1.6.2. Ayırıcı tanı

PKU’da ayırıcı tanıda; sekonder HPA nedenleri [karaciğer yetersizliği, böbrek yetersizliği, bazı ilaçlar (metotreksat, trimetoprim sülfometoksazol), galaktozemi, yenidoğanın geçici tirozinemisi], BH₄ yanıtılık, BH₄ eksikliği ve DNAJC12 eksikliği (47,48) değerlendirilmelidir. Bu durumlarda kan Phe düzeyleri normal sınırın üzerine çıkabilmektedir.

BH₄ eksikliği; PAH’ın kofaktörü olan BH₄’ün sentez ya da döngüsündeki bozukluklardır. Bu basamaklarda beş adet enzim bozukluğu görülebilmektedir; dihidropteridin redüktaz (DHPR), pirüvoiltetrahidropterin sentaz (PTPS), guanozintrifosfat siklohidrolaz (GTPCH), piterinkarbinolamin dehidrataz (PCD), sepiapterin redüktaz

(SR).BH₄ yükleme sırasında erken yanıt ile ve plazma ve idrar örnekleri ile ayırıcı tanıları gerçekleştirilir (49) (Tablo 2.4).

Tablo 2.4: Tetrahidrobiyopterin eksikliği ayırıcı tanısı

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

Phe: Fenilalanin DHPR: dihidropteridin redüktaz HVA: Homovalinik asit 5-HIAA: Hidroksiindol asetik asit

GTPCH: Guanozintrifosfat siklohidrolaz PTPS: Pirüvoiltetrahidropterin sentaz

PCD: Piterinkarbinolamin dehidrataz SR: Sepiapterin redüktaz

DNAJC12 eksikliği PAH'ın şaperonu olarak davranan ısı-şok proteini ile ilişkili, otizmden ağır distoniye geniş bir tabloda karşımıza çıkan, yeni tanımlanmış bir hastalıktır (50,51).

2.1.7. Genetik

PKU hastalığı, PAH geni mutasyonuna bağlı PAH enziminin bozulması sonucu oluşmaktadır. PKU, otozomal resesif kalıtılır, iki allelde de mutasyon vardır, tek allelde mutasyon olanlar taşıyıcı olarak adlandırılırlar. Bugün için 1100'den fazla (dünyada en sık p.R408W) mutasyonu tanımlanmış olan PAH geni, 12. kromozomda (q22-24.1) yer alır. PAH'da en sık mutasyon "missens" mutasyonlardır.

2.1.8. Tedavi

PKU tedavisindeki amaç; normal fiziksel büyüme ve nörokognitif gelişimi sağlamaktır (52,53). PKU tedavisi düşük Phe içeren beslenme tedavisi, yanıtı vakalarda BH₄ tedavisi

(şaperon tedavisi), diğer tedaviler (büyük nötral amino asit, enzim replasman tedavisi (Phe amonyak liyaz),gen terapisi/onarımı) ve gelecek tedaviler (bağırsakta Phe sindirimi için mikrobiyom programlanması) olarak ayrılabilir. PKU tedavisinin temelini beslenme tedavisi oluşturur (11) ve dünyada farklılık gösterebilse de erken zamanda başlamalı ve ömürboyu sürmelidir.

Tedavide; metabolizma uzmanı, metabolizma diyetisyeni, hemşire ve diğerleri (sosyal hizmetler görevlisi, genetik uzmanı, klinik psikolog, nörolog)’nden oluşan sağlık ekibi ile hastalar her konuda desteklenebilir.

2.1.8.1. Beslenme tedavisi

PKU tedavisinde altın standart beslenme tedavisidir. Beslenme tedavisi; Phe’den kısıtlı, Tyr’den zengin, Phe içermeyen tıbbi formula ve proteini düşük özel ürünler destekli tedavidir. Beslenme tedavisine başlama zamanı yaşamın onuncu gününden önce olmalıdır (45), ancak dünyada farklılık gösterse de genel kabul ilk 21 günde (5) başlanmasıdır. Erişkin yaşlarda PKU beslenme tedavisi vegan benzeri beslenme tarzına değişebilmektedir.

Düşük Phe içeren beslenme dört temel prensibi içermektedir; 1) yüksek protein ve Phe içeren besinlerin çıkarılması (et, balık, yumurta, peynir, ekmek, un, makarna, kuruyemişler, kurubaklagiller, aspartam), 2) bireysel toleransa bağlı olarak Phe porsiyonu ile hesaplanan besinlerin verilmesi (patates, bezelye), 3) vitamin ve mineral eklenmiş esansiyel protein ve doğal protein desteğinin sağlanması, 4) çok düşük protein içeren besinlerin kullanılması (meyveler, bazı sebzeler, tereyağı, zeytinyağı, şeker, üretilmiş özel ürünler) (54).

Beslenme tedavisinde anne sütü, tamamlayıcı beslenme, yasak ve serbest besinler, porsiyonlama, Phe’siz tıbbi formüller, proteini düşük özel ürünler, Phe toleransı değerlendirmesi önemli yer tutmaktadır. Erişkin PKU beslenmesinde ise bunların yerini porsiyona uymadan, vegan benzeri beslenme alabilmektedir. Erişkin PKU’ların yaşa ve cinsiyete uygun günlük enerji ve protein gereksinimleri RDA “Recommended Dietary Allowances” tabloları ile belirlenmektedir (Tablo 2.5) (55). Phe içermeyen tıbbi formüller ve doğal protein, toplam protein gereksiniminin parçalarıdır. Tıbbi formüller ömürboyu olduğu gibi erişkin PKU’larda da tedavinin temel taşlarındandır.

Tablo 2.5: Önerilen Günlük Besin Miktarları (RDA) tablosu

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

Phe: Fenilalanin Tyr: Tirozin

Vegan benzeri beslenme tarzında ise sebze ve meyveler önemli yer tutar. Bazı sebze ve meyvelerin 30 mg Phe içeren porsiyonları USDA “United States Department of Agriculture” (56) verilerine göre Tablo 2.6’da gösterilmiştir.

Tablo 2.6: 30 mg fenilalanin içeren bazı sebze ve meyvelerin değişim tablosu

Meyve ve sebzeler	Miktar (gram)
Elma	280 g
Mandalina	95 g
Portakal	80 g
Domates	150 g
Salatalık	215 g
Biber	75 g

2.1.8.2. Tetrahidrobiyopterin tedavisi

PAH'ın kofaktörü olan tetrahidrobiyopterin (BH₄)'ün keşfi 1970'lerdedir (57,58). Tedavi olarak yanıtı vakalarda kullanılmaktadır. BH₄ yanıtılık, BH₄ yükleme testi ve genotip analizi ile değerlendirilmelidir. BH₄, PAH'ın yapısını düzelterek aktivitesini artırır. Sapropterinin tedavideki yeri; monoterapi ya da beslenme tedavisi ile beraberdir. Sapropterin bugün güvenilir kabul edilmektedir (59), bilinen en sık yan etkileri rinore, faringolaringeal ağrı, diyare, öksürüktür (60), gebelikte 'kategori C' sınıfı ilaçtır (61).

2.1.8.3. Diğer tedaviler

Büyüknötral amino asitler (LNAA); fenilalanin, tirozin, triptofan, metyonin, treonin, histidin, izolösin ve valindir. Tüm LNAA'lar kan-beyin bariyerini L-tip amino asit taşıyıcı (LAT1) ile geçerler. LNAA tedavisi ile Phe yarışmalı olarak beyne geçemez ve zarar oluşturamaz (62,63). Erişkin PKU'larda kullanımı için ileri çalışmalar gerekmektedir.

Glikomakropeptid (GMP); whey proteininden elde edilen, peynir altı suyudur. Beyne Phe geçişini önleyerek PKU tedavisini sağladığı bildirilmiştir (64). Erişkinler için henüz yeterli çalışma yapılmamıştır.

Fenilalanin amonyak liyaz (PAL); günümüzde gündemde olan enzim tedavisidir, Phe'i toksik olmayan idrarla hippurat olarak atılan transsinamik aside çevirip amonyağa dönüştürerek etki etmektedir. İlk kez 1980'lerde tanımlanmıştır (65). Subkutan olarak PEGvaliase şeklinde verilir. Bilinen yan etkileri artralji, baş ağrısı, eritem ve nadiren anafilaksidir (66). Yapılan çalışmalar; kan Phe düzeyi 600 µM/L'nin üzerindeki erişkin

PKU’larda, kan Phe düzeyini düşürdüğünü göstermiştir (67,68). İleri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Gen terapisi/onarımı; umut verici tedavi önerilerindendir. Adeno ilişkili virüs (AAV) vektörü kullanılarak PKU’yu düzelttiği öngörülmektedir. İnsanlar için ileri çalışmalar gerekmektedir (69-71) .

2.1.8.4. Gelecek tedaviler

Mikrobiyom düzenlenmesi; programlanmış probiyotik organizmalar bağırsakta Phe’i sindirerek etki ederler. Ancak çalışmalar PKU’lularda değil sadece gönüllü bireylerde yapılmıştır, ileri çalışmalar gerekmektedir (60).

2.1.9. İzlem

PKU izleminde birincil gösterge kan Phe düzeyidir (45,72). Dünya üzerindeki farklı ülkeler ve merkezlerin normal kan Phe düzeyi aralıkları ve kan verme, muayene izlem sıklıkları farklılık göstermektedir (Tablo 2.7 ve Tablo 2.8) (1).

Tablo 2.7: Dünyada fenilketonüri tedavisinde kabul edilen kan fenilalanin düzeyleri

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

Tablo 2.8: Dünyada fenilketonüri izlem sıklığı

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

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda fenilketonüri hastalarının izlem kriterleri Tablo 2.9'da gösterilmiştir. Erişkin PKU'lularda oluşabilecek sorunlar nedeniyle hastalar ömürboyu izlemde kalmalıdır.

Tablo 2.9: İstanbul Tıp Fakültesi'nde fenilketonüri izlem kriterleri

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

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın yeri ve zamanı

Çalışmamız, tek merkezli olarak, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nde gerçekleştirildi. Araştırmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nden fenilketonüri (PKU) tanısıyla takip edilen 18 yaş üstü erişkin hastalar dahil edildi. Bu amaçla 100 (50 erkek, 50 kadın) erişkin PKU vakasının dosyaları değerlendirildi, eksik bilgilerin tamamlanması amacıyla hastalara kısa bir anket uygulandı.

3.2. Araştırma vakalarının seçimi

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nde PKU tanısıyla takip edilen, 18 yaş üstü toplam 100 erişkin hasta (50 erkek, 50 kadın) herhangi bir dışlama kriteri olmadan çalışmaya alındı. Hastalar erken ya da geç tanı, nörolojik bulgusu olan ya da olmayan, beslenme tedavisine uyan ya da uymayan, kan düzeyi normal aralıkta olan ya da olmayan, düzenli izlemlerine gelen ya da gelmeyen diye ayrılmadan 18 yaş üstü erişkin PKU'lar çalışmaya dahil edildi.

3.3. Araştırmanın amaç ve genel planı

Bu çalışmamızda, erişkin PKU hastalarının tedaviye uyumlarının ve psikososyal durumlarının değerlendirilmesi amaçlandı. PKU'lularda erişkin hayatta; PKU beslenme tedavisine (fenilalanin (Phe)'den kısıtlı, tirozin (Tyr)'den zengin, Phe içermeyen tıbbi formula ve düşük proteinli özel ürünler destekli, Phe içeriğine göre porsiyonlanan beslenme tedavisi) uyumda sorunlar olabilmekte ve/veya vegan tarzı beslenmeye geçiş yapılabilmekte, ayrıca psikososyal sorunlar, ek hastalıklar görülebilmektedir. Bu amaçla; erişkin PKU hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelendi ve hastalara durum tespiti yapmak için iletişim (telefon) yoluyla anket uygulandı. Uygulanan anket "SA-45 Belirti Değerlendirme Ölçeği (Symptom Assessment-45 Questionnaire)" (74) ve "Hacettepe Ruhsal Uyum Ölçeği" (73) kaynak alınarak üretildi.

Araştırmamıza gönüllü katılan erişkin PKU hastalarının cinsiyeti, tanısı, yaşı, tanı yaşı, beslenme tedavisine uyumları, ek tanıları, geçirdiği hastalıkları, eğitim durumu, medeni

hali, çalışma durumu, mesleği, geçimini sağlayan kişi ve yaptığı egzersiz türü hasta dosyalarının incelemesi ve anket yapılarak belirlendi. Ayrıca gönüllü katılımcılara telefonda 17 adet sorudan (unutkanlık, öğrenmede güçlük, konsantrasyon bozukluğu, dikkatsizlik, çabuk yorulma, huzursuzluk, çekingenlik ve kendine güvensizlik, hareketlilik ve yerinde duramama, sinirlilik, inatçılık, korkaklık ve ürkeklik, kendi başına birşey yapamama, kaygılı ve kuruntulu olma, arkadaşsız ve yalnız olma, saldırganlık ve kavgacı olma, durgun ve içine kapanık olma, mutsuzluk ve neşesizlik) oluşan anket uygulandı. Poliklinik dosyalarının incelenmesi ve anket uygulamaları sonucunda elde edilen tüm veriler kaydedildi. Bu veriler istatistiksel olarak Ki-kare Testi ile SPSS 21.0 programında değerlendirildi.

3.4. Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi

Araştırmamız sonucunda elde edilen tüm veriler SPSS 21.0 istatistik programından yararlanılarak Ki-kare testi ile değerlendirildi, $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Araştırma grubunun özellikleri

Erişkin (>18 yaş) fenilketonüri (PKU) vakalarının tedaviye uyumlarının ve psikososyal durumlarının değerlendirildiği bu araştırmamızda, tüm gönüllü katılımcıların (n=100) retrospektif olarak dosyaları incelendi ve hastalara anket uygulandı.

