

T.C  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TÜRKİYE'DE FENİLKETONÜRİ HASTALIĞINDA TANI, TEDAVİ,  
İZLEM VE UYGULAMALARIN SAPTANMASI

Uzm. Dyt. Tuğba KÜÇÜKKASAP

Beslenme ve Diyetetik Programı  
DOKTORA TEZİ

ANKARA  
2013

T.C  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TÜRKİYE'DE FENİLKETONÜRİ HASTALIĞINDA TANI, TEDAVİ,  
İZLEM VE UYGULAMALARIN SAPTANMASI

Uzm. Dyt. Tuğba KÜÇÜKKASAP

Beslenme ve Diyetetik Programı  
DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Gülden KÖKSAL

ANKARA  
2013

Anabilim Dalı :Beslenme ve Diyetetik  
Program :Beslenme ve Diyetetik Doktora  
Tez Başlığı :Türkiye'de Fenilketonüri Hastalığında Tanı, Tedavi, İzlem  
ve Uygulamaların Saptanması  
Öğrenci Adı-Soyadı :Tuğba Küçükkasap  
Savunma Sınavı Tarihi :11.03.2013

Bu çalışma jürimiz tarafından yüksek lisans/doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Gülden Pekcan

(Hacettepe Üniversitesi)

Tez danışmanı:

Prof. Dr. Gülden Köksal

(Hacettepe Üniversitesi)

Üye:

Doç. Dr. Muhittin Tayfur

(Başkent Üniversitesi)

Üye:

Prof. Dr. Serap H. Kalkanoglu Sivri

(Hacettepe Üniversitesi)

Üye:

Doç. Dr. Hülya Gökmen Özel

(Hacettepe Üniversitesi)

ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Ersin FADILLIOĞLU

Müdür

## TEŞEKKÜR

Yazar bu çalışmanın gerçekleşmesine katkılarından dolayı, aşağıda adı geçen kişilere içtenlikle teşekkür eder.

Öncelikle doktora çalışmaya başlamam için teşvik eden, bu çalışmanın yürütülmesinde beni tüm yüreği ile destekleyen, sevgisi ve önerileri ile beni hep güçlendiren Sevgili Hocam Prof. Dr. Gülden Köksal'a,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu çalışma süresince de beni hep yüreklendiren ve destekleyen aileme,

Çalışmanın her aşamasındaki büyük yardımlarından dolayı çok sevgili arkadaşım Uzm. Dyt. Başak Yılmaz'a, enerjisi ve desteği ile hep yanımda olan mesleğimizde çok etkin işler başaracağından emin olduğum sevgili meslektaşım Dyt. Makbule Erçakır'a, istatistiksel değerlendirmedeki katkılarından dolayı araştırma görevlisi Eda Öztürk'e, yazım aşamasındaki desteğinden dolayı Nihat Erim İnceoğlu'na, diyetisyen adayı sevgili HildaAltunöz'e, motivasyon ve enerjileri için tüm arkadaşlarım, hasta ve danışanlarıma,

Çalışmanın gerçekleşmesi için gereken ulaşım giderlerinde destek olan Nutrica firmasına ve seyahatler esnasında beni misafir eden sevgili meslektaşlarım Elif İnan, Yasemin Hande Atik Altınok, Gizem İncekalan, Zeynep Caferoğlu ve Melike Demirdağ'a,

Katkılarından dolayı çalışma kapsamında yer alan pediatrik beslenme ve metabolizma merkezlerinde çalışan tüm diyetisyen ve metabolizma doktorlarına, Sabır ve ilgileri ile destek olan Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi ve Özel Ankara Güven Hastanesi'nde çalışan mesai arkadaşlarıma gösterdikleri anlayış ve hoşgöründen dolayı teşekkür ediyorum.

## ÖZET

**Küçükkasap T. Türkiye’de fenilketonüri hastalığında tanı, tedavi, izlem ve uygulamaların saptanması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Programı Doktora Tezi, Ankara, 2013.** Bu araştırma, ülkemizin farklı bölgelerinde yer alan pediatrik beslenme ve metabolizma hastalıkları kliniklerindeki tanı, tedavi, izlem ve uygulamaların saptanması, izlenen fenilketonürlü (FKÜ) veya hiperfenilalaninemili (HFA) bireylerin (1215 FKÜ’li ve 138 HFA’li toplam 1383 birey) tanı yaşlarının öğrenilerek erken tanı durumun değerlendirilmesi, antropometrik ölçümlerinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2006 büyüme standartları ve 2007 referans değerleri ile değerlendirilerek büyüme-gelişme durumlarının belirlenmesi ve kan fenilalanin (FA) düzeylerinin (son 3 yıl) ile tıbbi ve tıbbi beslenme tedavisine uyumlarının değerlendirilmesi amacı ile planlanmış ve yürütülmüştür. Dosya kayıtlarından tanı tarihleri, kan FA düzeyleri, son antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy uzunluğu) öğrenilmiştir. Doktor ve diyetisyenlere uygulamaların saptanması amacı ile yenidoğan taraması ve tanı, tıbbi ve tıbbi beslenme tedavisi, büyüme-gelişme ve beslenme durumunun değerlendirilmesi, tedaviye uyum, izlem alt başlıklarından oluşan çoktan seçmeli anket formu uygulanmıştır. Bireylerin tanı yaşı ortanca değerinin 2006 yılından sonra düştüğü (30 gün), FKÜ’li bireylerin kan FA medyan ortanca değerlerinin 6.15 mg/dL olduğu belirlenmiştir. Kan FA medyan değerleri (mg/dL) ile yaş (yıl), tanı yaşı (gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir ( $p<0.005$ ). Yaşa göre BKİ z-skor değerlerine göre sınıflandırıldıkların da, yaşla birlikte artan şişmanlık durumu saptanmıştır. Merkezler arasında tıbbi beslenme tedavisine başlangıç için kabul edilen kan FA (mg/dL) kesişim değeri, yaş gruplarına göre hedef kan FA (mg/dL) düzeyleri, yaş gruplarına göre önerilen protein miktarları, FA toleransına göre yüksek protein içerikli besinleri önerme durumları, önerilen izlem sıklıklarında farklılıklar saptanmıştır. Çalışmanın sonunda, yenidoğan taramasından başlayarak, klinisyenlerin kalıtsal metabolik hastalıklarda uygun ve etkin önerilerde bulunabilecekleri, ülkemize özgü tanımlanmış rehberin gerekliliği doğrulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fenilketonüri, tanı, tedavi, izlem, uygulamalar, rehber

## ABSTRACT

**Küçükkasap T. The Identification of the Diagnosis, Treatment, Monitoring and Practices of Phenylketonuria in Turkey. Hacettepe University Health Sciences Institute Phd Thesis in Nutrition and Dietetic, Ankara, 2013.** This study was planned and conducted in order to identify the diagnosis, treatment, monitoring and procedures in the pediatric nutrition and metabolic disease clinics in different regions of Turkey, to evaluate the effectiveness of the screening by determining the date of diagnosis of phenylketonuria (PKU) or hyperphenylalaninemia (HPA) (a total of 1383 individuals, 1215 with PKU and 138 with HPA), to determine the growth and development of individuals by assessing their anthropometric measurements and to evaluate the individuals' blood phenylalanine levels (last 2-3 years) as well as their compliance. The dates of diagnosis, blood PA levels, last anthropometric measurements (body weight, height) were ascertained from medical dossiers and records. To determine the practices of physicians and dieticians, a multiple-choice questionnaire consisting of the sections entitled "newborn screening and diagnosis," "medical and medical treatments," "evaluation of growth-development and nutrition," "dietary compliance" and "monitoring" was used. The median of the individuals' date of diagnosis was determined as 30 days after 2006 years, while the median blood PA value of PKU patients was determined as 6.15 mg/dL. The relation between the median blood PA values (mg/dL) and age, as well as the relation between the date of diagnosis (days) were found to be statistically significant. Between the various centers, differences in practice were observed with regards to the blood PA intersection values (mg/dL) accepted for initiation of medical nutrition treatment, the targeted blood PA values (mg/dL) according to the age groups, the recommended protein intake quantities according to the age groups, the recommendation of high protein foods according to PA tolerance, and the recommended frequency of monitoring. It was confirmed that it is necessary to develop a guideline specific for our country that covers all practices starting from the screening of newborns.

**Key Words:** Phenylketonuria, diagnosis, treatment, monitoring, practices, guideline

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	ix
ŞEKİLLER .....	xi
TABLolar.....	xii
1.GİRİŞ.....	1
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam.....	1
1.2. Amaç ve Hipotez.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Fenilketonüri.....	5
2.1.1. Tanım.....	5
2.1.2. Görülme sıklığı.....	7
2.2. Tanı Testleri.....	9
2.3. Fenilketonüri Bireylerde Tıbbi Beslenme Tedavisi.....	15
2.4. Fenilketonüri Tedavisinde Uygulama Farklılıkları ve Rehber Eksikliği	43
3. BİREYLER VE YÖNTEM.....	57
3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi.....	57
3.2. Araştırmanın Genel Planı.....	58
3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi.....	59
3.3.1. Antropometrik Ölçümler.....	59
3.3.2. Metabolik Kontrol Göstergesi Olarak Kan FenilalaninDüzeylerinin Değerlendirilmesi.....	61
3.3.3. Ülkemizdeki FKÜ'li Bireyler İçin Tıbbi ve Tıbbi Beslenme Uygulamalarının Değerlendirilmesi.....	62
3.3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	62
4. BULGULAR.....	63

	Sayfa
4.1. Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Klinikleri'nde İzlenen Fenilketonürlü Bireylere Ait Tanımlayıcı Özellikler ve Kan FA Düzeyleri..	63
4.2. Fenilketonürlü Bireylerin Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Özellikler.....	76
4.3. Ülkemizde FKÜ'li Bireyler İçin Tıbbi ve Tıbbi Beslenme Uygulamalarının Değerlendirilmesi.....	87
5. TARTIŞMA.....	103
6. ARAŞTIRMANIN KISITLAYICI YÖNLERİ.....	125
7. SONUÇLAR.....	126
8. ÖNERİLER.....	128
KAYNAKLAR.....	131
EKLER.....	140
EK 1: Etik Kurul Onayı.....	140
EK 2: Ülkemizdeki FKÜ'li Bireyler İçin Tıbbi ve Tıbbi Beslenme Tedavisi Uygulamalarının Saptanmasına Yönelik Anket Formu.....	141



## SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	Araşidonik asit
BH4	Sapropterindihidroklorid
BIA	Bakteriyel Baskılama Analizi
BKI	Beden Kitle İndeksi
BUN	Kan üre nitrojeni
CE	Kapillerelektroforez
CHO	Karbonhidrat
Ca	Kalsiyum
Cu	Bakır
DHA	Dokozahekzanoik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ESPKU	Avrupa Fenilketonüri Birliği
FA	Fenilalanin
FAH	FenilalaninHidroksilaz
Fe	Demir
FKÜ	Fenilketonüri
GMP	Glikomakroprotein
QALYs	Kaliteli Yaşam Süresi
HDL	Yüksel DansiteliLipoprotein
HFA	Hiperfenilalaninemi
ICD-10	Uluslar arası İstatistiksel Hastalık ve Sağlık Sorunları Sınıflaması
IGF-1	Insulinlikegrowthfactor-1(İnsülin benzeri büyüme faktörü 1)
IGFBP3	Insulinlikegrowthfactorbinding protein 3 (İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3)
IQ	Zeka katsayısı
LCPUFA	Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri
LDL	Düşük DansiteliLipoprotein
LNAAs	LargeNeutral Amino Acids (Büyük Nötral Aminoasitler)
Mg	Magnezyum
MMA	Metil malonik asit

MRC	Medikal Araştırma Birliği
NCHS	NationalCentersforHealthStatistics (Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi)
PLP	Pridoksal-5-fosfat
PTH	Paratroid hormon
rAAV	Rekombinantadeno virüs
RBP	Retinol bağlayıcı protein
RDI	RecommendedDietaryIntake (Diyetle Önerilen Alım Miktar)
Se	Selenyum
SD	Standart sapma
TGS	Trigliserid
VLDL	Çok Düşük DansiteliLipoprotein
Zn	Çinko
µmol	Mikromol

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
<b>2.1.</b> Türkiye için önerilen yenidoğan izlem modeli.....	13

## TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Türkiye ve diğer bazı ülkelerde FKÜ sıklığı.....	7
2.2. Yenidoğan izlemi sonucu FKÜ insidansı.....	8
2.3. İzlenen olgulardaki akraba evliliği sıklığı.....	8
2.4. Türkiye’de tarama programı aşamaları.....	12
2.5. Türkiye’de yıllara göre alınan topuk kanı örneği sayısı.....	13
2.6. Türkiye’de yıllar içinde şüpheli/hasta çıkan ve FKÜ tanısı alan yenidoğan sayısı.....	14
2.7. Anne sütü ve inek sütünün FA miktarları (mg/100 mL).....	17
2.8. FKÜ’li bireylerin günlük FA, tirozin, protein enerji ve sıvı gereksinimleri.....	20
2.9. FKÜ tedavisinde kullanılan FA’siz aminoasit karışımlarının içerikleri	23
2.10. Fenilalanin içeren kimyasallar.....	33
2.11. Avrupa’da 10 merkezde düşük proteinli özel tıbbi besinler için yapılan geri ödemeler ve maddi devlet desteğinin sağlanması.....	41
2.12. Farklı ülkelerde yaş gruplarına göre hedef kan FA düzeyleri.....	46
2.13. Farklı ülkelerde yaş gruplarına göre önerilen izlem sıklıkları.....	47
3.1. Araştırmanın gerçekleştirildiği pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde verilerin toplandığı tarih, izlendiği belirtilen ve ulaşılabilen birey sayıları, yüzde (%) oranları.....	57
3.2. Araştırma kapsamına alınamayan pediatrik metabolizma ve merkezlerinde öne sürülen gerekçeler.....	58
3.3. Pediatrik beslenme ve metabolizma merkezlerine göre anket formunu yanıtlayan doktor ve diyetisyen sayılarının dağılımı.....	59
3.4. DSÖ’nün önerdiği 5-19 yaş grubu bireylerin vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve BKİ değerlerinin z skor kesişim noktalarına göre sınıflandırılması.....	60
3.5. 5-19 yaş grubu bireylerin vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve BKİ değerlerinin z skor kesişim noktalarına göre sınıflandırılması.....	60
3.6. 19 yaş üzeri bireylerde BKİ (kg/m <sup>2</sup> ) değerleri sınıflaması.....	61

	Sayfa
3.7. Yaş gruplarına göre klasik FKÜ'li bireylerin dosya kayıtlarından elde edilen kan FA düzeyi ölçüm sayılarının alt, üst ve medyan değerleri.....	114
4.1. Bireylerin cinsiyet ve izlendikleri pediatrik metabolizma ve beslenme kliniklerine göre dağılımları.....	63
4.2. Bireylerin izlendikleri pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine ve cinsiyetlerine göre yaşlarının ortanca, alt-üst değerleri.....	65
4.3. Bireylerin izlendikleri pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre yaş ve cinsiyet dağılımları.....	66
4.4. Bireylerin izlendikleri pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre yenidoğan tarama programı tüm ülke genelinde yapılmadan önce (<2006 yılı) ve sonraki (>2006 yılı) tanı yaşlarının ortanca, alt-üst değerleri.....	68
4.5. Klasik FKÜ'li bireylerin izlendikleri pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine, yaş ve cinsiyetlerine göre kan FA medyan düzeylerinin (mg/dL) ortanca değerleri.....	69
4.6. Klasik FKÜ'li bireylerde kan FA medyan düzeyi (mg/dL) ile tanı yaşı (gün), yaş (yıl) arasındaki ilişki.....	70
4.7. Klasik FKÜ'li bireylerin izlendikleri Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine, yaş gruplarına ve cinsiyete göre kan FA medyan (mg/dL) düzeylerinin ortanca, alt-üst ve p değerleri.....	71
4.8. Klasik FKÜ'libireylerin izlendikleri Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine ve yaş gruplarına göre son 3 yıldaki izlem sıklıklarının ortanca, alt-üst değerleri.....	73
4.9. Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Ünitesi yaş gruplarına uygun kan FA düzeyleri önerilerine göre, diğer merkezlerde önerilere uygun medyan kan FA (mg/dL) düzeylerine sahip FKÜ'li bireylerin dağılımları.....	74
4.10. Beş yaş altı bireylerde yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu, boya göre vücut ağırlığı ve yaşa göre BKİ z skorlarına göre sınıflamalarının Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre dağılımı.....	78

4.11. Beş-on yaş bireylerde yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu ve yaşa göre BKİ z skorlarına göre sınıflamalarının Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre dağılımı.....	80
4.12. On-on dokuz yaş bireylerde yaşa göre boy uzunluğu ve yaşa göre BKİ z skorlarına göre sınıflamalarının Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre dağılımı.....	82
4.13. On dokuz yaş üzeri bireylerde BKİ (kg/m <sup>2</sup> ) değerlerine göre yapılan sınıflamanın Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre dağılımı.....	82
4.14. Bireylerin yaşa göre vücut ağırlığı z skor (0-10 yaş) sınıflamaları ve Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre yaşlarının (yıl) ortanca ve p değerleri .....	83
4.15. Bireylerin yaşa göre boy uzunluğu z skor (0-19 yaş) sınıflandırmaları ve Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre yaşlarının (yıl) ortanca ve p değerleri.....	84
4.16. Bireylerin yaşa göre BKİ z skor (ve BKİ sınıflamaları) ve izlendikleri Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre yaşlarının ortanca ve p değerleri.....	84
4.17. Bireylerin (0-10 yaş) yaşa göre vücut ağırlığı z skor ve Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre kan FA medyan düzeyi (mg/dL) ortanca ve p değerleri.....	85
4.18. Bireylerin (0-19 yaş) yaşa göre boy uzunluğu z skor sınıflamaları ve Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre kan FA düzeyi medyan değeri ortanca ve p değerleri.....	86
4.19. Bireylerin yaşa göre BKİ z skor (ve BKİ sınıflamaları) ve Hacettepe ve Diğer Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Merkezleri'ne göre kan FA düzeyi medyan değeri (mg/dL) ortanca ve p değerleri.....	86
4.20. Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde araştırma yapıldığı tarihlerde çalışan sağ. pers. sayısı ve merkezlere göre sağlık pers. Ort. olarak ifade ettikleri izlenen FKÜ/HFA'lı birey sayıları.....	87

## Sayfa

4.21. Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde araştırma yapıldığı tarihlerde çalışan sağlık personeli başına düşen FKÜ/HFA'lı birey sayıları.....	88
4.22. Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Merkezleri'nde çalışan sağlık uzmanlarının kan FA (mg/dL) düzeylerine göre FKÜ/HFA tanımlamaları...	90
4.23. Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinin tıbbi beslenme tedavisine başlangıç için önerdikleri kan FA (mg/dL) kesişim değerlerine ve ilk kontrole çağırma zamanlarına göre dağılımları.....	91
4.24. Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde çalışan sağlık uzmanlarının yaş gruplarına göre tıbbi beslenme tedavisinde hedef olarak kabul ettikleri kan FA (mg/dL) düzeylerine göre dağılımları.....	93
4.25. Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde çalışansağlık uzmanlarının yaş gruplarına göre önerdikleri protein miktarları (g/kg/gün)	95
4.26. Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinde çalışan sağlık uzmanlarınınFKÜ'li bireyin FA toleransına göre yüksek protein içerikli besinleri önerme durumlarına göre dağılımları.....	97
4.27.Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinin FKÜ tedavisinde önerdikleri izlem sıklıklarına göre dağılımları.....	102

## 1. GİRİŞ

### 1.1 Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam

Fenilketonüri (FKÜ) doğumsal bir protein metabolizma bozukluğu hastalığıdır. Karaciğerden salgılanan fenilalanin hidroksilaz (FAH) enziminin yokluğu veya yetersizliği nedeni ile elzem bir aminoasit olan fenilalanin (FA) metabolize edilememektedir. Bu neden ile plazma FA düzeyi normalin 20-30 katı kadar artmakta, protein sentezi baskılanmakta, miyelin sentezi azalmakta, serotonin, dopamin ve norepinefrin nörotransmitterlerinde belirgin düşüşler belirlenmektedir (1).

Asbjorn Folling 1930'lerde nörofizyolojik sorunların altında yatan nedenin artan kan FA düzeyleri olduğunu belirlemiş, 1960'lerde ise Robert Guthrie HFA için tanı testini geliştirmiştir (2).

FKÜ olgularında en çarpıcı bulgu olan zeka geriliği ve diğer nörolojik sorunlar, yaşamın ilk günlerinde başlayan tıbbi beslenme tedavisi ile önlenmektedir. Yenidoğan Tarama Programı ile hiçbir bebek atlanmaksızın erken tanı konulmakta, yaşamın ilk 21. gününden önce tedaviye başlanabilmektedir (3). Yüksek kan FA düzeylerinin protein ve nörotransmitterlerin sentezi (dopamin ve serotonin) için gerekli olan serbest L-aminoasitlerin (lösin, izolösin, valin, tirozin, triptofan ve lizin) taşınmasında baskılayıcı işlevinden dolayı nörotoksik etki gösterdiği kesin olarak bilinmektedir (4). 1950'lerde Horst Bickel FKÜ tedavisinde düşük FA'li tıbbi beslenme tedavisini önermiştir (2). Tıbbi beslenme tedavisinin amacı, dokularda biriken ve beyin için zararlı olan FA'nini, sınırlı miktarda FA içeren bir diyetle kontrol altına almak ve kabul edilebilir plazma FA düzeylerinin (2-6 mg/dL) korunmasını sağlamaktır (3).

Besinin FA miktarı, içerdiği protein miktarı ile ilişkilidir. FKÜ'li bireylerin diyetlerinde FA miktarı yüksek olan et, süt ve bunların ürünleri, yumurta, kurubaklagiller, kuruyemişler çıkarılmakta, orta düzeyde FA içeren tahıllar sınırlandırılmakta, FA içeriği düşük olan sebze ve meyveler bireyin yaşına ve alışkanlıklarına uygun olarak belirli miktarlarda verilmektedir. Enerji kaynağı olarak FA içeriği ihmal edilebilecek kadar düşük olan nişasta, şeker, bitkisel sıvı yağ, komposto suyu gibi besinler ile düşük proteinli özel tıbbi ürünler kullanılmaktadır.



Bireyin büyüme ve gelişmesi için gerekli olan protein ise FA içermeyen özel aminoasit karışımlarından sağlanmaktadır (5).