Araştırmamıza katılan hastaların cinsiyeti, tanısı, yaşı, tanı yaşı, beslenme tedavisine uyumları, ek tanıları, geçirdiği hastalıkları, eğitim durumu, medeni hali, çalışma durumu, mesleği, geçimini sağlayan kişi ve yaptığı egzersiz türü hasta dosyalarının incelemesi ve yapılan anket yoluyla belirlendi. Ayrıca gönüllü katılımcılara iletişim (telefon) yoluyla 17 adet sorudan (unutkanlık, öğrenmede güçlük, konsantrasyon bozukluğu, dikkatsizlik, çabuk yorulma, huzursuzluk, çekingenlik ve kendine güvensizlik, hareketlilik ve yerinde duramama, sinirlilik, inatçılık, korkaklık ve ürkeklik, kendi başına birşey yapamama, kaygılı ve kuruntulu olma, arkadaşsız ve yalnız olma, saldırganlık ve kavgacı olma, durgun ve içine kapanık olma, mutsuzluk ve neşesizlik) oluşan anket uygulandı. Uygulanan anket “SA-45 Belirti Değerlendirme Ölçeği (Symptom Assessment-45 Questionnaire)” (74) ve “Hacettepe Ruhsal Uyum Ölçeği” (73) kaynak alınarak üretildi. Elde edilen tüm veriler kaydedildi ve istatistiksel olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda incelediğimiz erişkin yaştaki PKU vakalarının yaş grubunun istatistiksel değerlendirmesi Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Araştırmamıza katılan gönüllü bireylerin yaş grubunun değerlendirilmesi

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama ± SS	Mod
Yaş	100	18	46	24,5 ± 5,5	21

Araştırmamıza gönüllü olarak katılan hastaların, dosya incelemesi ve anket uygulaması ile elde ettiğimiz, yaş grubu dışındaki diğer tüm verileri Tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2: 18 yaş üstü erişkin fenilketonüri vakalarının demografik ve diğer özellikleri

Sınıflandırma	Gruplar	n (%)
Cinsiyet	Erkek	50 (50,0)
	Kadın	50 (50,0)
Tanı	Hafif fenilketonüri	17 (17,0)
	Klasik fenilketonüri	83 (83,0)
Tanı yaşı	0 – 21 gün	32 (32,0)
	21 gün – 3 ay	19 (19,0)
	3 ay – 7 yaş	41 (41,0)
	>7 yaş	8 (8,0)
Beslenme tedavisine uyum	Tam uyumlu	47 (47,0)
	Uyumsuz	9 (9,0)
	Kısmi uyumlu (formula alıyor, diyet yapmıyor)	42 (42,0)
	İlaç (BH ₄) kullanıyor (tek başına)	2 (2,0)
Ek tanı	Yok	63 (63,0)
	Var	37 (37,0)
Geçirdiği hastalık	Yok	51 (51,0)
	Var	49 (49,0)
Eğitim durumu	İlkokul mezunu	3 (3,0)
	İlköğretim mezunu	15 (15,0)
	Lisede okuyor	4 (4,0)
	Lise mezunu	17 (17,0)
	Üniversitede okuyor	24 (24,0)
	Üniversite mezunu	12 (12,0)
	Yüksek lisans okuyor	1 (1,0)
	Özel eğitim alıyor	24 (24,0)
Medeni hal	Bekar	92 (92,0)
	Evli	3 (3,0)
	Evli ve çocuklu	3 (3,0)
	Boşanmış	0 (0,0)
	Boşanmış ve çocuklu	2 (2,0)
Çalışma durumu	Çalışıyor	32 (32,0)
	Çalışmıyor	68 (68,0)
Meslek	Yok	40 (40,0)
	Öğrenci	24 (24,0)
	Mesleği var	36 (36,0)
Geçimini sağlayan	Kendi	27 (27,0)
	Baba	71 (71,0)
	Anne	1 (1,0)
	Diğer (eş)	1 (1,0)
Egzersiz yapma	Yapıyor	40 (40,0)
	Yapmıyor	60 (60,0)

Yapılan değerlendirme sonucunda; araştırmamıza katılan tüm erişkin PKU vakalarının (n=100); %50'si erkek, %50'si kadındı, %17'sinin hafif PKU, %83'ünün klasik PKU olduğu görüldü. Hastaların en sık 3 ay-7 yaş arası (%41) ve 0-21 gün arası (%32) tanı aldıkları görüldürken (ilk üç ayda erken tanı alanların yüzdesi %51), en az sıklıkta (%8) >7 yaşta tanı aldıkları belirlendi. Katılımcıların %47'si PKU'da fenilalanin (Phe)'den kısıtlı, tirozin (Tyr)'den zengin, Phe içermeyen tıbbi formula ve düşük proteinli özel ürün destekli beslenme

tedavisine tam uyum gösterirken, %42'sinin Phe içermeyen tıbbi formularyı kullanıp beslenme tedavisine uyum göstermediği (kısmi uyum) saptandı, sadece %2 vakada tek başına ilaç (sapropterin) kullanımı gözlemlendi. Hastaların %37'sinin ek bir tanısı olduğu, %49'unda ise geçirdiği hastalıklar olduğu görüldü (Tablo 4.2).

Katılımcıların %36'sının üniversite okuduğu ya da mezunu olduğu, %21'inin lise okuduğu ya da mezunu olduğu, %24'ünün ise özel eğitim aldığı belirlendi. Hastalarımızın %92'sinin bekar olduğu, %5'inin çocuk sahibi olduğu, %32'sinin çalıştığı, %60'ının öğrenci ya da meslek sahibi olduğu gözlemlenirken, geçimini sıklıkla (%71) babalarının sağladığı, %27'sinin kendi geçimini sağladığı saptandı. Gönüllü bireylerin %40'ının düzenli egzersiz yaptığı görüldü (Tablo 4.2).

4.1.1. Erişkin fenilketonüri vakalarında görülebilen ek tanılar

Erişkin PKU vakalarında, PKU dışında ek hastalıklar görülebilmektedir. Bu ek tanılar PKU'ya bağlı olabildiği gibi PKU'ya bağlı olmadan da görülebilir. Araştırmamızda erişkin PKU hastalarında görülen ek hastalıklar Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3: Erişkin fenilketonüri vakalarında görülen ek hastalıklar ve sıklıkları

Ek tanılar	n (%)
Yok	63 (63,0)
Nörolojik hastalıklar	
Epilepsi	17 (17,0)
İşitme sorunu	1 (1,0)
Psikiyatrik hastalıklar	
Dikkat eksikliği hiperaktivite	7 (7,0)
Depresyon	3 (3,0)
Otizm	1 (1,0)
Bipolar bozukluk	1 (1,0)
Obsesif-kompulsif bozukluk	1 (1,0)
Diğer hastalıklar	
Osteoporoz	10 (10,0)
Hepatit B	2 (2,0)
Polikistik over sendromu	2 (2,0)
Skolyoz	2 (2,0)
Cilt alerjisi	1 (1,0)
Düz tabanlık	1 (1,0)
Obezite	1 (1,0)
Guatr	1 (1,0)
Marfan sendromu	1 (1,0)
Wilson sendromu	1 (1,0)

Katılımcıların %63'ünde ek bir tanı bulunmamaktadır. Ek tanıların %18'ini nörolojik, %13'ünü psikiyatrik hastalıklar oluşturmaktadır. Epilepsi %17 ile en sık görülen iken,

osteoporoz (%10) ve dikkat eksikliği-hiperaktivite (%7) ise sık görülen diğer ek tanılardır. Depresyon (%3), polikistik over sendromu (%2), skolyoz (%2), hepatit B (%2) görülebilen diğer ek hastalıklar arasındadır (Tablo 4.3).

4.1.2. Erişkin fenilketonüri vakalarında görülebilen geçirilmiş hastalıklar

Araştırmamıza katılan vakalarımızın geçirdiği hastalıkları değerlendirdiğimizde; %51 vakada bilinen geçirilmiş bir hastalık yokken astım %8 ve egzema %5 ile en sık görülenler iken, over kisti (%3), nefrolitiazis (%3) diğer görülebilen geçirilmiş hastalıklardandır. %5 vaka inguinal herni operasyonu, %3 vaka ise tonsillektomi geçirmiştir (Tablo 4.4).



Tablo 4.4: Erişkin fenilketonüri vakalarının geçirdiği hastalıklar ve sıklıkları

Geçirdiği hastalıklar	n (%)
Yok	51 (51,0)
Astım	8 (8,0)
Egzema	5 (5,0)
İnguinal herni operasyonu	5 (5,0)
Nefrolitiazis	3 (3,0)
Over kisti	3 (3,0)
Agresivite	3 (3,0)
Tonsillektomi	3 (3,0)
Konvülsiyon	2 (2,0)
Lomber herni operasyonu, geniz eti operasyonu	2 (2,0)
Sedef	2 (2,0)
Kabızlık	2 (2,0)
Saç dökülmesi	2 (2,0)
Akneler	1 (1,0)
Apendektomi	1 (1,0)
Aritmi	1 (1,0)
Böbrekte basit kist	1 (1,0)
Menejit	1 (1,0)
Diş çürükleri	1 (1,0)
Agresivite	1 (1,0)
Akne, kas güçsüzlüğü	1 (1,0)
Erken menarş, karaciğer fibrozisi	1 (1,0)
Gastrit	1 (1,0)
Geniz eti operasyonu	1 (1,0)
Gıda alerjisi	1 (1,0)
Hirsutizm	1 (1,0)
İnsülin direnci	1 (1,0)
İmmun trombositopenik purpura	1 (1,0)
Kifoz operasyonu	1 (1,0)
Parmaklar uçlarında kaşıntı	1 (1,0)
Pnömoni	1 (1,0)
Polen alerjisi	1 (1,0)
Sinüs venosus operasyonu	1 (1,0)
Splenektomi, apendektomi	1 (1,0)
Toz alerjisi	1 (1,0)

4.1.3. Erişkin fenilketonüri vakalarının mesleki değerlendirmesi

Çalışmamıza katılan tüm hastaların (n=100) mesleki değerlendirilmesi yapıldığında %40 vakanın herhangi bir meslek sahibi olmadığı, %24'ünün ise öğrenci olduğu gözlemlendi. %6 vaka muhasebeci, %4 ofisboy, %2 garson, %2 kasiyer olup en sık meslekler olarak dikkat çekti. Yönetici olan %1 vaka ve diyetisyen olan %1 vaka görüldü (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Erişkin fenilketonüri vakalarının mesleki dağılımı

Meslek	n (%)
Yok	40 (40,0)
Öğrenci	24 (24,0)
Muhasebeci	6 (6,0)
Ofisboy	4 (4,0)
Garson	2 (2,0)
Kasiyer	2 (2,0)
Biletçi	1 (1,0)
Çocuk gelişim uzmanı	1 (1,0)
Depo sorumlusu	1 (1,0)
Diyetisyen	1 (1,0)
Eczane teknikeri	1 (1,0)
Elektrikçi	1 (1,0)
Güvenlik	1 (1,0)
Halkla ilişkiler uzmanı	1 (1,0)
İşçi	1 (1,0)
Kurye	1 (1,0)
Laborant	1 (1,0)
Makinacı	1 (1,0)
Otoparkçı	1 (1,0)
Pazarcı	1 (1,0)
Prodüksiyon ekibinde görevli	1 (1,0)
Rehber	1 (1,0)
Satış sorumlusu	1 (1,0)
Sekreter	1 (1,0)
Tekniker	1 (1,0)
Temizlikçi	1 (1,0)
Turizm otelcilik uzmanı	1 (1,0)
Yönetici	1 (1,0)

4.1.4. Erişkin fenilketonüri vakalarının egzersiz alışkanlıkları

Araştırma grubunun düzenli yaptığı egzersiz türü incelemesi Tablo 4.6’da gösterilmiştir. Tüm erişkin PKU’lar içinde %60’ının düzenli bir egzersiz yapmadığı saptandı. Düzenli egzersiz yapanlar içinde ise fitness (%11), yürüyüş (%8), yüzme (%8), futbol (%7), pilates (%3) en sık yapılan egzersiz türleri olarak belirlendi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Erişkin fenilketonüri vakalarının yaptığı egzersiz türleri

Egzersiz	n (%)
Yapmıyor	60 (60,0)
Fitness	11 (11,0)
Yürüyüş	8 (8,0)
Yüzme	8 (8,0)
Futbol	7 (7,0)
Pilates	3 (3,0)
Dövüş sporları	2 (2,0)
Basketbol	2 (2,0)
Bilek güreşi	1 (1,0)
Buz pateni	1 (1,0)
Zumba	1 (1,0)
Yoga	1 (1,0)
Voleybol	1 (1,0)
Jimnastik	1 (1,0)

4.2. Araştırma grubuna uygulanan anket sorularının değerlendirilmesi

Araştırmamızda, hastalarımıza iletişim (telefon) yoluyla 17 sorudan oluşan bir anket uygulandı, sorulan sorular ve cevaplarının istatistiksel değerlendirmesi Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7: Araştırma grubuna uygulanan anket soruları ve cevapları

Anket soruları		n (%)
Unutkanlık	sık	21 (21,0)
	nadir	47 (47,0)
	hiç	32 (32,0)
Öğrenmede güçlük	sık	34 (34,0)
	nadir	23 (23,0)
	hiç	43 (43,0)
Konsantrasyon bozukluğu	sık	24 (24,0)
	nadir	33 (33,0)
	hiç	43 (43,0)
Dikkatsizlik	sık	24 (24,0)
	nadir	26 (26,0)
	hiç	50 (50,0)
Çabuk yorulma	sık	23 (23,0)
	nadir	27 (27,0)
	hiç	50 (50,0)
Huzursuzluk	sık	14 (14,0)
	nadir	32 (32,0)
	hiç	54 (54,0)
Çekingenlik	sık	13 (13,0)
	nadir	35 (35,0)
	hiç	52 (52,0)
Hareketlilik ve yerinde duramama	sık	23 (23,0)
	nadir	21 (21,0)
	hiç	56 (56,0)
Sinirlilik	sık	28 (28,0)
	nadir	47 (47,0)
	hiç	25 (25,0)
İnatçılık	sık	36 (36,0)
	nadir	21 (21,0)
	hiç	43 (43,0)
Korkaklık ve ürkeklik	sık	5 (5,0)
	nadir	35 (35,0)
	hiç	60 (60,0)
Kendi başına birşey yapamama	sık	13 (13,0)
	nadir	24 (24,0)
	hiç	63 (63,0)
Kaygılı ve kuruntulu olma	sık	15 (15,0)
	nadir	35 (35,0)
	hiç	50 (50,0)
Arkadaşsızlık ve yalnız olma	sık	21 (21,0)
	nadir	15 (15,0)
	hiç	64 (64,0)
Saldırganlık	sık	9 (9,0)
	nadir	14 (14,0)
	hiç	77 (77,0)
İçine kapanık olma	sık	10 (10,0)
	nadir	38 (38,0)
	hiç	52 (52,0)
Mutsuzluk	sık	10 (10,0)
	nadir	40 (40,0)
	hiç	50 (50,0)

Sinirlilik %75, unutkanlık %68 ile en fazla görülen durumlar, saldırganlık %23, arkadaşsızlık ve yalnız olma %36, kendi başına birşey yapamama %37, korkaklık ve ürkeklik %40 ile en az görülen durumlar olarak tespit edildi. İnatçılık %36, öğrenmede güçlük %34 ve sinirlilik %28 ile “sık” olarak en fazlagörülen durumlar, korkaklık ve ürkeklik (%5), saldırganlık (%9) “sık” cevabı en az olan durumlardı (Tablo 4.7).

4.2.1. Erişkin fenilketonüri vakalarının tanılarıyla anket sorularının karşılaştırılması

Araştırmamızda uyguladığımız anket sorularının gönüllü katılımcıların tanılarıyla karşılaştırılması Tablo 4.8’de değerlendirilmiştir. Anket soruları tüm hastalarımızın (n=100) %17’si olan hafif PKU ve %83’ü olan klasik PKU vakaları ile karşılaştırıldı.