Hayatın ilk birkaç haftasından itibaren tıbbi beslenme tedavisine başlayan FKÜ'li bireylerle yapılan çalışmalarda, çocukların gelişimsel kilometre taşları elde ederek yaşlıları ile normal okullara devam etmeleri gibi mükemmel sonuçlar elde edilmiştir. Ancak büyük çaplı klinik psikolojik ve nörobilişsel anomaliler tıbbi beslenme tedavisine uyumsuz bireylerde gözlemlenebilmektedir (4).

Tedavinin mümkün olduğunca erken dönemde başlaması, bebeklik ve erken çocukluk döneminde kan FA düzeylerinin özenle izleminin gerekliliği konusundaki ortak düşüncelere rağmen hedef kan FA düzeyleri üzerine yapılan önerilerin klinik merkezler arasında büyük farklılıklar gösterdiği belirtilmektedir (6).

FKÜ'de tedaviye yönelik öneriler sadece dünyadaki farklı ülkeler arasında değil bazen bir ülke içerisinde de değişkenlik göstermekte, öneri farklılıklarının özellikle hangi kan FA düzeylerinde tıbbi beslenme tedavisine başlanması gerektiği, farklı yaş gruplarına özgü hedef kan FA düzeyleri ve izlem sıklığı konuları üzerine olduğu belirtilmektedir (6).

Birleşik Krallık ve Kanada'daki 111 tedavi merkezinde tıbbi beslenme tedavisi uygulamalarının değerlendirilmesi amacı ile 6950 bireyin izlendiği çalışmada en iyi kan FA düzeyinin ne olduğu ve bunun nasıl başarılacağı konusunda uzlaşma eksikliğine dikkat çekilmiştir (2).

2005 yılında Avrupa FKÜ Birliği'ne (ESPKU) üye ülkelerdeki (Belçika, Danimarka, Almanya, İtalya, Letonya, Litvanya, Norveç, Polonya, Slovenya, İsviçre, Hollanda, Birleşik Krallıklar) sağlık çalışanlarına tanı ve tedavi uygulamalarını tanımlayan, izlenen FKÜ'li birey sayısı, izlenen rehber, hedef kan FA düzeyi, önerilen protein miktarı, izlem sıklığı, izlenmesi gereken klinik ve biyokimyasal bulgular, uyumsuzluğun tanımı konularında sorular gönderilmiştir. Çalışmanın sonucunda Avrupa'daki FKÜ tedavi yöntem ve uygulamalarındaki büyük farklılıklar belirtilerek, özellikle adolesan ve erişkin FKÜ'li bireyler için terapötik hedeflerin karşılaştırılabilir olmamasına dikkat çekilmiş, uluslararası düzeyde iyi veya zayıf uyumun tanımının güçleştiği vurgulanmıştır (7).

## 1.2. Amaç ve Hipotez

Genel olarak FKÜ’de diyetle uyumun genç bireylerin % 54’ünde, daha ileri yaşlardaki bireylerin ise ancak % 9’unda başarılabilirdiği belirtilmektedir. Uyumun sağlanmasında etkin tedavi ve eğitim iki temel unsur olarak gösterilmektedir. Etkin bir tedavi ise ancak tedavinin iyi bir şekilde uygulanması ve anlaşılması ile sağlanabilmektedir (21ASIM). FKÜ tedavisinde uluslararası kabul edilebilecek bir rehber eksikliği nedeni ile ülkelerde farklı uygulama ve öneriler olmaktadır (7).

Yapılan bir çalışmada Avrupa’daki 10 merkezde (Belçika, Danimarka, Almanya, İtalya, Hollanda, Norveç, Polonya, İspanya, Türkiye, Birleşik Krallıklar) tıbbi beslenme tedavisi uygulamaları değerlendirilmiş, her bir merkez bir diyetisyen tarafından temsil edilmiştir. İzlenen FKÜ’li birey sayısı, tedavi rehberi, eğitim durumları, görevleri, izlem sıklığı, düşük proteinli özel tıbbi ürünler ve FA’siz aminoasit karışımı için öneriler, ekonomik destek/sosyal güvence, uyumu artırıcı uygulamalar, önerilen diyet FA miktarı, FA değişim sistemleri, tirozin desteği, yenidoğan döneminde beslenme önerileri ile ilgili standart sorular sorulmuştur. Birçok merkezde taramanın yaşamın ilk 5 gününde gerçekleştirildiği, tanı için kan FA düzeyleri kesişim değerlerinin Belçika ve Danimarka’da düşük (300  $\mu\text{mol/L}$ ) iken, Almanya ve Türkiye’de çok yüksek olduğu (600  $\mu\text{mol/L}$ ) belirlenmiştir. Diyetisyenlerin görev ve sorumluluklarında, hedef kan FA düzeylerinde, önerilen FA’siz aminoasit karışım miktarlarında, serbest olarak nitelendirilen protein içeren besinler arasında farklılıklar gözlenmiştir. Merkezlerin % 80’inde FKÜ’li yenidoğanlarda FA’siz aminoasit karışımı ile birlikte anne sütünün teşvik edildiği, sadece 3 merkezde erişkin FKÜ’li bireylerde büyük nötral amino asit (LNAA) ve yine 3 merkezde gebelik döneminde ek tirozin desteğinin sağlandığı, tüm merkezlerde ise gebelik süresince tirozin düzeylerinin izlendiği belirlenmiştir. Çalışma sonucunda merkezlerde uygulanan tıbbi beslenme tedavisi ve tedaviye uyum konusunda önemli farklılıklar gösterilmiştir (8).

Dokuzu Amerika’da, dördü Avustralya’da olan FKÜ merkezlerinde çalışan diyetisyenlere, yenidoğanların beslenme alışkanlıklarını değerlendiren sorular gönderilmiş ve 63 yenidoğan değerlendirilmiştir. Soruların kullanılan FA’siz aminoasit karışımı kalitesi, türü, anne sütü ve normal devam maması kullanımının karşılaştırılması, enerji gereksinimleri, tamamlayıcı besinlere başlama üzerine olduğu

belirtilmiştir. Amerika'daki yenidoğanların % 28'i, Avustralya'dakilerin % 41'inin anne sütü aldığı, anne sütü alan yenidoğanlara FA'sız aminoasit karışımının anne sütünden önce verildiği gösterilmiştir. Diyetisyenlerin % 75'i adapte bebek mamasını FA'sız aminoasit karışımından önce verdiğini, % 20'si ikisini birbirine karıştırdığını, % 5'i ise adapte bebek mamalarından önce FA'sız aminoasit karışımını verdiğini belirtmiştir. Merkezlerin % 92'si başlangıç tamamlayıcı besinlerin FA'sız besinler olmasını önermektedir. % 25'i vitamin ve mineral içermeyen FA'sız aminoasit karışımı, % 50'si karbonhidrat, vitamin, mineral eklenmiş FA'sız aminoasit karışımı ve % 25'i de her ikisini de kullandığını ifade etmiştir. Tüm diyetisyenlerin bu konuda etkin çalışmalarına karşın, sonuçlar uluslararası kabul edilmiş bir rehber eksikliğini göstermiştir. FKÜ'li yenidoğanlara yönelik tedavi için uluslararası bir protokolün geliştirilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır. Bu eksiklik nedeni ile en iyi beslenme şeklini değerlendirmenin güçlüğüne dikkat çekilmiştir (9).

Bu araştırma, ülkemizin farklı bölgelerinde yer alan pediatrik beslenme ve metabolizma hastalıkları kliniklerindeki tanı, tedavi, izlem ve uygulamaların saptanması, farklı merkezlerde izlenen FKÜ'li bireylerin antropometrik ölçümlerinin (vücut ağırlığı, boy uzunluğu, Beden Kitle İndeksi (BKI)) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2006 büyüme standartları ve 2007 referans değerleri ile değerlendirilerek büyüme-gelişme durumlarının belirlenerek karşılaştırılması ve yıllık (2-3 yıl) kan FA düzeylerinin incelenerek metabolik kontrol durumlarının, tıbbi ve tıbbi beslenme tedavisine uyumlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amacı ile planlanmıştır.

Çalışmanın dayandığı temel hipotezler şunlardır:

- Ülkemizde fenilketonürlü bireyleri izleyen pediatrik metabolizma ve beslenme ünitelerinde farklı tanı ve tedavi uygulamaları yapılmaktadır.
- Ülkemizde farklı pediatrik metabolizma ve beslenme ünitelerinde izlenen fenilketonürlü bireylerde tanı tarihleri, kan FA düzeyleri,, büyüme gelişme durumları arasında farklılıklar vardır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Fenilketonüri

#### 2.1.1. Tamm

Fenilketonüri (OMIM 261600), FA'ni tirozine çeviren fenilalanin hidroksilaz (FAH) (EC 1. 14.16.1) enziminin eksikliğinin neden olduğu, otozomal resesif kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Enzimi kodlayan gen 12. kromozomun 12q22-24.1 bölgesinde yer alır (10). Dünya üzerinde en sık görülen amino asit metabolizma bozukluğu olan FKÜ hastalığı için 600'ün üzerinde mutasyon bildirilmiştir (11).

Guttler ve Guldberg, FAH enzim eksikliği olan ve tedavi edilmesi gereken hiperfenilalaninemili (HFA) bireylerin tedavi öncesi kan FA düzeylerini ve beş yaşında iken tolere ettikleri günlük FA miktarlarını dikkate alarak FKÜ hastalığını sınıflamışlardır. Buna göre klasik FKÜ, en ağır şeklidir. Hastaların tedavi öncesi FA düzeylerini 20 mg/dL'den yüksek, beş yaşında iken plazma FA düzeylerini 5 mg/dL'nin altında tutabilmek için alabilecekleri FA miktarı 20 mg/kg'dan azdır. Hafif (mild) FKÜ en hafif şeklidir. Tedavi öncesi FA düzeyi 15 mg/dL'nin altında, beş yaşında FA toleransı 25 mg/kg'dan fazladır. Orta (moderate) FKÜ fenotip olarak klasik ve hafif şekil arasındadır. Tedavi öncesi serum FA değerleri 15-20 mg/dL ve beş yaşında iken FA toleransı 20-25 mg/kg arasındadır (12, 13).

Smith ise FAH eksikliği olan tüm hastalara 'FKÜ', serbest diyet aldıkları halde FA düzeyi 10 mg/dL'nin üzerine çıkmayan hastalara da 'non- FKÜ HFA' olarak tanımlanmasını önermiştir (10).

Son zamanlarda FAH eksikliği olan hastaların FKÜ ve non-FKÜ HFA olarak sınıflandırılması uygun görülmektedir. Buna göre, tedavi öncesi plazma FA düzeyi 16.5 mg/dL'den yüksek ve günlük tolere ettiği FA miktarı 500 mg'ın üstünde olanlar non-FKÜ HFA olarak kabul edilmektedir (3).

Ayrıca diyet FA toleransına bağlı bir sınıflama da yapılabilmekte, genelde 250 mg/gün'den daha fazla FA toleransına sahip olmayanlar klasik FKÜ, 250-400 mg/gün olanlar ise hafif (mild) veya orta (moderate) olarak sınıflandırılmaktadır (2).

Guldberg ve ark. (13) ise, bireylerin 5 yaşından önce FA toleransına göre FAH yetersizliğini dört sınıfta toplamışlardır:

- 1) Klasik FKÜ, tamamen veya tamamene yakın FAH enzim yetersizliğidir. Etkilenen bireyler, kan FA düzeylerini güvenli aralıklarda <300 µmol/L

tutmak için <250-350 mg/gün FA tolere edebilmektedirler. Tıbbi beslenme tedavisi olmaksızın, geri dönüşümsüz zihinsel gerilik bildirilmektedir.

- 2) Orta (moderate) FKÜ, bu gruptaki bireyler 350-400 mg/gün FA tolere edebilmektedirler.
- 3) Hafif (mild) FKÜ, bu gruptaki bireyler 400-600 mg/gün FA tolere edebilmektedirler.
- 4) Hafif (mild) HFA, normal beslenme ile yenidoğan döneminde bireylerin kan FA düzeyleri < 600  $\mu\text{mol/L}$ 'dir.

Bu sınıflandırma yaygın olarak kullanılmasına karşın bugün ki bilgilerimize göre, sınıflandırmaya bağlı olarak önerilen herhangi bir tıbbi beslenme tedavisi önerilmemiştir. FA toleransının yaşa bağlı olarak değiştiği bilinmesine karşın, dünyada metabolizma merkezleri arasında hedef kan FA düzeyleri konusunda bir uzlaşma olmaması nedeni ile bu konu çelişkili kalmıştır. Allelik ve genomik değişimlerini daha iyi anlamaya çalışarak, genotip-fenotip varyasyonlarının algılanacağı ve kişiye özgü tedavinin planlanabileceği önerilmektedir (13).

Ülkemizde ise, ilk sınıflandırma Kayaalp ve ark. (13) tarafından yapılmış, tanımlama mümkün olduğunca basit tutulmuştur:

- 1) Klasik FKÜ, en ağır türdür ve tedavi edilmediğinde kan FA düzeyleri >1000  $\mu\text{mol/L}$  ve FA toleransı <500 mg/gün olarak belirtilmiştir. FA toleransı, yenidoğanın geç döneminde veya 5 yaştan önce kan FA düzeyleri uygun aralıkta iken, tüketilen FA miktarı olarak tanımlanmaktadır. FKÜ, yüksek düzeyde bozulan bilişsel gelişim ile ilişkilendirilmiştir.
- 2) Non-FKÜ HFA, normal beslenme düzeninde iken kan FA düzeylerinin sürekli normal değerlerin üzerinde (> 120  $\mu\text{mol/L}$ ) ve <1000  $\mu\text{mol/L}$  olmasıdır. Non-FKÜ'li bireyler, tedavi edilmediklerinde bozulan bilişsel gelişimde daha düşük riske sahiptirler.
- 3) Variant (değişik) FKÜ, FKÜ ve non-FKÜ HFA sınıflandırmasına uymayan bireyleri kapsamaktadır.

### 2.1.2. Görülme Sıklığı

Yenidoğan tarama programları FKÜ sıklığının ülkeden ülkeye farklı olduğunu göstermektedir. FKÜ sıklığının etnik gruplara göre değiştiği, beyaz ve yerli Amerikalılarda yüksek, siyalarda, Asyalılarda ve İspanya’da ise daha düşük olduğu belirtilmektedir (3). Avrupa’da FKÜ prevalansının 1/ 3000-1/ 30000 arasında değiştiği ifade edilmektedir (8).

Avrupa’da FKÜ sıklığının 10000 canlı doğumda 1 olduğu belirtilmekte, ancak bazı bölgelerinde daha yüksek olduğuna dikkat çekilmektedir. Türkiye’de her 4000 canlı doğumda 1 dirençli HFA bildirilmekte, bu durum Kuzey İrlanda’da olduğu gibi yüksek akraba evliliği sıklığına bağlanmaktadır. Finlandiya’nın 1/100000’lik oranla en düşük sıklığa sahip Avrupa ülkesi olduğu bildirilmiştir. Sıklığın USA’da 1/15000, Latin Amerika’da 1/50000-1/25000 ve genel olarak güney bölgede daha yüksek olduğunun altı çizilmektedir. Asya’daki sıklık 1/15000, Çin’de 1/100500, Tayland’da 1/200000, Japonya’da 1/70000 olarak belirtilmektedir. Afrika’daki FKÜ sıklığı çok düşük gösterilmekte, İspanya’nın ise özellikle yüksek hafif HFA sıklığına sahip olduğu belirtilmektedir (2, 8).

Ulusal Çocuk Sağlığı ve Gelişim Birliği’ne göre, Birleşik Krallıklarda FKÜ sıklığı yaklaşık 1/15000’dir. En yüksek sıklığın Türkiye’ye ait olduğuna dikkat çekilmektedir (15). Ülkemizde ve diğer bazı ülkelerde FKÜ görülme sıklığı Tablo 2.1’de verilmiştir (3):

**Tablo 2.1.** Türkiye ve diğer bazı ülkelerde FKÜ sıklığı (13):

Ülke	Canlı doğumlarda FAH yetersizliği	Taşıyıcılık
Türkiye	1/2600	1/26
İrlanda	1/4500	1/33
Beyaz, Doğu Asya	1/10000	1/50
Japonya	1/143000	1/200
Finlandiya, Aşkenazi Yahudileri	1/200000	1/225
Afrika	1/100000	?

Ülkemizde 1983 yılında Ankara’da seçilen üç hastanede yapılan tarama sonuçlarında ilk saptanan klasik FKÜ sıklığı 1/2625, kalıcı HFA sıklığı 1/5200 olarak bulunmuştur (16).

Türkiye’de Aralık 1987 ve Haziran 1994 yılları arasında 576122 yenidoğanın izlendiği çalışmada serum FA düzeyi fluorometrik yöntemle ölçülmüş ve 1200

$\mu\text{mol/L}$ 'yi geçen yenidoğanlar klasik FKÜ,  $<1200 \mu\text{mol/L}$  olanlar atipik HFA olarak belirlenmiştir. Kalıcı HFA 1/4500, FKÜ 1/6000 sıklığında bulunmuştur (Tablo 2.2) (17).

**Tablo 2.2.** Yenidoğan izlemi sonucu FKÜ insidansı (17)

	İzlenen yenidoğan	FKÜ		HFA		Toplam	
		Sayı	Sıklık	Sayı	Sıklık	Sayı	Sıklık
Ankara	29 1538	55	1:5 300	30	1/9 700	85	1/3400
Antalya	16 672	-	-	2	1/8 400	2	1/8400
Eskişehir	26 421	2	1:13 200	1	1/26 400	3	1/8800
İstanbul	27 097	7	1:3 900	-	-	7	1/3900
İzmir	59 237	9	1:6 600	4	1/14 800	13	1/4600
Samsun	27 416	7	1:3 900	5	1/5 500	12	1/2300
Trabzon	15 738	7	1:2 200	-	-	7	1/2300
Diğer	111 913	9	1:12 400	4	1/28 000	13	1/8600
Toplam	5 761 222	96	1:6 000	46	1/125 000	13	1/4500

Başlangıçta HFA olarak belirlenen (kan FA  $<600 \mu\text{mol/L}$ ) ve dört ay boyunca anne sütü alan yenidoğanların kan FA düzeyleri birkaç ay içinde artmış ve FKÜ tanısı almışlardır. İzlenen olguların % 45.7'sinde akraba evliliği belirlenmiştir (Tablo 2.3) (17).

**Tablo 2.3.** İzlenen olgulardaki akraba evliliği sıklığı (17)

	n	%
Akraba evlilikleri	65	45.7
1.Derece	44	30.9
2.Derece	8	5.6
Diğer	3	9.2
Akraba evliliği olmayan evlilikler	77	54.3
Toplam	142	100.0

Daha sonraki yıllarda 1.605.582 bebeğin taranması sonucunda 383 HFA'lı bebek (1/4192) bulunmuş, FKU insidansı 1/5049 olarak saptanmıştır. Ülkemizde kalıcı HFA'lı hastaların % 1.5'inde BH4 metabolizması bozukluğu bildirilmektedir (16). Toplam 209 bireyde yapılan araştırmada taşıyıcılık oranı 1/19 olarak belirlenmiştir (18).

Wolf'a (17) göre, Türkiye'de yüksek FKÜ sıklığı, popülasyondaki hasarlı gen prevelansının yüksek olması ile açıklanabilmektedir.

2007 yılında 246, 2008 yılında 217, 2010 yılında 182 yenidoğanın FKÜ tanısı aldığı belirtilerek, ülkemiz için son rakam 1/6228 olarak saptanmıştır (19).

## 2.2. Tanı Testleri

Genetik bozukluklar mutasyonlarla ifade edilir, enzim yapı ve işlevi ile belirlenir, biyokimyasal karakteristiğe sahiptir, genotip ile fenotipin korelasyonudur. Maternal şartlarda teratojenik riskleri işaret etmekte, etkin tedavi zeka geriliğini önlemekte, yenidoğan taraması ile önlem alınmaktadır (20).

FKÜ zeka geriliğinin temel nedeni olarak tanımlanmaktadır. Nörolojik semptomlar gelişmeden önce, güvenilir ve etkin bir tedavi için, yenidoğan taraması ile tanı konması 21. y.y'daki temel unsur olarak önerilmektedir. En iyi sonuç için, yenidoğanın tıbbi beslenme tedavisine en geç 20 gün içinde başlaması gerekmektedir (21).

Amerika'da toplum tabanlı yenidoğan izlemleri için Guthrie Bakteriyel Baskılama Analizi (BIA), fluorometrik saptama ve kitle spektrofotometre olmak üzere 3 temel yöntem kullanılmaktadır. Guthrie BIA ucuz, güvenilir ve basittir. Fluorometrik analiz ve kitle spektrofotometre nitelikseldir ve BIA'dan daha az yanlış sonuç vermektedir. Kitle spektrofotometre tirozin düzeylerini de saptamakta ve bir örnek üzerinde diğer birçok rahatsızlık belirlenmektedir (22).

Kolay, ucuz, güvenilir olan Guthrie testinin bulunuşu ile dünyanın her yerine yayılan tarama testi sayesinde FKÜ hastalığının doğal seyri değişmiştir (23).

Birleşik Krallıklarda, yenidoğan taramasına 1969'da başlandığı belirtilmektedir (9). Günümüzde ise yaklaşık 40-50 ülkede Guthrie testi, geri kalanlarda ise fluorimetrik test yöntemi kullanılmaktadır (10).

Yenidoğan taramasında 3 temel yöntem uygulanmaktadır (13):

- 1) Guthrie kartı: Bakteriyel baskılama ölçümü ucuzdur, kısa zamanda yapılabilir, basit ve inandırıcılığı yüksektir.
- 2) Fluorometrik analiz: Nicel ve bakteriyel baskılama ölçümünden daha az yalancı pozitif sonuç oluşturmaktadır.
- 3) Tandem mass spektrometre: Fluorometrik analiz ile aynı yararlarla sahiptir, tirozin düzeylerini ölçebilir ve FA düzeylerini yorumlamada yardımcı olabilir. Aynı örnek üzerinde, farklı birçok metabolik hastalığı tanımlamada kullanılabilceği önerilmektedir.