Tablo 4.8: Araştırma grubunun tanıları ile uygulanan anket sorularının karşılaştırılması

Tanı ve anket soruları		Hafif fenilketonüri n (%)	Klasik fenilketonüri n (%)	P
Unutkanlık	sık	2 (11,8)	19 (22,9)	,590
	nadir	9 (52,9)	38 (45,8)	
	hiç	6 (35,3)	26 (31,3)	
Öğrenmede güçlük	sık	4 (21,5)	30 (36,1)	,348
	nadir	3 (17,6)	20 (24,1)	
	hiç	10 (58,8)	33 (39,8)	
Konsantrasyon bozukluğu	sık	2 (11,8)	22 (26,5)	,410
	nadir	6 (35,3)	27 (32,5)	
	hiç	9 (52,9)	34 (41,0)	
Dikkatsizlik	sık	3 (17,6)	21 (25,3)	,411
	nadir	3 (17,6)	23 (27,7)	
	hiç	11 (64,7)	39 (47,0)	
Çabuk yorulma	sık	3 (17,6)	20 (24,1)	,123
	nadir	8 (47,1)	19 (22,9)	
	hiç	6 (35,3)	44 (53,0)	
Huzursuzluk	sık	0 (0,0)	14 (16,9)	,115
	nadir	8 (47,1)	24 (28,9)	
	hiç	9 (52,9)	45 (54,2)	
Çekingenlik	sık	2 (11,8)	11 (13,3)	,986
	nadir	6 (35,3)	29 (34,9)	
	hiç	9 (52,9)	43 (51,8)	
Hareketlilik ve yerinde duramama	sık	3 (17,6)	20 (24,1)	,841
	nadir	4 (23,5)	17 (20,5)	
	hiç	10 (58,8)	46 (55,4)	
Sinirlilik	sık	4 (23,5)	24 (28,9)	,549
	nadir	10 (58,8)	37 (44,6)	
	hiç	3 (17,6)	22 (26,5)	
İnatçılık	sık	3 (17,6)	33 (39,8)	,012
	nadir	8 (47,1)	13 (15,7)	
	hiç	6 (35,3)	37 (44,6)	
Korkaklık ve ürkeklik	sık	0 (0,0)	5 (6,0)	,577
	nadir	6 (35,3)	29 (34,9)	
	hiç	11 (64,7)	49 (59,0)	
Kendi başına birşey yapamama	sık	0 (0,0)	13 (15,7)	,013
	nadir	1 (5,9)	23 (27,7)	
	hiç	16 (94,1)	47 (56,6)	
Kaygılı ve kuruntulu olma	sık	1 (5,9)	14 (16,9)	,483
	nadir	6 (35,3)	29 (34,9)	
	hiç	10 (58,8)	40 (48,2)	
Arkadaşsızlık ve yalnız olma	sık	0 (0,0)	21 (25,3)	,042
	nadir	2 (11,8)	13 (15,7)	
	hiç	15 (88,2)	49 (59,0)	
Saldırganlık	sık	0 (0,0)	9 (10,8)	,205
	nadir	4 (23,5)	10 (12,0)	
	hiç	13 (76,5)	64 (77,1)	
İçine kapanık olma	sık	1 (5,9)	9 (10,8)	,501
	nadir	5 (29,4)	33 (39,8)	
	hiç	11 (64,7)	41 (49,4)	
Mutsuzluk	sık	0 (0,0)	10 (12,0)	,311
	nadir	8 (47,1)	32 (38,6)	
	hiç	9 (52,9)	41 (49,4)	

Erişkin PKU hastalarının değerlendirmesinde, tüm durumlar klasik PKU vakalarında hafif PKU vakalarından daha fazla “sık” olarak görülmüştür. Çabuk yorulma, huzursuzluk, sinirlilik ve inatçılık dışındaki tüm durumlar klasik PKU’larda hafif PKU’lara göre daha fazla görülmektedir. İnatçılık hafif PKU’da, kendi başına birşey yapamama, arkadaşsız ve yalnız olma ise klasik PKU’da istatistiksel anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (sırasıyla $p=0,012$, $0,013$, $0,042$). Hafif PKU’da sinirlilik (%23,5), klasik PKU’da ise inatçılık (%39,8) en “sık” görülen durumlardır. En fazla görülen ise hafif PKU’da %82,4 ile, klasik PKU’da %73,5 ile sinirliliktir (Tablo 4.8).

4.2.2. Erişkin fenilketonüri vakalarının tanı yaşlarıyla anket sorularının karşılaştırılması

Araştırmamızda uyguladığımız anket sorularının gönüllü katılımcıların tanı yaşlarıyla karşılaştırılması Tablo 4.9’da incelenmiştir. Tüm katılımcıların ($n=100$) %47’si 0-21 gün, %19’u 21 gün-3 ay, %41’i 3 ay-7 yaş arası, %8’i >7 yaşta tanı almıştır.

Tablo 4.9: Araştırma grubunun tanı yaşları ile uygulanan anket sorularının karşılaştırılması

Tanı yaşı ve anket soruları		0-21 gün n (%)	21 gün-3 ay n (%)	3 ay-7 yaş n (%)	>7 yaş n (%)	P
Unutkanlık	sık	5 (15,6)	2 (10,5)	10 (24,4)	4 (50,0)	,066
	nadir	19 (59,4)	10 (52,6)	14 (34,1)	4 (50,0)	
	hiç	8 (25,0)	7 (36,8)	17 (41,5)	0 (0,0)	
Öğrenmede Güçlük	sık	5 (15,6)	3 (15,8)	22 (53,7)	4 (50,0)	,003
	nadir	7 (21,9)	4 (21,1)	10 (24,4)	2 (25,0)	
	hiç	20 (62,5)	12 (63,2)	9 (22,0)	2 (25,0)	
Konsantrasyon Bozukluğu	sık	2 (6,3)	2 (10,5)	17 (41,5)	3 (37,5)	,006
	nadir	12 (37,5)	6 (31,6)	11 (26,8)	4 (50,0)	
	hiç	18 (56,3)	11 (57,9)	13 (31,7)	1 (12,5)	
Dikkatsizlik	sık	3 (9,4)	2 (10,5)	16 (39,0)	3 (37,5)	,004
	nadir	6 (18,8)	5 (26,3)	11 (26,8)	4 (50,0)	
	hiç	23 (71,9)	12 (63,2)	14 (34,1)	1 (12,5)	
Çabuk yorulma	sık	7 (21,9)	4 (21,1)	8 (19,5)	4 (50,0)	,621
	nadir	9 (28,1)	6 (31,6)	10 (24,4)	2 (25,0)	
	hiç	16 (50,0)	9 (47,4)	23 (56,1)	2 (25,0)	
Huzursuzluk	sık	1 (3,1)	0 (0,0)	11 (26,8)	2 (25,0)	,037
	nadir	11 (34,4)	6 (31,6)	12 (29,3)	3 (37,5)	
	hiç	20 (62,5)	13 (68,4)	18 (43,9)	3 (37,5)	
Çekingenlik	sık	3 (9,4)	2 (10,5)	7 (17,1)	1 (12,5)	,723
	nadir	11 (34,4)	8 (42,1)	15 (36,6)	1 (12,5)	
	hiç	18 (56,3)	9 (47,4)	19 (46,3)	6 (75,0)	
Hareketlilik ve yerinde duramama	sık	6 (18,8)	0 (0,0)	15 (36,6)	2 (25,0)	,019
	nadir	5 (15,6)	7 (36,8)	9 (22,0)	0 (0,0)	
	hiç	21 (65,6)	12 (63,2)	17 (41,5)	6 (75,0)	
Sinirlilik	sık	7 (21,9)	3 (15,8)	15 (36,6)	3 (37,5)	,165
	nadir	14 (43,8)	14 (73,7)	16 (39,0)	3 (37,5)	
	hiç	11 (34,4)	2 (10,5)	10 (24,4)	2 (25,0)	
İnatçılık	sık	10 (31,3)	5 (26,3)	16 (39,0)	5 (62,5)	,658
	nadir	8 (25,0)	5 (26,3)	7 (17,1)	1 (12,5)	
	hiç	14 (43,8)	9 (47,4)	18 (43,9)	2 (25,0)	
Korkaklık ve Ürkeklik	sık	1 (3,1)	0 (0,0)	4 (9,8)	0 (0,0)	,060
	nadir	8 (25,0)	5 (26,3)	16 (39,0)	6 (75,0)	
	hiç	23 (71,9)	14 (73,7)	21 (51,2)	2 (25,0)	
Kendi başına birşey yapamama	sık	0 (0,0)	1 (5,3)	10 (24,4)	2 (25,0)	,000
	nadir	1 (3,1)	3 (15,8)	18 (43,9)	2 (25,0)	
	hiç	31 (96,9)	15 (78,9)	13 (31,7)	4 (50,0)	
Kaygılı ve kuruntulu olma	sık	5 (15,6)	1 (5,3)	7 (17,1)	2 (25,0)	,295
	nadir	7 (21,9)	7 (36,8)	17 (41,5)	4 (50,0)	
	hiç	20 (62,5)	11 (57,9)	17 (41,5)	2 (25,0)	
Arkadaşsızlık ve yalnız olma	sık	1 (3,1)	1 (5,3)	17 (41,5)	2 (25,0)	,000
	nadir	4 (12,5)	1 (5,3)	8 (19,5)	2 (25,0)	
	hiç	27 (84,4)	17 (89,5)	16 (39,0)	4 (50,0)	
Saldırganlık	sık	2 (6,3)	0 (0,0)	6 (14,6)	1 (12,5)	,452
	nadir	4 (12,5)	3 (15,8)	17 (17,1)	0 (0,0)	
	hiç	26 (81,3)	16 (84,2)	28 (68,3)	7 (87,5)	
İçine kapanık olma	sık	2 (6,3)	3 (15,8)	5 (12,2)	0 (0,0)	,346
	nadir	9 (28,1)	6 (31,6)	18 (43,9)	5 (62,5)	
	hiç	21 (65,6)	10 (52,6)	18 (43,9)	3 (37,5)	
Mutsuzluk	sık	2 (6,3)	1 (5,3)	5 (12,2)	2 (25,0)	,412
	nadir	10 (31,3)	9 (47,4)	12 (41,5)	4 (50,0)	
	hiç	20 (62,5)	9 (47,4)	19 (46,3)	2 (25,0)	

Öğrenmede güçlük, konsantrasyon bozukluğu, dikkatsizlik, huzursuzluk üç ay sonrasında tanı alanlarda istatistiksel anlamlı (sırasıyla $p=0,003$, $0,006$, $0,004$, $0,037$) olarak fazla görülmektedir. Hareketlilik ve yerinde duramama 3 ay-7 yaş arasında tanı alanlarda istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,019$) fazla bulunmuştur. Kendi başına birşey yapamama, arkadaşsız ve yalnız olma üç ay sonrası tanı alanlarda ileri derecede anlamlı (sırasıyla $p=0,000$, $0,000$) olarak bulunmuştur (Tablo 4.9)

0-21 gün arası tanı alanlarda inatçılık (%31,3) en “sık” görülen durumken, unutkanlık en fazla görülen (%75,0) durumdu. 21 gün-3 ay arası tanı alanlarda en “sık” görülen durum yine inatçılık (%26,3) iken, sinirlilik %89,5 ile en fazla görülen durumdu. 3 ay-7 yaş arası tanı alanlarda öğrenmede güçlük %53,7 ile en “sık” karşılaşılrken, yine %78,0 ile en fazla görülmüştür. Yedi yaş sonrası tanı alanlarda ise unutkanlık (%100,0) en fazla görülen durumdur. (Tablo 4.9).

4.2.3. Erişkin fenilketonüri vakalarının fenilketonüride beslenme tedavisine uyumları ile anket sorularının karşılaştırılması

Gönüllü katılımcılarımızın PKU’da beslenme tedavisine uyum durumlarını (Phe’den kısıtlı, Tyr’den zengin, Phe içermeyen tıbbi formula ve düşük proteinli özel ürünlerle destekli beslenme tedavisi) araştırmamızda uyguladığımız anket soruları ile karşılaştırması Tablo 4.10’da verilmiştir. Katılımcıların ($n=100$) %47’si beslenme tedavisine tam uyum gösteriyorken, %9’u uyum göstermemekte, %42’si kısmi uyumlu (tıbbi formularyı düzenli kullanıp beslenme tedavisine uyum göstermemekte), %2’si ise yalnızca ilaç (sapropterin) kullanmaktadır.

Tablo 4.10: Araştırma grubunun fenilketonüri beslenme tedavisine uyumları ile uygulanan anket sorularının karşılaştırılması

Beslenme tedavisine uyum ve anket soruları		Tam uyumlu n (%)	Uyumsuz n (%)	Kısmi uyumlu n (%)	İlaç kullanıyor n (%)	P
Unutkanlık	sık	10 (21,3)	1 (11,1)	10 (23,8)	0 (0,0)	,258
	nadir	20 (42,6)	4 (44,4)	23 (54,8)	0 (0,0)	
	hiç	17 (36,2)	4 (44,4)	9 (21,4)	2 (100,0)	
Öğrenmede Güçlük	sık	14 (29,8)	1 (11,1)	19 (45,2)	0 (0,0)	,397
	nadir	11 (23,4)	3 (33,3)	8 (19,0)	1 (50,0)	
	hiç	22 (46,8)	5 (55,6)	15 (35,7)	1 (50,0)	
Konsantrasyon Bozukluğu	sık	12 (25,5)	1 (11,1)	11 (26,2)	0 (0,0)	,319
	nadir	12 (25,5)	5 (55,6)	16 (38,1)	0 (0,0)	
	hiç	23 (48,9)	3 (33,3)	15 (35,7)	2 (100,0)	
Dikkatsizlik	sık	13 (27,7)	1 (11,1)	10 (23,8)	0 (0,0)	,065
	nadir	8 (17,0)	1 (11,1)	17 (40,5)	0 (0,0)	
	hiç	26 (55,3)	7 (77,8)	15 (35,7)	2 (100,0)	
Çabuk yorulma	sık	10 (21,3)	2 (22,2)	11 (26,2)	0 (0,0)	,892
	nadir	15 (31,9)	2 (22,2)	9 (21,4)	1 (50,0)	
	hiç	22 (46,8)	5 (55,6)	22 (52,4)	1 (50,0)	
Huzursuzluk	sık	7 (14,9)	0 (0,0)	7 (16,7)	0 (0,0)	,468
	nadir	12 (25,5)	4 (44,4)	16 (38,1)	0 (0,0)	
	hiç	28 (59,6)	5 (55,6)	19 (45,2)	2 (100,0)	
Çekingenlik	sık	8 (17,0)	2 (22,2)	3 (7,1)	0 (0,0)	,505
	nadir	19 (40,4)	2 (22,2)	13 (31,0)	1 (50,0)	
	hiç	20 (42,6)	5 (55,6)	26 (61,9)	1 (50,0)	
Hareketlilik	sık	12 (25,5)	1 (11,1)	10 (23,8)	0 (0,0)	,587
	nadir	7 (14,9)	3 (33,3)	11 (26,2)	0 (0,0)	
	hiç	28 (59,6)	5 (55,6)	21 (50,0)	2 (100,0)	
Sinirlilik	sık	16 (34,0)	1 (11,1)	11 (26,2)	0 (0,0)	,028
	nadir	18 (38,3)	8 (88,9)	21 (50,0)	0 (0,0)	
	hiç	13 (27,7)	0 (0,0)	10 (23,8)	2 (100,0)	
İnatçılık	sık	16 (34,0)	3 (33,3)	17 (40,5)	0 (0,0)	,917
	nadir	10 (21,3)	2 (22,2)	8 (19,0)	1 (50,0)	
	hiç	21 (44,7)	4 (44,4)	17 (40,5)	1 (50,0)	
Korkaklık ve Ürkeklik	sık	2 (4,3)	0 (0,0)	3 (7,1)	0 (0,0)	,467
	nadir	21 (44,7)	2 (22,2)	12 (28,6)	0 (0,0)	
	hiç	24 (51,1)	7 (77,8)	27 (64,3)	2 (100,0)	
Kendi başına birşey yapamama	sık	7 (14,9)	0 (0,0)	6 (14,3)	0 (0,0)	,502
	nadir	14 (29,8)	1 (11,1)	9 (21,4)	0 (0,0)	
	hiç	26 (55,3)	8 (88,9)	27 (64,3)	2 (100,0)	
Kaygılı ve kuruntulu olma	sık	10 (21,3)	0 (0,0)	5 (11,9)	0 (0,0)	,424
	nadir	15 (31,9)	3 (33,3)	17 (40,5)	0 (0,0)	
	hiç	22 (46,8)	6 (66,7)	20 (47,6)	2 (100,0)	
Arkadaşsızlık ve yalnız olma	sık	9 (19,1)	1 (11,1)	11 (26,2)	0 (0,0)	,530
	nadir	9 (19,1)	0 (0,0)	6 (14,3)	0 (0,0)	
	hiç	29 (61,7)	8 (88,9)	25 (59,5)	2 (100,0)	
Saldırganlık	sık	5 (10,6)	0 (0,0)	4 (9,5)	0 (0,0)	,915
	nadir	6 (12,8)	2 (22,2)	6 (14,3)	0 (0,0)	
	hiç	36 (76,6)	7 (77,8)	32 (76,2)	2 (100,0)	
İçine kapanık olma	sık	3 (6,4)	1 (11,1)	6 (14,3)	0 (0,0)	,728
	nadir	19 (40,4)	4 (44,4)	15 (35,7)	0 (0,0)	
	hiç	25 (53,2)	4 (44,4)	21 (50,0)	2 (100,0)	
Mutsuzluk	sık	6 (12,8)	0 (0,0)	4 (9,5)	0 (0,0)	,532
	nadir	17 (36,2)	3 (33,3)	20 (47,6)	0 (0,0)	
	hiç	24 (51,1)	6 (66,7)	18 (42,9)	2 (100,0)	

Erişkin PKU'lu hastalarda PKU'da beslenme tedavisine tam uyumlularda, uyumsuzlarda, kısmi uyumlularda (Phe içermeyen tıbbi formula alıp beslenme tedavisine uymayanlarda) sinirlilik istatistiksel anlamlı olarak ($p=0,028$) daha fazla görülmektedir, diğer tüm durumlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4.10).

Tek başına ilaç (sapropterin) kullanan vakalarda ($n=2$) hiçbir durum “sık” görülmemektedir. PKU beslenme tedavisine uyumsuzlar ($n=9$) ile kısmi uyumlular (Phe içermeyen tıbbi formularyı kullanıp beslenme tedavisine uymayanlar) ($n=42$) karşılaştırıldığında; sinirlilik dışındaki ($p=0,028$) neredeyse tüm durumlar, kısmi uyumlularda daha fazla görülmektedir. PKU beslenme tedavisine tam uyumlular ile uyumsuzlar karşılaştırıldığında; konsantrasyon bozukluğu, huzursuzluk, hareketlilik, sinirlilik, içine kapanık olma hariç tüm durumlar tam uyumlu grupta daha fazla görülmektedir (Tablo 4.10).

En “sık” görülen durumlar değerlendirildiğinde; tam uyumlularda sinirlilik (%34,0) ve inatçılık (%34,0), uyumsuzlarda inatçılık (%33,3), kısmi uyumlularda ise öğrenmede güçlük (%45,2) olarak belirlenmiştir (Tablo 4.10).

5. TARTIŞMA

Fenilketonüri (PKU)'de tedavi yöntemi fenilalanin (Phe)'den kısıtlı, tirozin (Tyr)'den zengin, Phe içemeyen tıbbi formula ve düşük proteinli özel ürün destekli beslenme tedavisidir. Altın standart olan beslenme tedavisi dışında, yanıtı vakalarda tetrahidrobiopterin (BH₄) ve başka tedaviler (büyük nötral amino asitler, glikomakroglobulin, fenilalanin amonyak liyaz, gen terapisi, mikrobiyom düzenlemesi) de kullanılmakta ya da deneme aşamasındadır. Erişkin hayatta PKU'lu hastalarda tedaviye uyumda çeşitli nedenlerle (kendi başına beslenme, PKU'da porsiyonlama kurallarına uymama, PKU'dan vegan beslenme tarzına geçiş, okul, iş ya da sosyal hayat nedeniyle ev dışında beslenme, uzun süre beslenme tedavisi uygulama sonucu oluşan stres, erişkin dönemde kaçak beslenme ile daha az toksik etkilenme olacağı düşüncesi v.b.) sorunlar olabilmektedir. Tedaviye uyumda yetersizlikler olması durumunda farklı nörokognitif bozukluklar ve psikososyal sorunlar görülebilmektedir. Tedaviye uyum olsa bile PKU'da büyüme, nörokognitif gelişim, psikososyal durum ve yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenebilmektedir (4).

Erişkin PKU'lu hastalarda tedaviye uyum ve psikososyal durumlarının değerlendirilmesinin amaçlandığı bu çalışmamızda; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nden fenilketonüri tanısıyla takip edilen erişkin yaş (>18 yaş) hastaları alınarak retrospektif olarak dosyaları incelendi ve anket uygulandı. Böylece gönüllü olurları alınmış katılımcıların (n=100) (50 erkek, 50 kadın) tedaviye uyumları ve psikososyal durumları değerlendirildi.

Araştırmamızda hastaların cinsiyeti, tanısı, yaşı, tanı yaşı, beslenme tedavisine uyumları, ek tanıları, geçirdiği hastalıkları, eğitim durumu, medeni hali, çalışma durumu, mesleği, geçimini sağlayan kişi ve yaptığı egzersiz türü hasta dosyalarının incelenmesi ve anket yoluyla hasta görüşmesi yapılarak belirlendi. Ayrıca gönüllü katılımcılara iletişim (telefon) yoluyla 17 sorudan (unutkanlık, öğrenmede güçlük, konsantrasyon bozukluğu, dikkatsizlik, çabuk yorulma, huzursuzluk, çekingenlik ve kendine güvensizlik, hareketlilik ve yerinde duramama, sinirlilik, inatçılık, korkaklık ve ürkeklik, kendi başına birşey yapamama, kaygılı ve kuruntulu olma, arkadaşsız ve yalnız olma, saldırganlık ve kavgacı olma, durgun ve

içine kapanık olma, mutsuzluk ve neşesizlik durumlarını değerlendiren) oluşan anket uygulandı.

Ceberio L. ve ark.'nın (2) 2019 yılında yaptığı araştırma sonucuna göre; PKU'lu vakalarda ömürboyu PKU'nun gösterdiği gelişim ve/veya değişim; PKU'lu bireyin genotip-fenotip tanı durumu, tanı yaşı ve PKU beslenme tedavisine uyumu ile yakından ilişkilidir (2). PKU'da beslenme tedavisine uyumsuzluk erişkin PKU vakalarında %61,5 iken, çocuk ve adolesanlarda %25,5'tur (75). PKU tedavisine uyumsuz erişkin PKU'lularda en sık görülen komplikasyonlar; nöropsikiyatrik fonksiyonlar ile (entellektüel yetersizlik, otizm, depresyon, anksiyete, fobiler) ilişkilidir (76). Azalmış bilişsel fonksiyonlar (görsel-uzamsal dikkat, sürekli dikkat, görsel-motor dikkat, sözel hafıza, öğrenme, yönetici fonksiyonlar) görülebilen (77), entellektüel yetersizlik, davranış problemleri, öğrenme güçlüğü, nöbetler ve agresiviteye sık rastlanabilmektedir (78). Ayrıca, PKU tedavisine uyum gösterenler bile, kardiyovasküler, böbrek ve iskelet sistemi sorunları ile karşılaşılabilir (2). Osteoporoz (erişkin yaşta mortalite ve morbiditeyi etkiler) ve kemik kırıkları (79), kardiyovasküler sorunlar (aortik sertlik), azalmış böbrek fonksiyonu, proteinüri, hipertansiyon (80), karbonhidrat intoleransı ve insülin direnci (81) bildirilmektedir (2).

Bu çalışmada da Ceberio L. ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde, PKU hastalarının tanıları, tanı yaşları ve PKU'da beslenme tedavisine uyumları ile hastaların psikososyal durumları karşılaştırılmıştır. Ayrıca hastalar PKU'da görülebilen ek tanılar ve geçirilmiş hastalıklar yönünden incelenmiştir.

Jahja R. ve ark.'nın 2017 yılında yaptığı çalışmada; erken tanı almış ve PKU beslenme tedavisine uyumu olan 57 adet PKU vakası ile çalışılmış ve değerlendirme sonucunda; kontrol grubuna göre PKU hastalarının hafif daha düşük IQ'ları, çalışma hafızaları ve önleme kontrolleri varken, daha fazla içsel akıl sağlığı problemleri, depresyon ve kaçınmacı davranış sorunları olduğu görüldü (82).

Çalışma grubunda tüm erişkin PKU vakalarımızın (n=100) %50'si erkek, %50'si kadındı, erkek-kadın eşit sayıda katılım göstermekteydi (Tablo 4.2).

Araştırmaya katılan gönüllü vakaların %17'si hafif PKU iken %83'ü klasik PKU olarak belirlendi. Çalışma grubunda klasik PKU/hafif PKU vaka oranının belirgin yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 4.2).

Çalışma grubundaki hastaların (n=100) yaşları incelendiğinde; en küçük yaşı 18 yaş, en büyük yaşı 46 yaş, ortalama $\pm$ SS değerinin $24,5 \pm 5,5$, mod'unun 21 yaş olduğu tespit edildi (Tablo 4.1).

PKU'da tanı yaşını incelediğimizde; 0-3 ay erken tanı, 3 ay-7 yaş geç tanı, 7 yaşın sonrasında tanı almamış vakalar olarak değerlendirilmektedir (52). Birçok Avrupa ülkesinde tanı/tedavinin 21 günde başlatılması önerilmektedir (5). Bu araştırmada katılan erişkin PKU'ların %32'sinin 0-21 gün arası, %19'unun 21 gün-3 ay arası, %41'inin 3 ay-7 yaş arası, %8'inin ise yedi yaş sonrası tanı aldığı görüldü. Tüm vakaların %53'ünün erken tanı olan ilk üç ayda tanı aldığı, geç tanının %41, tanı almamış vakaların ise %8 olduğu belirlendi. Geç tanı oranının yüksek (%41) ve tanı almamış oranının %8 olmasının, erişkin yaş PKU'ların doğum tarihlerinin "Sağlık Bakanlığı Yenidoğan Tarama Programı"nın olmadığı ya da yeterli seviyede uygulanamadığı dönemlere rastladığı şeklinde yorumlandı (Tablo 4.2).

Çalışmalarda beslenme tedavisine uyum açısından;PKU hastaları erişkin yaşlarda Phe'den kısıtlı, Tyr'den zengin, Phe içermeyen tıbbi formula ve düşük proteinli özel ürün destekli PKU beslenme tedavisinden vegan tarzı beslenme şekline dönebildiği bildirilmektedir. Erişkin yaşta hastalar porsiyonlara uymakta, beslenme tedavisini uygulamakta çeşitli nedenlere bağlı sorunlar yaşayabilmektedirler. Bu çalışmamızda vakaların %47'sinin PKU beslenme tedavisine uyduğu (tam uyumlu), %9'unun tedaviyi uygulamadığı (uyumsuz), %42'sinin Phe içermeyen tıbbi formularyı alıp PKU beslenme tedavisini uygulamadığı (kısmi uyumlu), %2'sinin ise tek başına ilaç tedavisi (sapropterin) aldığı görüldü. Erişkin yaşta beslenme tedavisine tam uyumlu oranının %47'de kalması o yaş grubundaki tedavi zorluğu olarak yorumlandı (Tablo 4.2).

Çalışmalarda; geç tanı almış, tanı almamış ya da tanı alıp tedavisine uymamış hastalarda bazı hastalıklar görülebilmekte veya PKU'dan bağımsız olarak birliktelik gösterebildiği bildirilmektedir. Bu çalışmada %63 vakada ek bir tanı görülmedi. Epilepsi (%17), osteoporoz (%10), dikkat eksikliği hiperaktivite (%7), depresyon (%3), polikistik over sendromu (%2), skolyoz (%2), hepatit B (%2) dışında %1 vakada Wilson Sendromu, Marfan Sendromu, bipolar bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk görülmüştür. Epilepsi, osteoporoz ve dikkat eksikliğihiperaktivite PKU'ya en sık birliktelik gösteren ek tanılar olmuştur (Tablo 4.3). Burton B. ve ark.'nın (25) 2018 yılı çalışmasında; izlenen PKU vakalarında dermatit, egzema, astım, alerjik ve kronik rinit, alopesi, böbrek taşı, böbrek yetersizliği (hipertansiyon varlığı ve yokluğunda), gastroözefagial reflü, gastrit, özefajit, anemi, ürtiker, şişmanlık

kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak ($p \leq 0,05$) daha fazla görüldüğü bildirilmişti. Bilder DA. ve ark.'nın (52) 2017 yılı araştırmasında ise; ağrı bozuklukları (%57,4), depresyon (%16,3), anksiyete (%13,8), uyku bozukluğu (%9,0), bipolar bozukluk (%3,7), dikkat eksikliği-hiperaktivite (%2,9), yeme bozuklukları (%2,6), epilepsi (%2,4) en sık karşılaşılan ek tanılarıdır.

Çalışmalarda PKU'nun seyri sırasında, tedaviye uyum durumuna göre birçok organ ve doku etkilenebildiği için, bazı hastalıklar görülebildiği bildirilmektedir. Bu çalışmada; %51 vakada bildirilmiş bir geçirilmiş hastalık görülmezken, %8'inde astım, %5'inde egzema, %3'ünde over kisti, %3'ünde nefrolitiazis belirlenmiştir. Tüm vakaların ($n=100$) %5'i inguinal herni operasyonu, %3'ü tonsillektomi geçirmiştir. Ek hastalıklar açısından astım ve egzemanın en sık görüldüğü PKU'da, hastalığa alerjik hastalıkların eşlik edebileceği şeklinde yorumlandı (Tablo 4.4).

Bu çalışmada; PKU hastaların %3'ünün ilköğretim mezunu, %15'inin ilköğretim mezunu, %21'inin lise okuduğu ya da mezunu olduğu, %36'sının üniversite okuduğu ya da mezunu olduğu, %1'inin yüksek lisans okuduğu, %24'ünün ise özel eğitim aldığı belirlendi. Tüm erişkin PKU vakalarının %58'inin lise ve üzeri eğitim kurumlarından mezun olduğu görüldü (Tablo 4.2). Jahja R. ve ark.'nın 2017 yılı çalışmasında; çalışmaya katılan tüm vakaların ($n=21$) %100'ünün lise mezunu, %38'inin mesleki eğitim aldığı, %29'unun ise üniversite ve lisansüstü eğitim aldığı belirlenmişti (36). Bu çalışmadaki vakaların %37'sinin üniversite okuması veya mezunu olması ile lisansüstü eğitim alması dikkat çekiciydi.