**Guthrie testi:** Yenidoğan taraması için yaygın olarak kullanılmaktadır. *Bacillus subtilis* sporlarının üremesi baskılayıcı bir madde olan beta-2-tienilalanin ortamında, FA varlığında artar. Yenidoğan topuğundan bir damla kan özel filtre kağıdına emdirilir ve FA antogonisti bir antimetabolit olan beta-2-tienilalanin içeren bir ortama yerleştirilir. Kandaki yüksek FA düzeyi, besiyerindeki beta-2-tienilalanin baskılanmasını ortadan kaldırarak bakterinin üremesini sağlar. Disk etrafında bakterinin ürediği alan ile, belirli miktarda FA içeren kontrol bir disk etrafında bakterinin ürediği alan karşılaştırılır. Bebekten alınan kandaki FA miktarı ile ilintili olarak disk etrafındaki bakterinin ürediği alan genişler. Test örneğinin özellikle yalancı negatif sonuçlarını ortadan kaldırmak için proteinli beslenmeyi izleyen, doğumdan 24 saat sonra ve 72 saatlik süre içerisinde alınması erken tanı için önemlidir. Guthrie testi pozitif olan hastalarda plazma FA düzeyi kantitatif olarak ölçülmelidir (24, 25).

Amerika'da örnekler 24-48 saat içinde toplanmakta ve tandem mass yönteminde 120-130  $\mu\text{mol/L}$  FA düzeyi, FA/tirozin>2 oranı FKÜ tanı kriteri olarak kullanılmaktadır. Sağlıklı bir yenidoğanda 24 saatten önce taramanın gerekliliği, FA ölçümünün yanı sıra FA/tirozin oranının kullanımı hassasiyeti nedeni ile kabul edilmiştir (25).

Hasta olan, parenteral beslenme destek tedavisi veya kan tranfüzyonu alan çocuklarda da FKÜ tarama sonuçlarının erken dönemde değerlendirilmesi ve yenidoğanın ilk kan testinde yeterli miktarda protein alımı konusunda şüphe olduğu takdirde, ikinci bir tarama testinin yapılması önerilmektedir (25).

Zeka geriliği, konvülsiyon, mikrosefali gibi bulgular ile gelen her çocukta öncelikle, idrarda fenilpiruvik asidi saptayan  $\text{FeCl}_3$  spot testinin yapılması önerilmektedir. Bu test altı damla idrar üzerine üç damla % 10'luk  $\text{FeCl}_3$  konulması ile yapılır. İdrarda fenilpiruvik asit varsa saniyeler içinde koyu yeşil renk elde edilir ve yine 30-60 saniyede renk açılır. Ancak  $\text{FeCl}_3$  testinin yenidoğan döneminde ve ilk aylarda güvenilir olmadığına, yüksek plazma FA düzeyleri de olsa net sonuca ulaşmanın zorluğuna dikkat çekilmektedir (26).

Yapılan 13 çalışmada yenidoğan tarama programının net yararı kişi başına ortalama 143400 dolar olarak belirtilmiştir. Eğer yenidoğan taraması olmaksızın tıbbi

beslenme tedavisine başlanır ve tanıyı takiben izlenirse, marjinal tedavi harcamasının birey başına 13100 dolar düştüğü ve net yararın 175100 dolara çıktığı hesaplanmıştır. Maddi harcama yararının yanı sıra ölçülemeyen, yaşam kalitesi gibi başka yararları da bulunmaktadır. Bush ve ark. (27) bir FKÜ hastasının tanı ve tedavisi ile kaliteli yaşam süresinin (QALYs) 47 yıl kadar uzayabildiğini göstermiştir.

FKÜ tanısı alma ve tıbbi beslenme tedavisine başlama zamanı, tedaviye uyumu benzer iki birey arasındaki değişikliği açıklamaktadır (22).

Avrupa FKÜ grubu Mart 2011'de Lizbon'da, FKÜ'de yenidoğan taramasında tandem mass spektrometre kullanımını ve hafif kan FA değeri yüksek yenidoğanlarda BH4 yetersizliği taramasının yapılma gerekliliğini tartışmışlardır. Kağıda alınan kan örneklerinin, eşzamanlı olarak aminoasitler (FA, tirozin), pterinler (neopterin ve biopterin) ve dihidropteridin redüktaz aktivitesini tek örnekte inceleyebilmek için daha yararlı olduğunu bildirmişlerdir. Tanı konur konmaz, bireyin fenotipi, bireysel olarak tedaviyi tolere edebilirliğinin değerlendirilmesi ve sadece kan FA düzeylerinin değil, günlük diyet FA toleransı ile BH4'e (sapropterin dihidroklorid) karşı olası yanıtının da belirlenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Birkaç hafta içinde 20 mg/kg/gün BH4'ün 24-48. saatte yanıtı ile değerlendirilen BH4 testinin yapılması önerilmiştir (25).

Tunus'ta klinik anomalileri takiben tanı konan FKÜ'li bireylerin sıklığı ile yenidoğan tarama programı kapsamına alınmayan FKÜ'li bireyler değerlendirilmiş, FKÜ sıklığı 1/7631, ortalama tanı yaşı 4 yıl olarak belirlenmiş, bireylerin % 85.3'ü klasik FKÜ'li olarak nitelendirilmiştir. Tunus'ta, Türkiye ve Kuveyt'e benzer olarak akraba evliliklerinin yüksek olduğu (% 94.3), bu durumun artan FKÜ sıklığı ile sonuçlandığı belirtilmiştir. Baskın klinik semptomlar zeka geriliği (% 88.2), motor gecikmeler (% 87.7), konuşma bozuklukları (% 83.2) ve pigmentasyon bozuklukları (% 61.7) olarak sıralanmış, tedaviye başlanan bireylerde tedaviye yanıtı dikkat çekilmiştir. Yenidoğan taramalarının etkin olarak gerçekleştirilmesinin, zeka geriliğinin önlenmesindeki önemi vurgulanmıştır (28).

Ülkemizde FKÜ tarama programı oldukça geç yürütülmeye başlanmıştır. Ağır zeka geriliği olan 10000 çocukta yapılan bir çalışma FKÜ sıklığını % 5 gibi yüksek bir oranda saptanmış bu da FKÜ için yenidoğan tarama programının gerekliliğini işaret eden ilk araştırma olmuştur. Takiben TÜBİTAK desteği ile 20

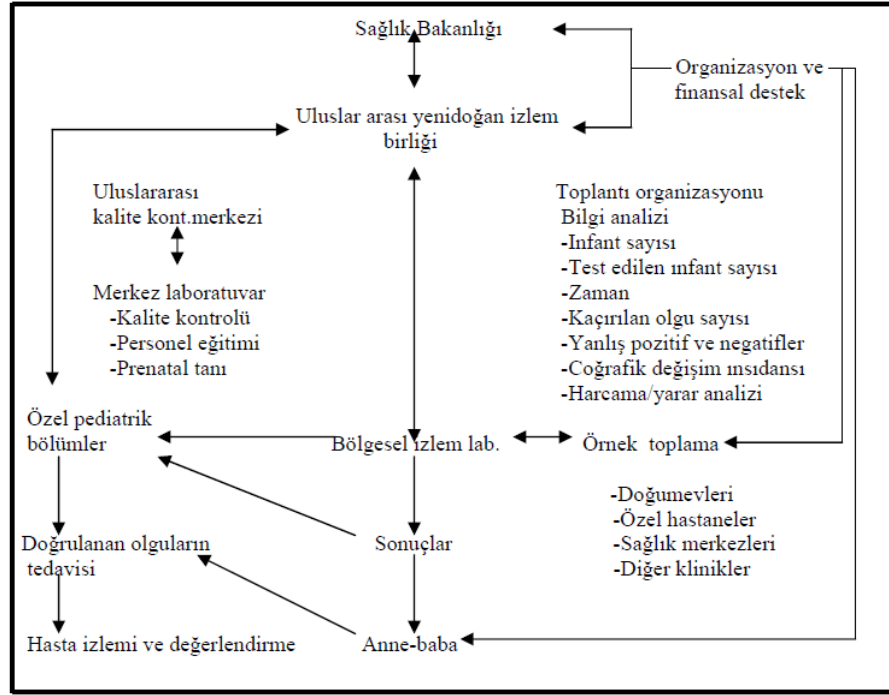
ilimizde yürütülen pilot projede Guthrie testi ile yenidoğanda FKÜ insidansının 1:4500 olduğu belirlenmiş ve ülke genelinde yenidoğan taramasının acilen başlatılmasının gerekliliği gösterilmiştir. 1987 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi-Sağlık Bakanlığı işbirliği ve Fenilketonürlü Çocukları Tarama ve Koruma Derneği desteği ile 26 ilde ‘Yenidoğan FKÜ Tarama Programı’ yürütülmeye başlanmıştır. Giderek tarama kapsamı genişleterek, 1990 yılı itibari ile il merkezlerinin tümünde yenidoğan bebekler programa alınmıştır. Türkiye’de tarama programı aşamaları Tablo 2.4.’de özetlenmiştir (30).

**Tablo 2.4.** Türkiye’de tarama programı aşamaları (30)

Aktivite	Tarih
MMR’li popülasyonda FKÜ prevalansı saptandı	1985
TÜBİTAK destekli pilot yenidoğan tarama projesi tamamlandı	1986
H.Ü.-Sağlık Bakanlığı işbirliği ile 26 ilde tarama başlatıldı	1986
Fenilketonürlü Çocukları Tarama ve Koruma Derneği kuruldu	1986
Fenilketonürlü Çocukları Tarama ve Koruma Derneği kamu yararına kapsamına alındı	1987
Dernek ‘European Society’nin üyesi oldu	1991
Tarama programı tüm il merkezlerini kapsamına aldı	1990
1 Haziran ‘Ulusal FKÜ’ günü olarak kabul edildi	1992

Türkiye’de FKÜ sıklığının yüksek olduğu düşünüldüğünde, merkez sayısının son derece yetersiz olduğu ortaya çıkmaktadır. Her bölgede en azından bir tane bu konu ile ilgilenen metabolizma ve beslenme ünitesine gereksinim duyulmaktadır. Ülkemizde FKÜ açısından pozitif olgulara ulaşmadaki temel sorunun, kan örneklerinin laboratuvara ulaşımındaki gecikmeden çok, ailelere ulaşma veya aileleri ikna etmedeki zorluk olduğuna dikkat çekilmektedir. Ayrıca ülkemizde doğumların yaklaşık 1.5 milyonunun evde yapıldığı ve yenidoğanların % 40’ına da ulaşamadığı, aynı zamanda hastanelerde yatak sıkıntısı nedeni ile yenidoğanların çoğunun ilk 24 saat içinde taburcu edildiği belirtilmektedir. Tüm bunlar yenidoğan taramalarında yetersizliğe neden olmaktadır (17).

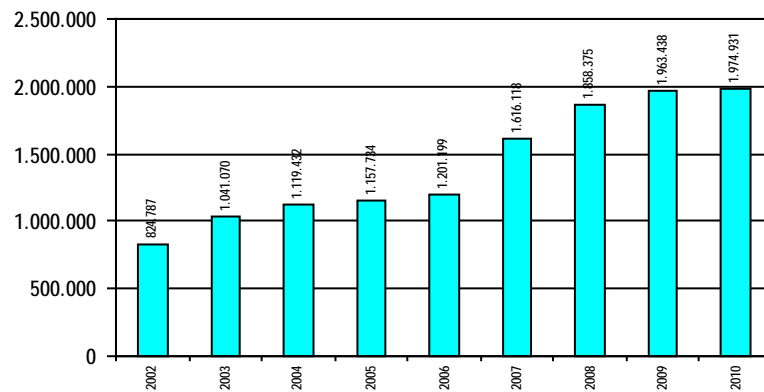
Türkiye için önerilen yenidoğan izlem modeli Şekil 2.1’de özetlenmiştir (17).