Bu çalışmada; PKU hastalarının %92 bekar, %6 evli, %2 boşanmış olduğu tespit edildi, %5 vakanın çocuğu vardı. Tüm erişkin PKU vakalarının yaşı $24,5 \pm 5,5$ (ortalama $\pm$ SS) yıl olarak belirlendi, katılımcılardaki bekar yüzdesinin %92 olması grubun yaş ortalamasının erişkinler için düşük olması durumuna bağlandı (Tablo 4.2). Jahja R. ve ark.'nın 2017 yılı çalışmasında ise; tüm erişkin PKU vakalarının ($n=21$) %76'sının uzun dönem ilişkisi olduğu, %62'sinin ise geçmişte iki veya daha fazla uzun süreli ilişkisi olduğu tespit edildiği bildirilmişti (36).

Bu çalışmadaki PKU hastaların %32'sinin bir işte çalıştığı, %68'inin ise çalışmadığı görüldü (Tablo 4.2).

Bu çalışmadaki erişkin PKU vakalarının mesleki durumları incelendiğinde; %40 vakanın bir meslek sahibi olmadığı, %24'ünün ise öğrenci olduğu gözlemlendi. %6 vaka

muhasebeci, %4 ofisboy, %2 garson, %2 kasiyer olarak en sık mesleklerdi. Yönetici olan %1 vaka ve diyetisyen olan %1 vaka görüldü. Dikkat ve matematiksel zeka gerektiren muhasebecilik mesleğinin öğrencilikten sonra en sık meslek olması dikkat çekici olarak yorumlandı (Tablo 4.5). Jahja R. ve ark.'nın çalışmasındaki tüm vakaların (n=21) meslek sahibi olduğu bildirilmişti (36).

Bu çalışmada PKU hastalarının geçimini sıklıkla (%71) babalarının sağladığı, %27'sinin kendi geçimini sağladığı, %1'inin anne, %1'inin diğer (eş) tarafından sağlandığı saptandı (Tablo 4.2). Jahja R. ve ark.'nın çalışmasındaki tüm PKU'luların %33'ünün ortalama üstü kazancı vardı, %57'sinin kendi evi olduğu bildirilmişti (36).

Bu araştırmada PKU hastalarının egzersiz alışkanlıkları incelendiğinde; %60'ının düzenli bir egzersiz yapmadığı saptandı. Düzenli egzersiz yapanlar içinde ise fitness (%11), yürüyüş (%8), yüzme (%8), futbol (%7), pilates (%3) en sık yapılan egzersiz türleri olarak belirlendi (Tablo 4.6).

Erişkin PKU'larda tedaviye uyumda yetersizlikler olması durumunda farklı nörokognitif bozukluklar ve psikososyal sorunlar görülebilmektedir. Tedaviye uyum olsa bile PKU'da büyüme, nörokognitif gelişim, psikososyal durum ve yaşam kalitesi beklentinin altında olabilmektedir (54).

Unutkanlıkyakınması bu araştırmaya katılan tüm erişkin PKU (n=100)'ların %21,0'inde sık, %47,0'sinde nadir görülürken %32,0'sinde hiç yoktu (%68,0 vakada var, sinirlilikten sonra ikinci en fazla görülen yakınmaydı) (Tablo 4.7). Tanı sınıflamasına göre; hafif PKU'da %11,8 sık, %52,9 nadir, %35,3 hiç, klasik PKU'da %22,9 sık, %45,8 nadir, %31,3 hiç olarak bulundu, Klasik PKU'da unutkanlık daha fazla görüldü ancak aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,590$) (Tablo 4.8). Tanı yaşında; 0-21 gün arası tanılılarda %15,6 sık, %59,4 nadir, %25,0 hiç, 21 gün-3 ay arası %10,5 sık, %52,6 nadir, %36,8 hiç, 3 ay-7 yaş arası %24,4 sık, %34,1 nadir, %41,5 hiç, 7 yaş sonrası tanı alanlarda %50,0 sık, %50,0 nadir, %0,0 hiç olarak bulundu, yedi yaş sonrası tanı alanlarda daha fazla unutkanlık görüldü ancak aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,066$) (Tablo 4.9). Beslenme tedavisine uyuma göre; tam uyumlularda %21,3 sık, %42,6 nadir, %36,2 hiç, uyumsuzlarda %11,1 sık, %44,4 nadir, %44,4 hiç, kısmi uyumlularda %23,8 sık, %54,8 nadir, %21,4 hiç, tek başına ilaç (BH₄) kullananlarda %0,0 sık, %0,0 nadir, %100,0 hiç olarak bulundu, kısmi uyumlularda daha fazla unutkanlık görüldü ancak aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,258$) (Tablo 4.10).

Öğrenmede güçlüğü yakınmasına göre; gönüllü katılımcıların %34,0'ünde sık (inatçılıktan sonra en "sık" görülen ikinci yakınma), %23,0'ünde nadir görülürken %43,0'ünde hiç yoktu (Tablo 4.7). Tanı sınıflamasına göre; hafif PKU'da %21,5 sık, %17,6 nadir, %58,8 hiç, klasik PKU'da %36,1 sık, %24,1 nadir, %39,8 hiç olarak bulundu, klasik PKU'da öğrenmede güçlük daha fazla görüldü ancak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,348$) (Tablo 4.8). Tanı yaşına göre; 0-21 gün arası tanı alanlarda %15,6 sık, %21,9 nadir, %62,5 hiç, 21 gün-3 ay arası %15,8 sık, %21,1 nadir, %63,2 hiç, 3 ay-7 yaş arası %53,7 sık, %24,4 nadir, %22,0 hiç, 7 yaştan sonra tanı alanlarda %50,0 sık, %25,0 nadir, %25,0 hiç olarak bulundu, üç ay sonrası tanı alanda istatistiksel anlamlı olarak ($p=0,003$) daha fazla öğrenmede güçlük görüldü (Tablo 4.9). Beslenme tedavisine uyumda; tam uyumlularda %29,8 sık, %23,4 nadir, %46,8 hiç, uyumsuzlarda %11,1 sık, %33,3 nadir, %55,6 hiç, kısmi uyumlularda (tıbbi formula alıp beslenme tedavisi uygulamayanlarda) %45,2 sık, %19,0 nadir, %35,7 hiç, tek başına ilaç (BH₄) kullananlarda %0,0 sık, %50,0 nadir, %50,0 hiç olarak bulundu, aralarında anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,397$) (Tablo 4.10).

Konsantrasyon bozukluğu yakınması; gönüllü katılımcıların %24,0'ünde sık, %33,0'ünde nadir görülürken %43,0'ünde hiç yoktu (Tablo 4.7). Tanı sınıflamasına göre; hafif PKU'da %11,8 sık, %35,3 nadir, %52,9 hiç, klasik PKU'da %26,5 sık, %32,5 nadir, %41,0 hiç olarak bulundu, klasik PKU'da konsantrasyon bozukluğu daha fazla görüldü ancak aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,410$) (Tablo 4.8). Tanı yaşına göre; 0-21 gün arası tanılılarda %6,3 sık, %37,5 nadir, %56,3 hiç, 21 gün-3 ay arası %10,5 sık, %31,6 nadir, %57,9 hiç, 3 ay-7 yaş arası %41,5 sık, %26,8 nadir, %31,7 hiç, 7 yaştan sonra tanı alanlarda %37,5 sık, %50,0 nadir, %12,5 hiç olarak bulundu, üç aydan sonra tanı alanlarda istatistiksel anlamlı olarak ($p=0,006$) daha fazla konsantrasyon bozukluğu görüldü (Tablo 4.9). Beslenme tedavisine uyuma göre; tam uyumlularda %25,5 sık, %25,5 nadir, %48,9 hiç, uyumsuzlarda %11,1 sık, %55,6 nadir, %33,3 hiç, kısmi uyumlularda %26,2 sık, %38,1 nadir, %35,7 hiç, tek başına ilaç kullananlarda %0,0 sık, %0,0 nadir, %100,0 hiç olarak bulundu, beslenme tedavisine tam uyumlularda daha az görülmesine rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,319$) (Tablo 4.10).

Dikkatsizlik yakınması; tüm katılımcıların ($n=100$) %24,0'ünde sık, %26,0'ünde nadir görülürken %50,0'ünde hiç yoktu (Tablo 4.7). Tanı sınıflamasına göre; hafif PKU'da %17,6 sık, %17,6 nadir, %64,7 hiç, klasik PKU'da %25,3 sık, %27,7 nadir, %47,0 hiç olarak bulundu, klasik PKU'da dikkatsizlik daha fazla görüldü ancak aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,411$) (Tablo 4.8). Tanı yaşına göre; 0-21 gün arası tanılılarda %9,4 sık, %18,8

nadir, %71,9 hiç, 21 gün-3 ay arası %10,5 sık, %26,3 nadir, %63,2 hiç, 3 ay-7 yaş arası %39,0 sık, %26,8 nadir, %34,1 hiç, 7 yaştan sonra tanı alanlarda %37,5 sık, %50,0 nadir, %12,5 hiç olarak bulundu, üç aydan sonra tanı alanda istatistiksel anlamlı olarak ($p=0,004$) daha fazla dikkatsizlik görüldü (Tablo 4.9). Beslenme tedavisine uyuma göre; tam uyumlularda %27,7 sık, %17,0 nadir, %55,3 hiç, uyumsuzlarda %11,1 sık, %11,1 nadir, %77,8 hiç, kısmi uyumlularda %23,8 sık, %40,5 nadir, %35,7 hiç, tek başına ilaç kullananlarda %0,0 sık, %0,0 nadir, %100,0 hiç olarak bulundu, kısmi uyumlularda (tıbbi formula kullanıp beslenme tedavisini uygulamayanlarda) daha fazla görülmesine rağmen anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,065$) (Tablo 4.10).

Çabuk yorulmayakınması; vakaların %23,0'ünde sık, %27,0'sinde nadir görülürken %50,0'sinde hiç yoktu (Tablo 4.7). Tanı sınıflamasına göre; hafif PKU'da %17,6 sık, %47,1 nadir, %35,3 hiç, klasik PKU'da %24,1 sık, %22,9 nadir, %53,0 hiç olarak bulundu, hafif PKU'da çabuk yorulma daha fazla görüldü ancak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,123$) (Tablo 4.8). Tanı yaşına göre; 0-21 gün arası tanılılarda %21,9 sık, %28,1 nadir, %50,0 hiç, 21 gün-3 ay arası %21,1 sık, %31,6 nadir, %47,4 hiç, 3 ay-7 yaş arası %19,5 sık, %24,4 nadir, %56,1 hiç, 7 yaştan sonra tanı alanlarda %50,0 sık, %25,0 nadir, %25,0 hiç olarak bulundu, gruplar arası anlamlı bir fark yoktu ($p=0,621$) (Tablo 4.9). Beslenme tedavisine uyuma göre; tam uyumlularda %21,3 sık, %31,9 nadir, %46,8 hiç, uyumsuzlarda %22,2 sık, %22,2 nadir, %55,6 hiç, kısmi uyumlularda %26,2 sık, %21,4 nadir, %52,4 hiç, tek başına ilaç (BH₄) kullananlarda %0,0 sık, %50,0 nadir, %50,0 hiç olarak bulundu, gruplar arası anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,892$) (Tablo 4.10).

Huzursuzlukyakınması; tüm katılımcıların ($n=100$) %14,0'ünde sık, %32,0'sinde nadir görülürken %54,0'ünde hiç yoktu (Tablo 4.7). Tanı sınıflamasında; hafif PKU'da %0,0 sık, %47,1 nadir, %52,9 hiç, klasik PKU'da %16,9 sık, %28,9 nadir, %54,2 hiç olarak bulundu, hafif PKU'da huzursuzluk "sık" olarak görülmezken gruplar arası anlamlı bir fark yoktu ($p=0,115$) (Tablo 4.8). Tanı yaşına göre; 0-21 gün arası tanılılarda %3,1 sık, %34,4 nadir, %62,5 hiç, 21 gün-3 ay arası %0,0 sık, %31,6 nadir, %68,4 hiç, 3 ay-7 yaş arası %26,8 sık, %29,3 nadir, %43,9 hiç, 7 yaştan sonra tanı alanlarda %25,0 sık, %37,5 nadir, %37,5 hiç olarak bulundu, üç aydan sonra tanı alanda istatistiksel anlamlı olarak ($p=0,037$) daha fazla huzursuzluk görüldü (Tablo 4.9). Beslenme tedavisine uyuma göre; tam uyumlularda %14,9 sık, %25,5 nadir, %56,9 hiç, uyumsuzlarda %0,0 sık, %44,4 nadir, %55,6 hiç, kısmi uyumlularda %16,7 sık, %38,1 nadir, %45,2 hiç, tek başına ilaç kullananlarda %0,0 sık, %0,0

nadir, %100,0 hiç olarak bulundu, gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,468$) (Tablo 4.10).

Çekingenlik ve kendine güvensizlikyakınması; hastaların %13,0'ünde sık, %35,0'inde nadir görülürken %52,0'sinde hiç yoktu (Tablo 4.7). Tanı sınıflamasına göre; hafif PKU'da %11,8 sık, %35,3 nadir, %52,9 hiç, klasik PKU'da %13,3 sık, %34,9 nadir, %51,8 hiç olarak bulundu, iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,986$) (Tablo 4.8). Tanı yaşına göre; 0-21 gün arası tanılılarda %9,4 sık, %34,4 nadir, %56,3 hiç, 21 gün-3 ay arası %10,5 sık, %42,1 nadir, %47,4 hiç, 3 ay-7 yaş arası %17,1 sık, %36,6 nadir, %46,3 hiç, 7 yaştan sonra tanı alanlarda %12,5 sık, %12,5 nadir, %75,0 hiç olarak bulundu, 21 gün öncesi tanı alanlarda daha az görülmesine rağmen istatistiksel anlamlı farka rastlanmadı ($p=0,723$) (Tablo 4.9). Beslenme tedavisine uyuma göre; tam uyumlularda %17,0 sık, %40,4 nadir, %42,6 hiç, uyumsuzlarda %22,2 sık, %22,2 nadir, %55,6 hiç, kısmi uyumlularda (tıbbi formula alıp beslenme tedavisi uygulamayanlarda) %7,1 sık, %31,0 nadir, %61,9 hiç, tek başına ilaç kullananlarda %0,0 sık, %50,0 nadir, %50,0 hiç olarak bulundu, gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,505$) (Tablo 4.10).

Hareketlilik ve yerinde duramamayakınması; tüm vakaların ($n=100$) %23,0'ünde sık, %21,0'inde nadir görülürken %56,0'sında hiç yoktu (Tablo 4.7). Tanı sınıflamasına göre; hafif PKU'da %17,6 sık, %23,5 nadir, %58,8 hiç, klasik PKU'da %24,1 sık, %20,5 nadir, %55,4 hiç olarak bulundu, iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,841$) (Tablo 4.8). Tanı yaşına göre; 0-21 gün arası tanılılarda %18,8 sık, %15,6 nadir, %65,6 hiç, 21 gün-3 ay arası %0,0 sık, %36,8 nadir, %63,2 hiç, 3 ay-7 yaş arası %36,6 sık, %22,0 nadir, %41,5 hiç, 7 yaştan sonra tanı alanlarda %25,0 sık, %0,0 nadir, %75,0 hiç olarak bulundu, hareketlilik ve yerinde duramama üç aydan sonra tanı alanlarda istatistiksel anlamlı olarak fazla görüldü ($p=0,019$) (Tablo 4.9). Beslenme tedavisine uyuma göre; tam uyumlularda %25,5 sık, %14,9 nadir, %59,6 hiç, uyumsuzlarda %11,1 sık, %33,3 nadir, %55,6 hiç, kısmi uyumlularda %23,8 sık, %26,2 nadir, %50,0 hiç, tek başına ilaç (BH_4) kullananlarda %0,0 sık, %0,0 nadir, %100,0 hiç olarak bulundu, gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,587$) (Tablo 4.10).