**Şekil 2.1.** Türkiye için önerilen yenidoğan izlem modeli (17)

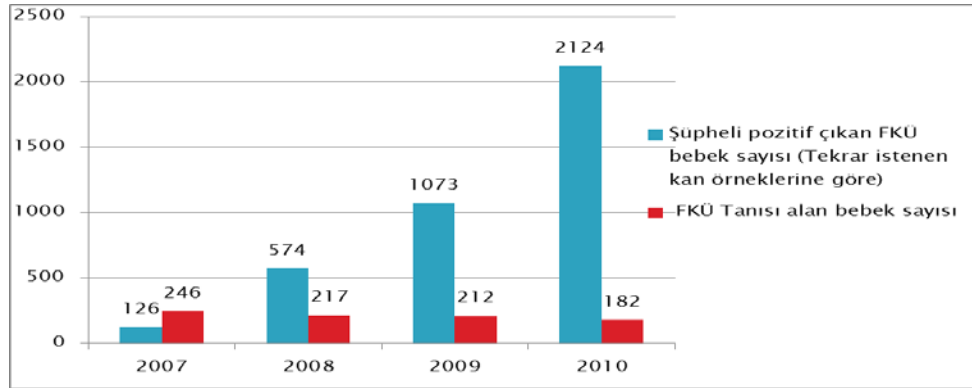
Türkiye için yıllar içinde yenidoğan izlem programında önemli gelişme ve iyileşme belirtilmekte, yıllara göre alınan topuk kanı sayısında artışa dikkat çekilmektedir (Tablo 2.5., 19)

**Tablo 2.5.** Türkiye’de yıllara göre alınan topuk kanı örneği sayısı (19):



Türkiye’de son verilere göre FKÜ yenidoğan tarama programında uygunsuz kan alma oranı % 2.07, tekrar istenen kan örneği oranı ise % 2.33 olarak bildirilmiş, yıllar içinde şüpheli pozitif çıkan yenidoğan sayısındaki artışa dikkat çekilmiştir (Tablo 2.6., 19).

**Tablo 2.6.** Türkiye’de yıllar içinde şüpheli/hasta çıkan ve FKÜ tanısı alan yenidoğan sayısı (19):



Türkiye’de Ulusal Yenidoğan Tarama Programı’nın Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü tarafından aşağıda belirtilen stratejiler doğrultusunda **yürütülmesi** öngörülmektedir (31):

- Sağlık personeli tarafından tespit edilen her yenidoğanı tarama testinden geçirmek,
- Tanı konan yenidoğanların izlem ve tedavilerinin sürekliliğini sağlamak,
- Sağlık kuruluşlarında veya evde ebe tarafından yaptırılan doğumlarda kan örneği alınan yenidoğanların kayıtlarını tutmak, tanı konur konmaz aileye kolay ve çabuk ulaşımı sağlamak,
- **Doğuştan** metabolik hastalıkların önlenmesine yönelik eğitim çalışmaları yapmak,
- Tarama programı kapsamında üniversitelerin işbirliğini sağlamak,
- Özellikle metabolik hastalıklar yönünden riskli gebeliklerde prenatal tanı koyma çalışmaları yapmak,
- Yenidoğanın daha sağlıklı olması için, anne-babaların sağlık merkezlerinden yeterli danışmanlık almasını ve bilinç kazanmasını sağlamak,
- Programın tanıtımının öncelikler içerisinde yer almasını **sağlamak**, tanıtım yöntemlerini **geliştirmek**,
- Programın diğer programlarla (aile planlaması) eşgüdümünü sağlamak,
- Programın etkinliğini ve sürdürülebilirliğini artırmak amacı ile izleme ve değerlendirme yöntemleri geliştirmek, durum saptama çalışmaları yürütmek (31).

Bakteriyel baskılama analizi, fluorometri, enzimatik analiz, HPLC, GC, MS ve kapiller ektroforez (CE) ile UV veya LIF, FA ve tirozin serum düzeylerine dayalı FKÜ tanı testleri uygulanmaktadır. Yenidoğandan kan almanın nispeten zor ve güvensiz olması ve aynı zamanda da böylesi bir uygulamanın kabul edilmesi için anne-babayı iknanın kolay olmaması nedenleri ile, idrarda FA'nin metabolik bozukluğu ile ortaya çıkan anormal aromatik asit düzeylerinin ölçümüne dayalı noninvazif bir tanı yöntemi geliştirilmiştir. Yeni bir analitik teknik olan CE'nin klinik analiz için mevcut ayırıştırma teknikleri arasında önem kazanmaya başladığı belirtilmiş, çözünme gücü, kısa analiz süresi, düşük kimyasal ve örnek tüketimi gibi bazı önemli yönleri ile çekici bir yöntem haline geldiği gösterilmiştir (32).

### **2.3. FKÜ'li Bireylerde Tıbbi Beslenme Tedavisi**

FKÜ'de tıbbi beslenme tedavisi 60 yıl önce uygulanmaya başlanmış, tedavinin etkilerini değerlendiren ilk makale 1953'de yayınlanmıştır (33).

Günümüzde de FKÜ'li hastalarda tedavinin temelini FA'dan kısıtlı diyet ile kan FA düzeyinin düşürülmesi oluşturmaktadır. Beyin hasarının önlenmesi için tıbbi beslenme tedavisinin erken başlaması, iyi metabolik kontrol ve uzun süreli tedavinin gerekliliği belirtilmektedir (3).

Kan FA düzeyini hedef aralıklarda tutmak için gerekli diyet FA miktarının hastadan hastaya değişmekle birlikte, normal gereksinimlerden daha düşük olduğu gösterilmiştir (34).

Tıbbi beslenme tedavisinde hedef, nöral işlev ve davranışların kötüleşmesinden birincil derecede sorumlu olan plazma ve serebral dokuda akut ve kronik yüksek kan FA düzeylerini engellemektir. Prognoz ve sonuç tanı ve tedavinin başlangıcına büyük ölçüde bağlıdır, ancak mutasyon türünün de önemli olduğu belirtilmektedir. Tedavinin bırakılması, ilerki yaşamda nörolojik performansı bozabilmekte, bu nedenle yaşam boyu tedavi önerilmektedir (35).

FA'den kısıtlı diyet, kişinin FA toleransına göre ayarlanmakta ve yaşa göre uygun protein ve enerji içermektedir. Tek başına düşük FA'li diyet, kan FA düzeylerini hedef aralıkta tutma ve normal beslenme durumunu sağlamada başarısız olmakta, FA'siz aminoasit karışımlarının kullanımı gerekmektedir. Tıbbi beslenme tedavisi, büyüme, hastalık ve aktivite düzeyine göre de düzenlenmektedir (13).

FKÜ’de tıbbi beslenme tedavisi düşük proteinli özel tarif bilgisi, pişirme yeteneği, etkin ölçü kapları kullanımı gerektirdiğinden karmaşık olarak nitelendirilmekte ve uzun zaman almaktadır. Önemli bir diğer nokta da, önerilenin altında diyet FA’ni tüketiminin besin ögesi yetersizlikleri ile sonuçlanmasıdır. Bu neden ile tedavinin, tıbbi beslenme tedavisine uyum, nörolojik, fiziksel, entelektüel ve davranışsal gelişim testlerinin yanı sıra biyokimyasal testler ile de izlenmesinin gerekliliği belirtilmektedir (6).

**Anne Sütü:** FKÜ’li yeni doğanlarda anne sütünün kullanımı, FA’sız aminoasit karışımı ile birlikte önerilmektedir. Ancak anne sütü ile izlenen bebeklerde kan FA düzeylerinin sıklıkla ölçülmesinin gerekliliği vurgulanmaktadır (21).

FKÜ’de anne sütünün kullanılmasına yönelik pratik ve kolay bir yöntem 1981 yılında rapor edilmiştir. Bu yöntem, FA’sız aminoasit karışımının miktarı plazma FA düzeyine göre ayarlanarak, önce aminoasit karışımının bebeğe verilir ardından anne sütünün bebeğin isteğine göre verilmesi ilkesine dayanmaktadır. Böylece önerilen FA’sız aminoasit karışımı emmeyi azaltmakta, sonuçta alınan anne sütü ve dolayısıyla günlük FA miktarı azalmaktadır (36).

FKÜ’li bireylerde düşük emzirme oranları belirtilmekte, biyolojik ve gelişimsel olumlu yönleri nedeni ile, anne sütüne daha fazla önem verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Beslenmeye tamamlayıcı olması amacı ile kan FA düzeylerine göre önerilen miktarda FA’sız amino asit karışımı ile birlikte DSÖ’nün sağlıklı çocuklara önerdiği gibi bu bireylerde de emzirme süresinin yaşamın ilk 2 yılı boyunca olması önerilmektedir. Anne sütünün FKÜ’li yenidoğanların gelişiminde yararlı etkilerinin bulunduğu belirtilmekte, anne sütü alan FKÜ’li yenidoğanlar, mama ile beslenen FKÜ’li yenidoğanlarla karşılaştırıldığında IQ puanlarının daha yüksek olduğu (14.0 puan daha fazla) gösterilmektedir. Anne sütünün en iyi FA:tirozin oranı, büyüme/beyin gelişimini olumlu etkileyen uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (LCPUFA) ve düşük FA içeriği nedeni ile önerilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Anne sütü düşük proteinli bir besin olarak tanımlanmakta (0.9–1.0 gr protein/100ml, 50 mg FA/100 ml ve 50 mg tirozin/100 ml), standart bebek maması ile karşılaştırıldığında 2-3 kat daha fazla protein içerdiği belirtilmektedir (Tablo 2.7) (6).

**Tablo 2.7.** Anne sütü ve inek sütünün FA içerikleri (mg/100 mL) (6)

Kolostrum (ilk beş gün )	70
Geçiş sütü (6-10 gün)	60-70
Matür süt	48
İnek sütü	180

Anne sütünün FA içeriği (Tablo 2.9), inek sütü ve yenidoğan devam mamalarına göre daha düşüktür (5).

Anne sütü immunoglobulinlerden zengindir, demir (Fe) emilimi daha iyidir, anne-bebek ilişkisi gibi duygusal yönden de önemlidir. Anne sütü alan FKÜ'li bireylerle, sadece FA'siz aminoasit karışımı alan FKÜ'li bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada anne sütü ile beslenen gruba (n=9) tanı konur konmaz anne sütü başlanmış, FA'siz aminoasit karışımı ile beslenen gruba (n=9) ise normal FA'siz aminoasit karışımı ile birlikte yenidoğan devam maması verilmiştir. Anne sütü alma sayısı plazma FA düzeyine bağlı olarak belirlenmiştir. Her iki gruptaki bireylere doygunluk hissedinceye kadar beslenmelerine izin verilmiştir. Anne sütü alan grupta ortalama FA düzeyi 170 µmol/L, FA'siz aminoasit karışımı ile beslenen grupta ise 181 µmol/L olarak belirlenmiştir. FKÜ'li bireylerde anne sütünün kontrollü bir şekilde güvenilir olarak verilebileceği gösterilmiştir (37).

Riva ve ark. (24t) tarafından yapılan çalışmada klasik FKÜ'li bireylerde anne sütü alınmasının kısa bir süre (20-40 gün) olmasına karşın davranışsal gelişim üzerine olumlu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Anne sütü ile beslenen FKÜ'li bireylerde, mama ile beslenenlere göre belirgin olarak daha yüksek IQ puanı belirlenmiş, sosyal ve anne eğitim düzeyi etmenlerini sabitledikten sonra, IQ puanında 12.9 puanlık fark gösterilmiştir. Bu durumla ilgili olarak, anne sütünün diğer yenidoğan mamalarına göre düşük FA içeriği, en iyi FA/tirozin oranı, beyin ve işlevsel gelişim için önemli olan başta araşidonik (AA) ve dokozahekzanoik asit (DHA) olmak üzere uzun zincirli çoklu doymamış yağ asidi (LCPUFA) içeriği öne sürülmüştür (35).

Batı toplumunda anne sütünün yağ içeriğinin çok az değişkenlik gösterdiği, 12. aya kadar 12-16 mg/dL AA ve 6-8 mg/dL DHA içerdiği belirtilmektedir (35).



**Tamamlayıcı Besinlere Geçiş:** FKÜ'li bebeklerin FA gereksinimleri ilk aylarda süt, adapte mamalar ve belli koşullarda anne sütü ile karşılanmakta, bireyler büyüdükçe FA içeriği yüksek olan besinler diyetten tamamen çıkarılmaktadır. FA içeriği daha düşük olan tahıllar, sebze ve meyveler belirli miktarlarda önerilmektedir. FKÜ hastalarının diyeti daha kolay uygulayabilmeleri için bu besinler FA içeriklerine göre gruplandırılmıştır. Porsiyon listelerinde aynı miktarda FA içeren besinlerin gram olarak karşılıkları gösterilmektedir, böylece bireylerin değişim listelerinden tedavilerine uygun, istediği besini seçmesi kolaylaşmaktadır (5).

Tamamlayıcı besinlere 4-6 ay arasında başlanması önerilmekte, ilk olarak FA içeriği düşük olan sebze ve meyvelerin püre halinde verilebileceği, hazırlanan sebze veya meyve püresinin, anne sütü veya adapte mamalar ile birlikte kullanılabilceği belirtilmektedir. Ancak anne sütü veya adapte mamaların, FA'siz aminoasit karışımından önce verilmesi önerilmektedir. Tamamlayıcı besinlere geçiş döneminde verilen diyeti tam olarak bitiremeyen FKÜ'li hastaların FA gereksinimini karşılayabilmesi için adapte mamalardan yararlanılabileceği de ifade edilmektedir (38).

**Enerji:** FKÜ'li bireylerin enerji gereksinimleri FKÜ'li olmayan bireylerle aynı olmalıdır. Enerji gereksinimlerinin karşılanması büyük ölçüde diyetisyen ve ailenin işbirliğine, öğün planlamalarına ve üreticilerin uygun tatta besin üretmelerine bağlı olduğunun altı çizilmektedir (39).

FA'den kısıtlı tıbbi beslenme tedavisi alan olgularda, bazı besin öğelerinin kısıtlı alınmasına bağlı olarak gelişen olumsuz etkileri inceleyen çalışmalar 1963'ten beri sürmektedir (40).

W.B.Hanley ve ark. (40) doğumdan sonra ilk 6 ay içinde tanı konularak tedaviye başlanılan 32 FKÜ'li bireyde yaptıkları çalışmada, birinci yıl sonunda malnütrisyon kriterlerini değerlendirmişler ve bunlardan sıkı diyet uygulamış 19 olguda % 59.3 oranında malnütrisyon belirlemişlerdir.

FA den kısıtlı diyet alan 11-15 yaş 16 FKÜ'li adolesan birey değerlendirildiğinde aynı yaştaki 14 kontrol bireyinden % 16 daha düşük enerji aldıkları belirlenmiştir (39).

Genelde yağlar, karbonhidratlar, protein içermeyen veya FA içeriği ihmal edilebilen besinler toplam enerji alımını artırmada kullanılmaktadır, ancak artan

yaşla birlikte çocuklar besin hazırlamada yüksek miktarda yağ kullanımı genelde kabul edilmemektedir (41).

Hastalarda enfeksiyon söz konusu olduğunda, azot kaybı, kas protein katabolizmasında ve akut faz protein sentezinde artma, albumin sentezinde azalma, aminoasitlerin glikoza dönüşümü ve plazma FA düzeyinde artma gibi birçok metabolik değişiklik gerçekleşmektedir. Bu nedenle enerji gereksinmesi, orta dereceli enfeksiyonlarda % 20-30, ağır dereceli enfeksiyonlarda ise % 50 oranında artmakta, ayrıca vücut ısısının her 1 derece artışında enerji gereksiniminin % 12 oranında arttığı bilinmektedir (42)

FKÜ'li hastaların hafif dereceli hastalıklar ve enfeksiyonlarda, dehidratasyonu önlemek için az miktarda ve sık aralıklarla karbonhidrat içeren (meyve suyu, limonata gibi) sıvı tüketimi sağlanması, iştahı artırmak için, değişim listelerinin çocuğun kabul edeceği şekilde planlanması, ishal ve kusma döneminde az miktarlarda besin verilmesi, zorla beslemekten kaçınılması, iştah yerine geldikçe diyete tam uyumun sağlanmaya çalışılması, büyümeyi yakalama döneminde FA gereksiniminde bir artış olacağından plazma FA düzeylerinin yakından izlenmesi ve tıbbi beslenme tedavisinin sürdürülmesi önerilmektedir (43).

FKÜ'li bireylerin FA, tirozin, protein, enerji ve sıvı gereksinimleri Tablo 2.8'de özetlenmiştir (44).

**Tablo 2.8.** FKÜ'li bireylerin günlük FA, tirozin, protein, enerji ve sıvı gereksinimleri (44)

Yaş	Besin ögesi				
	FA (mg/kg)	Tirozin (mg/kg)	Protein (g/kg)	Enerji (kkal/kg)	Sıvı (mL/kg)
Yenidoğan					
0-3 ay	25-70	300-350	3.50-3.00	120 (145-95)	160-135
3-6 ay	20-45	300-350	3.50-3.00	120 (145-95)	160-130
6-9 ay	15-35	250-300	3.00-2.50	110 (135-80)	145-125
9-12 ay	10-35	250-300	3.00-2.50	105 (135-80)	135-120
Kız ve Erkekler					
	(mg/gün)	(g/gün)	(g/gün)	(kkal/gün)	(mL/gün)
1-4 yaş	200-400	1.72-3.00	>30	1300 (900-1800)	900-1800
4-7 yaş	210-450	2.25-3.50	>35	1700 (1300-2300)	1300-2300
7-11 yaş	220-500	2.55-4.00	>40	2400 (1650-3300)	1650-3300
Kadın					
11-15 yaş	250-750	3.45-5.00	>50	2200 (1500-3000)	1500-3000
15-19 yaş	230-700	3.45-5.00	>50	2100 (1200-3000)	1200-3000
>19 yaş	220-700	2.55-4.00	>50	2100 (1400-2500)	2100-2500
Erkek					
11-15 yaş	225-900	3.38-5.50	>55	2700 (2000-3700)	2000-3700
15-19 yaş	295-1100	4.42-6.50	>65	2800 (2100-3900)	2100-3900
>19 yaş	290-1200	4.35-6.50	>65	2900 (2000-3300)	2000-3300

**Protein:** Uygun kan FA düzeylerinin sağlanması için üç diyet değişkeninin (protein, enerji ve FA) yeterli miktarlarda sağlanması gerekmektedir. Protein sentezinde azalma homeostazı bozmakta, katabolizma oluşmakta, FA ortama salınmakta ve serbest FA'nin vücut havuzunda artışı olmaktadır. Hastanın besin ögesi alımı ve günlük kan aminoasit düzeyleri izlemi ile, etkin tedavinin sağlanabildiği belirtilmektedir. Ayrıca diyetle önemli olan noktaların vurgulanması, FA'siz aminoasit karışımlarının önemi, menü planlama, düşük proteinli özel tıbbi tarifler konusunda eğitimler verilmesinin gerekliliği vurgulanmaktadır. Bir diğer önemli nokta da, hastanın sosyal destek durumunun değerlendirilmesi, bir kişinin (arkadaş, akraba) hastanın diyetine yardım etmesi ve duygusal destekle görevlendirilmesinin gerekliliği belirtilmektedir (23).

DSÖ, FKÜ'li bireylerin sağlıklı bireylere göre daha yüksek protein gereksinimlerinin olduğunu belirtmekte, FA'siz aminoasit karışımlarının biyoyararlılığının doğal protein içeren besinlerle eşdeğer olmadığına dikkat çekmektedir (35).

FKÜ'li bireylerde protein gereksiniminin % 50-90'ı FA'sız aminoasit karışımından karşılanmaktadır. FKÜ diyetinde tüketilen serbest aminoasitlerin sindirimden sonra plazmada doğal proteinlere göre, daha erken yükseldiği aynı zamanda daha hızlı düştüğü belirtilmiştir. Eğer ortamda protein sentezi için yeterli FA bulunmazsa, hızlı emilen aminoasitler okside olmaktadır. Bu nedenle FA'sız aminoasit karışımlarının gün boyunca en az 3 öğünde, doğal protein içeren besinlerle birlikte tüketilmesi önerilmektedir. FKÜ'li bireylerde yaşamın ilk 2-3 yılında yetersiz protein alımına bağlı büyümede gerilik bildirilmiş ve bu durumun yüksek biyolojik değeri olan iyi sindirilebilen protein alımı ile önlenebileceğine dikkat çekilmiştir. Proteinden yetersiz diyetler yaşamın ilk yılında malnutrisyona, yetersiz büyümeye, anemiye, hipoproteinemiye, radyolojik kemik değişikliklerine neden olabilmekte, FA düzeylerinin sık izlemi ve diyete uyumun değerlendirilmesi ile engellenebilmektedir (45).

Birleşik Krallık Medikal Araştırma Konseyi <2 yaş çocuklarda toplam protein alımının 25 mg/kg/gün tirozin ile birlikte 3 gr/kg/gün, >2 yaşta ise 25 mg/kg/gün tirozin ile birlikte 2 gr/kg/gün olmasını, 7 yaşa kadar haftalık, sonrasında ise aylık izleminin yapılmasını önermiştir (13).

FKÜ'li bireylerin protein gereksinimleri Tablo 2.8'de verilmiştir (44).

FKÜ'de tedavi, protein gereksinimini karşılamak için FA dışında tüm aminoasitlerin desteği ile doğal protein tüketiminin azaltılmasından oluşmaktadır. Plazma FA düzeylerindeki artışın yanı sıra vücut dokularındaki yıkımın engellenmesi için yeterli miktarda FA, protein ve enerjinin sağlanması gerekmektedir (46).

FA'sız aminoasit karışımlarının miktarı, bireyin FA toleransına ve toplam protein gereksinimine göre hesaplanmaktadır (doğal protein+aminoasit karışımları=toplam protein alımı). Önerilen FA'sız aminoasit karışım miktarı, sağlıklı bireylerin protein gereksinimine göre planlanmakta, bazı etmenler de FKÜ'de protein kullanımını etkileyebilmektedir. Bunlar a) sağlıklı bireyler için önerilen protein miktarı b) doğal protein (intakt) ile karşılaştırıldığında, FA'sız aminoasit karışımlarının besin değeri ve kullanımı c) büyüme d) farklı miktarlarda FA'sız aminoasit karışımının metabolik kontrol üzerine etkisi olarak sıralanmaktadır (46).