Sinirlilikyakınması; tüm gönüllü katılımcıların ($n=100$) %28,0'inde sık (üçüncü en "sık" görülen yakınma), %47,0'sinde nadir görülürken %25,0'inde hiç yoktu. %75,0 vakada var olan sinirlilik, PKU'da en fazla görülen durum olarak tespit edildi (Tablo 4.7). Tanı sınıflamasına göre; hafif PKU'da %23,5 sık, %58,8 nadir, %17,6 hiç, klasik PKU'da %28,9

sık, %44,6 nadir, %26,5 hiç olarak bulundu, iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,549$) (Tablo 4.8). Tanı yaşına göre; 0-21 gün arası tanılılarda %21,9 sık, %43,8 nadir, %34,4 hiç, 21 gün-3 ay arası %15,8 sık, %73,7 nadir, %10,5 hiç, 3 ay-7 yaş arası %36,6 sık, %39,0 nadir, %24,4 hiç, 7 yaştan sonra tanı alanlarda %37,5 sık, %37,5 nadir, %25,0 hiç olarak bulundu, gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak bir farka rastlanmadı ($p=0,165$) (Tablo 4.9). Beslenme tedavisine uyuma göre; tam uyumlularda %34,0 sık, %38,3 nadir, %27,7 hiç, uyumsuzlarda %11,1 sık, %88,9 nadir, %0,0 hiç, kısmi uyumlularda (tıbbi formula alıp beslenme tedavisi uygulamayanlarda) %26,2 sık, %50,0 nadir, %23,8 hiç, tek başına ilaç (BH₄) kullananlarda %0,0 sık, %0,0 nadir, %100,0 hiç olarak bulundu, PKU beslenme tedavisine uyumsuzlarda %100,0 oranında görülen sinirlilik, tek başına ilaç kullananlarda hiç görülmezken gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p=0,028$) (Tablo 4.10).

İnatçılık yakınması; tüm vakaların %36,0'sında sık (en "sık" görülen durum), %21,0'inde nadir görülürken %43,0'ünde hiç yoktu (Tablo 4.7). Tanı sınıflamasına göre; hafif PKU'da %17,6 sık, %47,1 nadir, %35,3 hiç, klasik PKU'da %39,8 sık, %15,7 nadir, %44,6 hiç olarak bulundu, hafif PKU'da inatçılık anlamlı farkla daha fazla görülmektedir ($p=0,012$) (Tablo 4.8). Tanı yaşına göre; 0-21 gün arası tanılılarda %31,3 sık, %25,0 nadir, %43,8 hiç, 21 gün-3 ay arası %26,3 sık, %26,3 nadir, %47,4 hiç, 3 ay-7 yaş arası %39,0 sık, %17,1 nadir, %43,9 hiç, 7 yaştan sonra tanı alanlarda %62,5 sık, %12,5 nadir, %25,0 hiç olarak bulundu, gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farka rastlanmadı ($p=0,658$) (Tablo 4.9). Beslenme tedavisine uyuma göre; tam uyumlularda %34,0 sık, %21,3 nadir, %44,7 hiç, uyumsuzlarda %33,3 sık, %22,2 nadir, %44,4 hiç, kısmi uyumlularda %40,5 sık, %19,0 nadir, %40,5 hiç, tek başına ilaç (BH₄) kullananlarda %0,0 sık, %50,0 nadir, %50,0 hiç olarak bulundu, gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,917$) (Tablo 4.10).

Korkaklık ve ürkeklik yakınması; vakaların %5,0'inde sık (en az "sık" olan durum), %35,0'inde nadir görülürken %60,0'ında hiç yoktu (Tablo 4.7). Tanı sınıflamasına göre; hafif PKU'da %0,0 sık, %35,3 nadir, %64,7 hiç, klasik PKU'da %6,0 sık, %34,9 nadir, %59,0 hiç olarak bulundu, aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,577$) (Tablo 4.8). Tanı yaşına göre; 0-21 gün arası tanılılarda %3,1 sık, %25,0 nadir, %71,9 hiç, 21 gün-3 ay arası %0,0 sık, %26,3 nadir, %73,7 hiç, 3 ay-7 yaş arası %9,8 sık, %39,0 nadir, %51,2 hiç, 7 yaştan sonra tanı alanlarda %0,0 sık, %75,0 nadir, %25,0 hiç olarak bulundu, üç aydan sonra tanı alanlarda daha fazla görünmesine rağmen istatistiksel anlamlı farka rastlanmadı ($p=0,060$) (Tablo 4.9). Beslenme tedavisine uyuma göre; tam uyumlularda %4,3 sık, %44,7 nadir, %51,1 hiç, uyumsuzlarda %0,0 sık, %22,2 nadir, %77,8 hiç, kısmi uyumlularda %7,1 sık, %28,6 nadir,

%64,3 hiç, tek başına ilaç (BH₄) kullananlarda %0,0 sık, %0,0 nadir, %100,0 hiç olarak bulundu, gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,467) (Tablo 4.10).

Kendi başına birşey yapamamayakınması; vakaların %13,0'ünde sık, %24,0'ünde nadir görülürken %63,0'ünde hiç yoktu (Tablo 4.7). Tanı sınıflamasına göre; hafif PKU'da %0,0 sık, %5,9 nadir, %94,1 hiç, klasik PKU'da %15,7 sık, %27,7 nadir, %56,6 hiç olarak bulundu, kendi başına birşey yapamama klasik PKU'da istatistiksel anlamlı olarak daha fazla görüldü (p=0,013) (Tablo 4.8). Tanı yaşına göre; 0-21 gün arası tanılılarda %0,0 sık, %3,1 nadir, %96,9 hiç, 21 gün-3 ay arası %5,3 sık, %15,8 nadir, %78,9 hiç, 3 ay-7 yaş arası %24,4 sık, %43,9 nadir, %31,7 hiç, 7 yaştan sonra tanı alanlarda %25,0 sık, %25,0 nadir, %50,0 hiç olarak bulundu, üç aydan sonra tanı alanlarda ileri derecede anlamlı olarak fazla görüldü (p=0,000) (Tablo 4.9). Beslenme tedavisine uyuma göre; tam uyumlularda %14,9 sık, %29,8 nadir, %55,3 hiç, uyumsuzlarda %0,0 sık, %11,1 nadir, %88,9 hiç, kısmi uyumlularda %14,3 sık, %21,4 nadir, %64,3 hiç, tek başına ilaç (BH₄) kullananlarda %0,0 sık, %0,0 nadir, %100,0 hiç olarak bulundu, gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,502) (Tablo 4.10).

Kaygılı ve kuruntulu olmayakınması; vakaların %15,0'inde sık, %35,0'inde nadir görülürken %50,0'sinde hiç yoktu (Tablo 4.7). Tanı sınıflamasına göre; hafif PKU'da %5,9 sık, %35,3 nadir, %58,8 hiç, klasik PKU'da %16,9 sık, %34,9 nadir, %48,2 hiç olarak bulundu, klasik PKU'da daha fazla görülmesine rağmen anlamlı değildi (p=0,483) (Tablo 4.8). Tanı yaşına göre; 0-21 gün arası tanılılarda %15,6 sık, %21,9 nadir, %62,5 hiç, 21 gün-3 ay arası %5,3 sık, %36,8 nadir, %57,9 hiç, 3 ay-7 yaş arası %17,1 sık, %41,5 nadir, %41,5 hiç, 7 yaştan sonra tanı alanlarda %25,0 sık, %50,0 nadir, %25,0 hiç olarak bulundu, gruplar arası anlamlı bir farka rastlanmadı (p=0,295) (Tablo 4.9). Beslenme tedavisine uyuma göre; tam uyumlularda %21,3 sık, %31,9 nadir, %46,8 hiç, uyumsuzlarda %0,0 sık, %33,3 nadir, %66,7 hiç, kısmi uyumlularda %11,9 sık, %40,5 nadir, %47,6 hiç, tek başına ilaç (BH₄) kullananlarda %0,0 sık, %0,0 nadir, %100,0 hiç olarak bulundu, gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,424) (Tablo 4.10).

Arkadaşsız ve yalnız olmayakınması; vakaların %21,0'inde sık, %15,0'inde nadir görülürken %64,0'ünde hiç yoktu (saldırganlıktan sonra ikinci en az görülen durum) (Tablo 4.7). Tanı sınıflamasına göre; hafif PKU'da %0,0 sık, %11,8 nadir, %88,2 hiç, klasik PKU'da %25,3 sık, %15,7 nadir, %59,0 hiç olarak bulundu, klasik PKU'da anlamlı farkla daha fazla görüldü (p=0,042) (Tablo 4.8). Tanı yaşına göre; 0-21 gün arası tanılılarda %3,1 sık, %12,5 nadir, %84,4 hiç, 21 gün-3 ay arası %5,3 sık, %5,3 nadir, %89,5 hiç, 3 ay-7 yaş arası %41,5

sık, %19,5 nadir, %39,0 hiç, 7 yaştan sonra tanı alanlarda %25,0 sık, %25,0 nadir, %50,0 hiç olarak bulundu, üç aydan sonra tanı alanlarda fazla görülürken, ileri derecede anlamlı bulundu ($p=0,000$) (Tablo 4.9). Beslenme tedavisine uyuma göre; tam uyumlularda %19,1 sık, %19,1 nadir, %61,7 hiç, uyumsuzlarda %11,1 sık, %0,0 nadir, %88,9 hiç, kısmi uyumlularda (tıbbi formula alıp beslenme tedavisi uygulamayanlarda) %26,2 sık, %14,3 nadir, %59,5 hiç, tek başına ilaç (BH₄) kullananlarda %0,0 sık, %0,0 nadir, %100,0 hiç olarak bulundu, gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,530$) (Tablo 4.10).

Saldırganlık ve kavgacı olmayakınması; tüm vakaların ($n=100$) %9,0'unda sık, %14,0'ünde nadir görülürken %77,0'sinde hiç yoktu (en az görülen durum) (Tablo 4.7). Tanı sınıflamasına göre; hafif PKU'da %0,0 sık, %23,5 nadir, %76,5 hiç, klasik PKU'da %10,8 sık, %12,0 nadir, %77,1 hiç olarak bulundu, iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,205$) (Tablo 4.8). Tanı yaşına göre; 0-21 gün arası tanılılarda %6,3 sık, %12,5 nadir, %81,3 hiç, 21 gün-3 ay arası %0,0 sık, %15,8 nadir, %84,2 hiç, 3 ay-7 yaş arası %14,6 sık, %17,1 nadir, %68,3 hiç, 7 yaştan sonra tanı alanlarda %12,5 sık, %0,0 nadir, %87,5 hiç olarak bulundu, anlamlı fark yoktu ($p=0,452$) (Tablo 4.9). Beslenme tedavisine uyuma göre; tam uyumlularda %10,6 sık, %12,8 nadir, %76,6 hiç, uyumsuzlarda %0,0 sık, %22,2 nadir, %77,8 hiç, kısmi uyumlularda %9,5 sık, %14,3 nadir, %76,2 hiç, tek başına ilaç (BH₄) kullananlarda %0,0 sık, %0,0 nadir, %100,0 hiç olarak bulundu, gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,915$) (Tablo 4.10).

Durgun ve içine kapanık olmayakınması; erişkin PKU hastalarının %10,0'unda sık, %38,0'inde nadir görülürken %52,0'sinde hiç yoktu (Tablo 4.7). Tanı sınıflamasına göre; hafif PKU'da %5,9 sık, %29,4 nadir, %64,7 hiç, klasik PKU'da %10,8 sık, %39,8 nadir, %49,4 hiç olarak bulundu. Klasik PKU'da durgun ve içine kapanık olma daha fazla görülmesine rağmen iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,501$) (Tablo 4.8). Tanı yaşına göre; 0-21 gün arası tanılılarda %6,3 sık, %28,1 nadir, %65,6 hiç, 21 gün-3 ay arası %15,8 sık, %31,6 nadir, %52,6 hiç, 3 ay-7 yaş arası %12,2 sık, %43,9 nadir, %43,9 hiç, 7 yaştan sonra tanı alanlarda %0,0 sık, %62,5 nadir, %37,5 hiç olarak bulundu, anlamlı fark yoktu ($p=0,346$) (Tablo 4.9). Beslenme tedavisine uyuma göre; tam uyumlularda %6,4 sık, %40,4 nadir, %53,2 hiç, uyumsuzlarda %11,1 sık, %44,4 nadir, %44,4 hiç, kısmi uyumlularda %14,3 sık, %35,7 nadir, %50,0 hiç, tek başına ilaç (BH₄) kullananlarda %0,0 sık, %0,0 nadir, %100,0 hiç olarak bulundu, gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,728$) (Tablo 4.10).

Mutsuzluk ve neşesizliki yakınması; araştırmamıza katılan tüm erişkin PKU vakalarının (n=100) %10,0'unda sık, %40,0'ında nadir görülürken %50,0'sinde hiç yoktu (Tablo 4.7). Tanı sınıflamasına göre; hafif PKU'da %0,0 sık, %47,1 nadir, %52,9 hiç, klasik PKU'da %12,0 sık, %38,6 nadir, %49,4 hiç olarak bulundu, iki grup arasında anlamlı farka rastlanmadı (p=0,311) (Tablo 4.8). Tanı yaşına göre; 0-21 gün arası tanılılarda %6,3 sık, %31,3 nadir, %62,5 hiç, 21 gün-3 ay arası %5,3 sık, %47,4 nadir, %47,4 hiç, 3 ay-7 yaş arası %12,2 sık, %41,5 nadir, %46,3 hiç, 7 yaştan sonra tanı alanlarda %25,0 sık, %50,0 nadir, %25,0 hiç olarak bulundu, anlamlı fark yoktu (p=0,412) (Tablo 4.9). Beslenme tedavisine uyuma göre; tam uyumlularda %12,8 sık, %36,2 nadir, %51,1 hiç, uyumsuzlarda %0,0 sık, %33,3 nadir, %66,7 hiç, kısmi uyumlularda %9,5 sık, %47,6 nadir, %42,9 hiç, tek başına ilaç (BH₄) kullananlarda %0,0 sık, %0,0 nadir, %100,0 hiç olarak bulundu, gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,532) (Tablo 4.10).

Sonuç olarak; erişkin fenilketonüri vakalarında tedaviye uyum ve psikososyal durumun değerlendirildiği bu çalışmamızda; erişkin PKU hastası olan tüm gönüllü katılımcıların (n=100, 50 erkek, 50 kadın) $24,5 \pm 5,5$ (ortalama $\pm$ SS) yaş aralığında (18-46 yaş arasında), %83'ünün klasik PKU'lu, %41'inin 3 ay-7 yaş arası tanı alarak geç tanı olduğu (0-3 ay arası tanı alanlar %51), %47'sinin PKU'da beslenme tedavisine tam uyumlu olduğu, %37'sinin ek tanısı olduğu ve bunlar içinde en sık epilepsi (%17) görüldüğü, %49'unun geçirdiği hastalığı olduğu ve sıklıkla astımla (%8) karşılaşıldığı, %37'sinin lisans ve lisansüstü eğitim aldığı (%24'ü özel eğitim almakta), %92'sinin bekar olduğu, %32'sinin bir işte çalıştığı, %40'ının bir meslek sahibi olduğu ve en sık muhasebe işinde çalıştıkları (%24'ü öğrenci), %71'inin geçimini babasının sağladığı (%27'si geçimini kendi sağlamakta), %40'ının düzenli bir egzersiz yaptığı ve en sık fitness (%11) yaptığı tespit edildi.

Katılımcılara uygulanan anket sonucunda erişkin PKU vakalarında; sinirlilik %75, unutkanlık %68 ile en fazla görülen durumlar, inatçılık %36, öğrenmede güçlük %34, sinirlilik %28 ile “sık” olarak en fazla görülen durumlardır. Saldırganlık %23, arkadaşsızlık ve yalnız olma %36, kendi başına birşey yapamama %37, korkaklık ve ürkeklik %40 ile en az görülen durumlar, korkaklık ve ürkeklik (%5), saldırganlık (%9) en az “sık” görülen durumlarıdır.

Tanı ile anket sorularının karşılaştırılmasında; tüm durumlar klasik PKU vakalarında hafif PKU vakalarından daha fazla “sık” olarak görülmüştür. Çabuk yorulma, huzursuzluk, sinirlilik ve inatçılık dışındaki tüm durumlar klasik PKU'larda hafif PKU'lara göre daha fazla

görülmektedir. İnatçılık, kendi başına birşey yapamama, arkadaşsız ve yalnız olma durumlarının değerlendirmesi istatistiksel anlamlı olarak ölçüldü (sırasıyla $p=0,012$, $0,013$, $0,042$). Hafif PKU’da sinirlilik (%23,5), klasik PKU’da ise inatçılık (%39,8) en “sık” görülen durumlardır. En fazla görülen ise hafif PKU’da % 82,4 ile, klasik PKU’da % 73,5 ile sinirlilikti.

Tanı yaşı ile anket sorularının karşılaştırılmasında; öğrenmede güçlük, konsantrasyon bozukluğu, dikkatsizlik, huzursuzluk üç ay sonrasında tanı alanlarda istatistiksel anlamlı (sırasıyla $p=0,003$, $0,006$, $0,004$, $0,037$) olarak fazla görülmektedir. Hareketlilik ve yerinde duramama 3 ay-7 yaş arasında tanı alanlarda istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,019$) fazla bulunmuştur. Kendi başına birşey yapamama, arkadaşsız ve yalnız olma üç ay sonrası tanı alanlarda ileri derecede anlamlı (sırasıyla $p=0,000$, $0,000$) olarak bulunmuştur. 0-21 gün arası tanı alanlarda inatçılık (%31,3) en “sık” görülen durumken, unutkanlık en fazla görülen (%75,0) durumdu. 21 gün-3 ay arası tanı alanlarda en “sık” görülen durum yine inatçılık (%26,3) iken, sinirlilik %89,5 ile en fazla görülen durumdu. 3 ay-7 yaş arası tanı alanlarda öğrenmede güçlük (%53,7) ile en “sık” karşılaşılrken, %78,0 ile en fazla görülmektedir. Yedi yaş sonrası tanı alanlarda ise unutkanlık (%100,0) en fazla görülen durumdur.

Erişkin PKU’lu hastalarda PKU’da beslenme tedavisini uygulayanlarda (tam uyumlu), uygulamayanlarda (uyumsuz), Phe içermeyen tıbbi formula alıp beslenme tedavisine uymayanlarda (kısmi uyumlu) sinirlilik istatistiksel anlamlı olarak ($p=0,028$) daha fazla görülmektedir, diğer tüm durumlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4.10). Tek başına ilaç (sapropterin) kullanan vakalarda ($n=2$) hiçbir durum “sık” görülmemektedir. PKU beslenme tedavisine tam uyumlular ($n=9$) ile kısmi uyumlular ($n=42$) karşılaştırıldığında; sinirlilik dışındaki ($p=0,028$) neredeyse tüm durumlar kısmi uyumlularda (Phe içermeyen tıbbi formula kullanıp beslenme tedavisine uymayanlarda) daha fazla görülmektedir. PKU beslenme tedavisine tam uyumlular ile uyumsuzlar karşılaştırıldığında; konsantrasyon bozukluğu, huzursuzluk, hareketlilik, sinirlilik, içine kapanık olma hariç tüm durumlar tam uyumlularda daha fazla görülmekteydi. En “sık” görülen durumlar değerlendirildiğinde; beslenme tedavisine tam uyumlularda sinirlilik (%34,0) ve inatçılık (%34,0), uyumsuzlarda inatçılık (%33,3), kısmi uyumlularda ise öğrenmede güçlük (%45,2) olarak belirlenmiştir.

6. SONUÇLAR

1. **Erişkin fenilketonüri (PKU)'lerin değerlendirilmesinde;** yaş aralığı $24,5 \pm 5,5$ (ortalama $\pm$ SS), en yaşlı PKU 46 yaşındaydı.
2. Çoğunluğunun %83 ile klasik PKU'lu olduğu (hafif PKU %17) görüldü.
3. %51'inin erken tanı (0-3 ay), %41'inin geç tanı (3 ay-7 yaş), %8'inin tanı almamış vaka (>7 yaş) olduğu görüldü.
4. PKU'da beslenme tedavisine %47'sinin tam uyumlu, %9'unun uyumsuz, %42'sinin kısmi uyumlu (tıbbi formula alıp diyet yapmadığı) olduğu, %2'sinin tek başına ilaç (sapropterin) kullandığı tespit edildi.
5. %37 vakanın ek tanısının olduğu ve bunlar içinde en sık epilepsi (%17), osteoporoz (%10) ve dikkat eksikliği hiperaktivite (%7) görüldüğü belirlendi.
6. %49 vakanın geçirdiği hastalığı olduğu ve sıklıkla astım (%8) ve egzema (%5) ile karşılaşıldığı belirlendi.
7. Katılımcıların %21'inin lise okuduğu ya da mezunu olduğu, %37'sinin lisans ve lisansüstü eğitim aldığı belirlenirken, %24'ü özel eğitim almaktaydı.
8. %92'sinin bekar olduğu, %5'inin çocuk sahibi olduğu görüldü.
9. %32'sinin bir işte çalıştığı, %40'ının bir meslek sahibi olduğu ve en sık muhasebe (%6) işinde çalıştıkları, %71'inin geçimini babasının sağladığı, %27'sinin geçimini kendi sağladığı belirlendi.
10. %40'ının düzenli bir egzersiz yaptığı ve en sık %11 ile fitness yaptığı tespit edildi.
11. **Psikososyal durum değerlendirmesinde;** sinirlilik %75, unutkanlık %68 ile en fazla görülen, inatçılık %36, öğrenmede güçlük %34, sinirlilik %28 ile “sık” olarak en fazla görülen durumlarıdır.
12. Saldırganlık %23, arkadaşsızlık ve yalnız olma %36, kendi başına birşey yapamama %37 ile en az görülen, korkaklık ve ürkeklik %5 ile, saldırganlık %9 ile en az “sık” görülen durumlarıdır.
13. **Tanı ile anket sorularının karşılaştırılmasında;** tüm durumlar klasik PKU vakalarında hafif PKU vakalarından daha fazla “sık” olarak görüldü.
14. Çabuk yorulma, huzursuzluk, sinirlilik ve inatçılık dışındaki tüm durumlar klasik PKU'larda hafif PKU'lara göre daha fazla görülmekteydi.
15. İnattıcılık hafif PKU'da, kendi başına birşey yapamama, arkadaşsız ve yalnız olma ise klasik PKU'da istatistiksel anlamlı fazlaydı (sırasıyla $p=0,012$, $0,013$, $0,042$).

16. Hafif PKU'da sinirlilik (%23,5), klasik PKU'da ise inatçılık (%39,8) en "sık" görülen durumlar, en fazla görülen ise hafif PKU'da % 82,4 ile, klasik PKU'da % 73,5 ile sinirliliktir.
17. **Tanı yaşı ile anket sorularının karşılaştırılmasında;** öğrenmede güçlük, konsantrasyon bozukluğu, dikkatsizlik, huzursuzluk üç ay sonrasında tanı alanlarda istatistiksel anlamlı (sırasıyla $p=0,003$, $0,006$, $0,004$, $0,037$) olarak fazla görülmekteydi.
18. Hareketlilik ve yerinde duramama 3 ay-7 yaş arasında tanı alanlarda istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,019$) fazla bulunmuştur.
19. Kendi başına birşey yapamama, arkadaşsız ve yalnız olma üç ay sonrası tanı alanlarda ileri derecede anlamlı (sırasıyla $p=0,000$, $0,000$) olarak bulunmuştur.
20. 0-21 gün arası tanı alanlarda inatçılık (%31,3) en "sık" görülen durumken, unutkanlık en fazla görülen (%75,0) durumdur. 21 gün-3 ay arası tanı alanlarda en "sık" görülen durum yine inatçılık (%26,3) iken, sinirlilik %89,5 ile en fazla görülen durumdur. 3 ay-7 yaş arası tanı alanlarda öğrenmede güçlük (%53,7) ile en "sık" karşılaşılrken, %78,0 ile en fazla görüldü. Yedi yaş sonrası tanı alanlarda ise unutkanlık (%100,0) en fazla görülen durumdur.
21. **PKU'da beslenme tedavisine uyum ile anket sorularının değerlendirilmesinde;** beslenme tedavisine tam uyumlularda, uyumsuzlarda, kısmi uyumlularda (Phe içermeyen tıbbi formula alıp beslenme tedavisine uymayanlarda) sinirlilik istatistiksel anlamlı olarak ($p=0,028$) daha fazla görülmekteydi.
22. Tek başına ilaç (sapropterin) kullananlarda ($n=2$) hiçbir durum "sık" değildi.
23. PKU beslenme tedavisine uyumsuzlar ($n=9$) ile kısmi uyumlular ($n=42$) karşılaştırıldığında; sinirlilik dışındaki ($p=0,028$) neredeyse tüm durumlar kısmi uyumlularda (Phe içermeyen tıbbi formula kullanıp beslenme tedavisine uymayanlarda) daha fazla görülmekteydi.
24. PKU beslenme tedavisine tam uyumlular ile uyumsuzlar karşılaştırıldığında; konsantrasyon bozukluğu, huzursuzluk, hareketlilik, sinirlilik, içine kapanık olma hariç tüm durumlar tam uyumlularda daha fazla görülmekteydi.
25. En "sık" görülen durumlar değerlendirildiğinde; beslenme tedavisine tam uyumlularda sinirlilik (%34,0) ve inatçılık (%34,0), uyumsuzlarda inatçılık (%33,3), kısmi uyumlularda ise öğrenmede güçlük (%45,2) olarak belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376:1417-1427.
2. Cerebio L, Hermida A, Venegas E, et al. Phenylketonuria in the adult patient. *Exp Opin on Orp Drugs*. 2019;7:6:265-276.
3. Quintana A, Campistol J, Stanescu S, et al. Protocol of diagnosis, treatment and follow-up of hyperphenylalaninemia. Protocol of diagnosis and treatment of metabolism inborn errors. Majadahonda, Madrid: Ergon; 2018. p. 67.
4. Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, Walter J. Follow-up of phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab*. 2011; 104:S31-S39.
5. Blau N. Phenylketonuria and BH4 Deficiencies. 2nd ed. Bremen:UNI-MED, 2013.
6. Cleary MA, Skeath R. Phenylketonuria. *Paediatr and Chi Heal*. 2019; 3(29):111-115.
7. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatr* 1963; 32:338-343.
8. Folling A, Sydnes S. A method for the estimation of phenylpyruvic acid in urine with some examples of its use in dietary treatment of phenylpyruvic oligophrenia. *Scand J Clin Lab Invest*. 1958; 10(4):355-358.
9. Penrose LS. Inheritance of phenylpyruvic amentia (phenylketonuria). *Lancet* 1935; 2:192-194.
10. Jervis GA. Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenylalanine-oxidizing system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 82:514-515.
11. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953; 2:812-813.
12. Woolf L, Griffiths R, Moncrieff A. Treatment of phenylketonuria with a diet low in phenylalanine. *Br Med J*. 1955; 1(4905):57-64.
13. Lidsky AS, Robson KJH, Thirumalachary C, Barker PE, Ruddle FH, Woo SLC. The PKU locus in man is on chromosome 12. *Am J Hum Genet* 1984; 36:527-533.
14. Scriver CR, Waters PJ, Sarkassian C, et al. PAHdb: a locus-specific knowledgebase. *Hum Mutat* 2000; 15:99-104.
15. National Institute of Health Consensus Development Panel. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 2001; 108:972-982.
16. Demirkol M, Çelik S, Gökçay G, et al. Expanded newborn screening experience in Istanbul. *J Inher Metab Dis* 2007; 30:3.

17. Zschocke J, Mallory JP, Eiken HG, Nevin NC. Phenylketonuria and the peoples of Northern Ireland. *Hum Genet* 1997; 100:189-194.
18. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:430-438.
19. Guldborg P, Henriksek KF, Sipila I, Guttler F, de la Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterization of mutations in Finland. *J Med Genet* 1995; 32:976-978.
20. Barrajo GJ. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21th century. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:466-481.
21. Aoki K, Ohwada M, Kitagawa T. Long-term follow-up study of patients with phenylketonuria detected by the newborn screening programme in Japan. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30:608.
22. Zhan JY, Qin YF, Zhao ZY. Neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in China. *World J Pediatr*. 2009; 5:136-139.
23. Schuck PF, Malgarin F, Cararo JH, et al. Phenylketonuria pathophysiology; on the role of metabolic alterations. *Aging Dis* 2015; 6:5:390-399.
24. Guldborg P, Francoise R, Zschocke J, 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; 63:71-79.
25. Burton BK, Jones KB, Cederbau S, et al. Prevalence of comorbid conditions among adult patients diagnosed with phenylketonuria. *Molec Gen and Metab*. 2018; <http://doi.org/10.2016/j.ymgme.2018.09.006>.
26. Bilder DA, et al. Systematic review and meta-analysis of neuropsychiatric symptoms and executive functioning in adults with phenylketonuria. *Dev. Neuropsychol*. 2016; 41(4):245-260.
27. Matic J, Zeltner NA, Haeblerle J. Normal growth in PKU patients under low-protein diet in a single-center cross-sectional study. *JIMD Rep*. 2019; 43:1-6.
28. Anjema K, van Rijn M, et al. PKU: high plasma phenylalanine concentrations are associated with increased prevalence of mood swings. *Mol Genet Metab*. 2011; 104:231-234.
29. Arnold GL, Kramer BM, et al. Factors affecting cognitive, motor, behavioral and executive functioning in children with phenylketonuria. *Acta Paediatr*. 1998; 87:565-570.

30. Cappelletti S, et al. Cognitive findings and behavior in children and adolescents with phenylketonuria. *J Dev Behav Pediatr*. 2013; 34:392-398.
31. Weglage J, Grenzebach M, et al. Behavioural and emotional problems in early-treated adolescents with phenylketonuria in comparison with diabetic patients and healthy controls. *J Inher Metab Dis*; 2000;23:487-496.
32. Sharman R, Sullivan K, Young R, McGill J. Biochemical markers associated with executive function in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria. *Clin Genet* 2009; 75(2):169-174.
33. Anastasoie V, Kurzius L, Forbes P, Waisbren S. Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2008; 95(1-2):17-20.
34. Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet and Metab* 2011; 104:S31-S39.
35. Dyer CA. Pathophysiology of phenylketonuria. *Mental Retard Dev Disabil Res Rev*. 1999; 5:104-112.
36. Jahja R, van Spronsen FJ, et al. Long-Term Follow-Up of Cognition and Mental Health in Adult Phenylketonuria: A PKU-COBESO Study. *Behav Genet*. 2017; doi 10.1007/s10519-017-9863-1.
37. DeRoche K, Welsh M. Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: intelligence and executive function. *Dev Neuropsychol*. 2008; 33:474-504.
38. Jahja R, van Spronsen FJ, et al. Social-cognitive functioning and social skills in patients with early-treated phenylketonuria: a PKU COSEBO study. *J Inher Metab Dis*. 2016; 39:355-362.
39. Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2000; 159(suppl 2):S89-S93.
40. Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanism. *Mol Genet Metab*. 2010; 99(suppl 1):S22-S32.
41. Huijbregts SC, et al. Motor function under lower and higher controlled processing demands in early and continuously treated phenylketonuria. *Neuropsychol*. 2003; 17:369-379.
42. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, et al. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev*. 2007; 17:91-101.

43. Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009; 33:414-421.
44. JahJa R, Huijbregts SC, et al. Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for phenylketonuria. *J Pediatr.* 2014; 164(895-899):e2.
45. van Spronsen FJ, van Wegberg MJ, Ahring K, Quintana AB, Blau N et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:743-756.
46. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1990; 65:472-478.
47. Anikster Y, Haack TB, Vilboux T et al. Biallelic Mutations in DNAJC12 Cause Hyperphenylalaninemia, Dystonia, and Intellectual Disability. *Am J Hum Genet.* 2017; 100(2):257-266.
48. De Bessa SA, Salaorni S, Patrão DF, Neto MM, Brentani MM, Nagai MA. JDP1 (DNAJC12/Hsp40) expression in breast cancer and its association with estrogen receptor status. *Int J Mol Med.* 2006; 17(2):363-367.
49. Blau N, Bonafe L, Blaskovics M. Disorders of phenylalanine and tetrahydrobiopterin metabolism. Blau N, Duran M, Blaskovics M, Gibson KM (editörler). *Physicians' Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Disease.* Heilderberg: Springer, 2005: 89-106.
50. Anikster Y, Haack TB, Vilboux T et al. Biallelic Mutations in DNAJC12 Cause Hyperphenylalaninemia, Dystonia, and Intellectual Disability. *Am J Hum Genet.* 2017; 100(2):257-266.
51. De Bessa SA, Salaorni S, Patrão DF, Neto MM, Brentani MM, Nagai MA. JDP1 (DNAJC12/Hsp40) expression in breast cancer and its association with estrogen receptor status. *Int J Mol Med.* 2006; 17(2):363-367.
52. Bilder DA, Kobori JA, Cohen-Pfeffer JL, Johnson EM. Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study. *Mol Genet Metab.* 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.03.002>.
53. Singh RH, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med.* 2014; 16(2):121-131. <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2013.179>.
54. Ford S, O'Driscoll M, MacDonald A. Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. *Molec Genet Metab Rep.* 2018; 17:57-63.

55. Recommended Dietary Allowances: 10th edition. (1989). Eriřim 20.10.2019; The national academies press: <http://www.nap.edu/read/1349/chapter/766>
56. United States Department of Agriculture Eriřim 20.10.2019; Agricultural Research Service USDA Food Composition Databases: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/nutrients/index>.
57. Bartholome K, Byrd DJ, Kaufman S, Milstien S. Atypical phenylketonuria with normal phenylalanine hydroxylase and dihydropteridine reductase activity in vitro. *Pediatrics*. 1977; 59(5):757-761.
58. Schaub J, et al. Tetrahydrobiopterine therapy of atypical phenylketonuria due to defective dihydrobiopterin biosynthesis. *Arch Dis Child*. 1978; 53(8):674-676.
59. Qu J, Yang T, Wang E, Li M, Chen C, Ma L, Zhou Y, Cui Y. Efficacy and safety of sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 2019 Feb 5. doi: 10.1111/bcp.13886
60. Konecki UL, Vockley J. Phenylketonuria: Current Treatments and Future Developments. *Drugs*. 2019; 79:495-500.
61. Grange DK, et al. Phenylketonuria demographics out-comes and safety (PKUDOS) registry: Maternal phenylketonuria observational program(PKU MOMS) sub-registry. Cohen-Pfeffer JL sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: an interim report of the PKU MOMS sub-registry. *Mol Genet Metab*. 2014; 112(1):9-16.
62. Pietz J, Kreis R, Rupp A, et al. LNAA block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest* 1999; 103:1169-1178.
63. Moats RA, Moseley KD, Koch R, Nelson M. Brain phenylalanine concentrations in phenylketonuria: research and treatment of adults. *Pediatrics* 2003; 112 (6 Pt 2):1575-1579.
64. Ney DM, Hull AK, van Calcar SC, Liu X, Etzel MR. Dietary glycomacropeptide supports growth and reduces the concentrations of phenylalanine in plasma and brain in a murine model of phenylketonuria. *J Nutr* 2008; 138:316-322.
65. Hoskins JA, et al. Enzymatic control of phenylalanine intake in phenylketonuria. *Lancet*. 1980; 1(8165):392-394.
66. LongoN, et al. Long-term safety and efficacy of pegvaliase for the treatment of phenylketonuria in adults: combined phase 2 outcomes through PAL-003 extension study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13:108.

67. Thomas J, Levy H, Amato S, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab.* 2018; 124(1):27-38.
68. Harding CO, Amato RS, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a Pivotal, double-blind randomised discontinuation Phase 3 clinical trial. *Mol Genet Metab.* 2018; 124(1):20-26.
69. Villiger L, Grisch-Chan HM, Lindsay H, Ringnalda F, Pogliano CB, Allegri G, Fingerhut R, Häberle J, Matos J, Robinson MD, Thöny B, Schwank G. Treatment of a metabolic liver disease by in vivo genome base editing in adult mice. *Nat Med.* 2018; 24(10):1519-1525.
70. Harding CO, Gillingham MB, Hamman K, Clark H, Daghighi EG, Bird A, Koeberl DD. Complete correction of hyperphenylalaninemia following liver-directed, recombinant AAV2/8 vector-mediated gene therapy in murine phenylketonuria. *Gene Ther* 2006; 13:457-462.
71. Ding Z, Harding CO, Rebuffet A, Elzaouk L, Wolff JA, Thöny B. Correction of murine PKU following AAV-mediated intramuscular expression of a complete phenylalanine hydroxylating system. *Mol Ther* 2008; 16:673-681.
72. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 2007; 92:63-70.
73. İlhan EL. Eğitilebilir zihinsel engelli çocuklarda beden eğitimi ve spor aktivitelerinin ruhsal uyum düzeylerine etkisi. Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor öğretmenliği Ana Bilim Dalı.(Uzmanlık tezi) Ankara 2008.
74. Davison ML et al. Development of a Brief, Multidimensional, Self-Report Instrument for Treatment Outcomes Assessment in Psychiatric Settings: Preliminary Findings. *Assessment*, 4(3), 259–276. <https://doi.org/10.1177/107319119700400306>.
75. Brown CS, Lichter-Konecki U. Phenylketonuria (PKU): A problem solved? *Mol Genet Metab Rep.* 2016;6:8–12.
76. Bilder DA, Burton BK, Coon H, et al. Psychiatric symptoms in adults with phenylketonuria. *MGM.* 2013;108:155–160.
77. Romani C, Palermo L, MacDonald A, et al. The impact of phenylalanine levels on cognitive outcomes in adults with phenylketonuria: effects across tasks and developmental stages. *Neuropsychology.* 2017;31:242–254.

78. Narayanan D, Barski R, Henderson MJ, et al. Delayed diagnosis of phenylketonuria - a case report of two siblings. *Ann Clin Biochem.* 2014;51:406–408.
79. Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, et al. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:202–208.
80. Hennermann JB, Roloff S, Gellermann J, et al. Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:747–756.
81. Couce ML, Sánchez-Pintos P, Vitoria I, et al. Carbohydrate status in patients with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:103.
82. Jahja R. Et al. Cognitive profile and mental health in adult phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *Neuropsychol.* 2017; Vol31:4:437-447.



FORMLAR

**Fenilketonüri Vakalarında Tedavi Uyum ve
Psikososyal Durum Değerlendirme Anketi**

Adı soyadı				
01	Cinsiyeti			
02	Tanısı			
03	Yaşı			
04	Tanı yaşı			
05	Beslenme tedavisini uyguluyor mu?			
06	Ek hastalıkları nelerdir?			
07	Geçirdiği hastalıklar nelerdir?			
08	Eğitim durumu nedir?			
09	Medeni hali nedir?			
10	Çalışma durumu nedir?			
11	Mesleği nedir?			
12	Geçimini kim sağlıyor?			
13	Düzenli hangi egzersizi yapar?			
14	Unutkanlık	sık	nadir	hiç
15	Öğrenmede güçlük	sık	nadir	hiç
16	Konsantrasyon bozukluğu	sık	nadir	hiç
17	Dikkatsizlik	sık	nadir	hiç
18	Çabuk yorulma	sık	nadir	hiç
19	Huzursuzluk	sık	nadir	hiç
20	Çekingenlik ve kendine güvensizlik	sık	nadir	hiç
21	Hareketlilik ve yerinde duramama	sık	nadir	hiç
22	Sinirlilik	sık	nadir	hiç
23	İnatçılık	sık	nadir	hiç
24	Korkaklık ve ürkeklik	sık	nadir	hiç
25	Kendi başına birşey yapamama	sık	nadir	hiç
26	Kaygılı ve kuruntulu olma	sık	nadir	hiç
27	Arkadaşsız ve yalnız olma	sık	nadir	hiç
28	Saldırganlık ve kavgacı olma	sık	nadir	hiç
29	Durgun ve içine kapanık olma	sık	nadir	hiç
30	Mutsuzluk ve neşesizlik	sık	nadir	hiç

“ERİŞKİN FENİLKETONÜRİ VAKALARINDA TEDAVİYE UYUM VE PSİKOSOSYAL DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ” BAŞLIKLİ ARAŞTIRMA İÇİN

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

SEVGİLİ GENCİMİZ,

Yıllardır fenilketonürlü bir yaşam sürmekteisin. Bir damla topuk kanı alınarak tanı konulan, İstanbul Tıp Fakültesi’nde sen bebekken başlayıp bugün erişkin yaşta bir birey oluncaya kadar geçen yaşamında, senin, anne ve babanın büyük emekleri mevcut. Defalarca kez verdiği kan örnekleri, düzenli aralıklarla geldiğin polikliniğimiz, doktor muayeneleri, verilen beslenme listeleri ve daha birçok unutamadığın anı. Bu çalışmamızda, emekleriniz sonunda geldiğin durumu tespit etmeyi amaçladık.

Bu araştırmaya sırasında sana ait bilgiler aramızda gizli kalacaktır; araştırmada görev alan ben bu bilgilerin gizliliği konusunda son derece özenli ve dikkatli hareket edeceğim. Araştırma sonuçları eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacak ve sana ait kişisel bilgiler özenle korunacaktır. Herhangi bir sorunuz olduğunda ulaşabileceğin kişi ve telefon numarası aşağıda belirtilmiştir. Bu araştırmada gönüllü olarak yer aldığın ve bizimle birlikte olduğun için ... **teşekkür ederiz.**

Dr. Alihan YEŞİL – İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Beslenme ve Metabolizma B.D. Fatih / İST.

(0212) 414 20 00 – 31439

KATILIMCININ / HASTANIN BEYANI

Bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun birim takip ve tedavime, doktor ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

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

Yukarıda, katılımcıya araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün/Vasinin

Adı soyadı :

İmzası :

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı soyadı : Dr. Alihan YEŞİL

İmzası :

ETİK KURUL KARARI

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

**Sayı : 1411****Tarih : 29.11.2019****Konu: Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY hk.**

Sayın Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

İlgi : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 18/11/2019 gün ve 237222 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Alihan YEŞİL' in yürüteceği 2019/1373 dosya numaralı "Erişkin Fenilketonüri Vakalarında Tedaviye Uyum ve Psikososyal Durumun Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma, kurulumuzun 22/11/2019 tarih ve 19 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ FİZİK TEDAVİ BİNASI KAT:2 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ

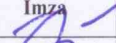
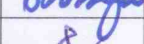
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Erişkin Fenilketonüri Vakalarında Tedaviye Uyum ve Psikososyal Durumun Değerlendirilmesi"			
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı			
DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
	Yüksek Doz Araştırması	☐		
	Diğer ise belirtiniz :			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLAR ARASI ☐

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Erişkin Fenilketonüri Vakalarında Tedaviye Uyum ve Psikososyal Durumun Değerlendirilmesi"
-----------------------	--

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.11.2019		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD			
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No:19	Tarih: 22/11/2019			
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalında görevli Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY’ in sorumluluğunda ve Dr. Alihan YEŞİL’ in yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

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

* :Araştırma ile ilişki

** :Toplantıda Bulunma

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

İNTİHAL ORANI

ERİŞKİN FENİLKETONÜRİ VAKALARINDA TEDAVİYE UYUM
VE PSİKOSOSYAL DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

%5	%3	%2	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
2	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%1
3	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<%1
4	İrem AKÖZ ÖZTÜRK, Dicle HAZIROLAN, Emine DOĞAN, Dilek DELLAL, Uğur Emrah ALTIPARMAK, Hüseyin ÜSTÜN, Nurten ÜNLÜ. "The Effect of Antithyroid Treatment on Ocular Surface in Thyroid Dysfunction Patients", Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology, 2019 Yayın	<%1
5	acikerisim.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	BATUM, Petek and ÖKTEM, Ferhunde. "Öğrenme bozukluklarında ebeveyn	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

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

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2019
Yüksek Lisans		
Lisans	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	2003
Lise	Çavuşoğlu Koleji	1996

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

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

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

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

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

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Programları	İyi
SPSS Programı	Orta

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

1. Demirkol M, Balci M C, Ozer I, Aktuglu Zeybek A C, Saglam H, Yasar C, Onal H, Kıyıkım E, Erdol S, **Yesil A**, Cansever M S, Zubarioglu T, Turkoglu U, Gokcay G. Metabolic group study for consensus development on the management of phenylketonuria. JIMD 2015;38 (suppl 1): S31.
2. Saglam T, **Yesil A**, Cakır Bicer N, Balci M C, Gokcay G, Demirkol M. Maternal phenylketonuria: Impact of nutritional treatment on the offspring outcome. JIMD 2015; 38 (suppl 1);, S113.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):Spor, Seyahat.