FKÜ’de doğal protein önerisi yerine daha yüksek miktarlarda FA’siz aminoasit tüketimini destekleyen veri bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada barsakta emilim hızındaki farklılığı değerlendirmek için sağlıklı yetişkin bireylerde FA’siz aminoasit karışımlarının biyoyararlılığı doğal proteinler ile karşılaştırılmıştır. Diyet proteini (kazein olarak) kaynaklı aminoasitlerin, vücut protein metabolizmasını kristalin L-aminoasitler, kazein hidrolizatları veya soya proteininden daha iyi destekleyebildiği ve intakt protein ile nitrojen kayıplarının, serbest aminoasitler ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu belirtilmiştir (46).

FA’siz amino asit karışımları FKÜ’de başarılı tıbbi beslenme tedavisinin bir parçasıdır. Proteinlerin yanı sıra vitamin, mineral, eser element, az miktarda karbonhidrat ve yağ içermektedirler (Tablo 2.9). Protein hidrolizat tozları, aminoasit tozları (CHO eklenmiş veya eklenmemiş, vitamin-mineralsiz), aminoasit tozları (CHO, vitamin-mineraller eklenmiş, yağ eklenmiş veya eklenmemiş), aminoasit kapsül ve tabletleri (CHO, vitamin ve mineral eklenmemiş), aminoasit barları (vitamin-mineralsiz) olmak üzere beş grupta sınıflandırılmaktadırlar (44).

Yenidoğanlar, çocuklar ve yetişkinler için hazırlanmış FA’siz aminoasit karışımları temel olarak anne sütüne benzetilmeye çalışılmaktadır (46).

Farklı FA’siz aminoasit karışımlarının içerikleri, 100 g’daki elzem ve elzem olmayan aminoasit miktarları değişmekte, bu da biyoyararlılıklarını etkilemektedir. FA’siz aminoasit karışımlarına ilave edilen tirozin ve dallı zincirli aminoasit miktarları farklı olsa da, emilim hızlarını ve biyoyararlılıklarını karşılaştıran çok az veri bulunmaktadır. Bu durum özellikle, dallı zincirli aminoasitlerin ve FA’nin kan beyin bariyerinde ve barsakta aynı taşıyıcıları paylaşmalarına bağlanmaktadır. FA’siz aminoasit karışımlarının en iyi aminoasit kompozisyonunu tanımlamak için daha çok çalışmaya gereksinim olduğu bildirilmektedir (46).

**Tablo 2.9.** FKÜ tedavisinde kullanılan FA'siz aminoasit karışımlarının içerikleri (44)

Özel diyet maması	Enerji dağılımı %			Esansiyel a.a içeriği (mg/100 g)			Protein kaynağı (g/100 g)		Lipid kaynağı (g /100 g)		Karbonhidrat kaynağı (g/100 g)		Enerji (kkal/100g)	Endikasyon
	L-AA	Lipid	CHO	FA	Tyr	Trp								
PKU 1	28	-	72	-	3400	100	50	L-aminoasit	0	eklenmemiş	19	sakkaroz	280	<1 yaş
PKU 2	90	-	10	-	4500	1400	67	L-aminoasit	0	eklenmemiş	7	sakkaroz	300	çocuklar adolesan
PKU 3	95	-	5	-	6000	1400	68	L-aminoasit	0	eklenmemiş	3	sakkaroz	290	adolesan gebelik
PKU 1 mix	9	48	43	-	920	210	10	L-aminoasit	27.6	n-3, n-6 LCP	56	laktoz	514	süt çocuğu
PKU 2 prima	86	-	14	-	4000	1300	60	L-aminoasit	-	eklenmemiş	10	maltodekstrin	280	1-8 yaş
PKU 2 secunda	82	-	18	-	4700	1400	70	L-aminoasit	-	eklenmemiş	6.8	maltodekstrin	307	9-14 yaş
PKU 3 tablet	82	15	18	-	3600	900	44.8	L-aminoasit	-	eklenmemiş	9.5	maltodekstrin	217	>15 yaş
Lophlex Lq	70	-	30	-	1500	330	16	L-aminoasit	-	Eklenmemiş	7	-	91	>4 yaş
Comida A	90	-	10	-	4400	1500	71.7	L-aminoasit	-	eklenmemiş	6.6	-	266	<1 yaş
Comida B	98	-	2	-	5200	1700	84.7	L-aminoasit	-	eklenmemiş	0.4	-	287	>1 yaş
Comida C	99	-	1	-	7600	1800	90	L-aminoasit	-	Eklenmemiş	0.4	-	302	>15 yaş
Phenylidon formula	10	44	46	0	1000	220	12.5	L-aminoasit	25.5	mısır yağı	54	glukoz, malt polisakariti	469	süt çocuğu
Phenylidon mixture 1	76	-	24	0	100	220	53	L-aminoasit	0	eklenmemiş	16.3		278	0-2 yaş
Phenylidon mixture 2	80	-	20	0	100	220	58	L-aminoasit	0	eklenmemiş	20		288	>2 yaş
Phlexy-10 kapsül	97	-	-	0	970	220	8	L-aminoasit	0	eklenmemiş		Eklenmemiş	142	Erişkin

Plazmadaki aminoasit düzeyi, besin tüketimi, endojen protein depolarının tanınması, karaciğer ve karaciğer dışındaki kullanım, endojen protein sentezi ve katabolizma gibi birçok etmeden etkilenmektedir. Yapılan bir çalışmada 1-18 yaş 16 FKÜ'li bireyden (4 erkek, 12 kız) sabah dokuz ve akşam dokuz saatleri arasında saat başı kan örnekleri alınmıştır. Bireyler ilk kan testinden önce evde normal kahvaltılarını yapmışlar, paket öğle yemekleri sağlanmış ve akşam da evde tükettiklerine benzer şekilde beslenmişlerdir. Bireyler FA'siz aminoasit karışımlarının büyük miktarını akşam dörtten önce tüketmişler, buna bağlı olarak da plazma FA düzeyinde akşam dört ve ertesi sabah altı arasında büyük bir artış gözlenmiştir. En yüksek kan FA düzeyi bireylerin % 63'ünde sabah altı ile dokuz arasında belirlenmiş, en düşük düzey ise gün ortası ve gece yarısı arasında bulunmuştur. FA'siz aminoasit karışımının alındığı zamanla, plazma FA düzeyindeki değişiklik yüzdesi arasında belirgin bir ilişki gösterilmiştir. Eğer FA'siz aminoasit karışımı uzun süre tüketilmezse, protein katabolizması ve aminoasitlerin plazma havuzunda tanınması sonucu plazma FA'de artış söz konusu olduğu ve FA'siz aminoasit karışımlarının gün boyunca küçük dozlarda verilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır (47).

Aminoasit karışımları tek dozda verildiğinde plazma aminoasit ve insülin düzeyi artmakta, plazma glikoz düzeyi azalmaktadır. Bunun sonucu olarak oksidatif kullanım ve idrarla azot kaybı da artmaktadır (48).

Yapılan bir çalışmada FKÜ'li bireylerde tıbbi beslenme tedavisinin serum aminoasit ve toplam aminoasit düzeyleri üzerine etkisi tıbbi beslenme tedavisine uyumu az olan 37 birey (A grubu), uyumu tam olan 43 birey (B grubu) ve 50 kontrol bireyinde değerlendirilmiş, FA düzeylerinin gruplar arasında belirgin olarak farklı olduğu belirtilmiştir. Glutamin ve ornitin düzeyleri tıbbi beslenme tedavisine uyumu az olan bireylerde belirgin olarak daha yüksek bulunurken, toplam antioksidan, sitrulin ve arjinin düzeylerinin tıbbi beslenme tedavisine uyumu tam olan bireylerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Diğer aminoasit düzeyleri gruplar arasında ve kontrol grubunda farklılık göstermemiş, tıbbi beslenme tedavisine uyumu az olan grupta yüksek glutamin ve ornitin düzeylerine neden olarak yüksek miktarda doğal protein alımı öne sürülmüştür. Bu hasta grubunda yüksek kan FA düzeylerinin hepatosit, enterosit ve/veya renal işlevleri etkileyerek, düşük sitrulin ve arjinin

düzeyleri ile sonuçlandırıldığı, toplam antioksidan düzeylerindeki azalmanın da buna eşlik edebileceği belirtilmiştir. Sonuçta yüksek miktarda doğal protein alımına bağlı olarak tıbbi beslenme tedavisine uyumu az olan FKÜ'li bireylerde, tıbbi beslenme tedavisine uyumu tam olan bireylere göre daha yüksek glutamin ve ornitin düzeylerine dikkat çekilmiştir. Kan FA düzeylerindeki artışın karaciğer enzimleri üzerine olumsuz etkisi ile sitrulin düzeylerinin düştüğü, arjinin düzeylerindeki azalmanın ise böbrekteki yüksek kan düzeylerinin sonucu olduğu belirtilmiştir (elzem olmayan aminoasitlerin üretimi temel olarak böbrekte yapılmaktadır). Tıbbi beslenme tedavisine uyumu az olan FKÜ'li bireylerde belirlenen düşük arjinin düzeylerine toplam antioksidan düzeylerindeki azalmanın eşlik ettiği bildirilmiştir. Tıbbi beslenme tedavisine uyumu tam olan FKÜ'li bireylerde sitrulin desteğinin veya doğal besinlerle alımının artırılmasının, toplam antioksidan düzeylerini de iyileştirebileceği belirtilmiştir (49).

Altı ay boyunca 35 klasik FKÜ'li yenidoğanda, Fe'le zenginleştirilmiş FA'siz aminoasit karışımının protein durumunu koruyup, korumadığı ve plazma aminoasit düzeylerini etkileyen etmenler araştırılmış, aylık besin tüketim kayıtları ve plazma aminoasit düzeyleri izlenmiştir. Çalışmanın 1, 3 ve 6. aylarında plazma albumin, BUN (kan üre nitrojeni), RBP (retinol bağlayıcı protein), prealbumin analizleri yapılmıştır. Günlük ortalama 17.3 g protein, 660 kkal, 225 mg FA, 1423 mg tirozin aldıkları bulunmuştur. Çalışmada plazma albumin düzeyi 4.1 g/dL, RBP 3.74 mg/dL, prealbumin 17.9 mg/dL, BUN 11.9 mg/dL olarak belirlenmiştir. Çalışma boyunca tüm protein durum göstergelerinin referans aralıkta olduğu, aminoasit karışımı yeterli miktarda tüketildiğinde normal plazma aminoasit, albumin, RBP, prealbumin, BUN düzeylerinin korunduğu gösterilmiştir (50).

Wendel ve ark. (51) 6 ay-6 yaş FKÜ'li 139 çocukta ortalama protein alımının 1.81-2.26 g/kg olduğunda, ortalama plazma FA düzeylerinin uygun aralıkta olduğunu belirlemişlerdir. Acosta ve Yannicelli, Kindt ve ark. (51) FA'siz aminoasit karışımlarının tüketimindeki artışla birlikte, protein alımı arttığında FA toleransının da arttığını bildirmişlerdir. Clark ve ark. (51) kan FA düzeyinin yüksek (>6 mg/dL) olduğu 19 bireyde, 10 g modüler FA'siz aminoasit toz veya kapsül verilmesi ile kan FA düzeyinin normale düştüğünü belirtmişlerdir.



FKÜ'de rehberlerin çok azında (Medikal Araştırma Komisyonu Rehberi, 1993, Ross Metabolik Beslenme Destek Sistemi), genel popülasyondan çok daha fazla protein tüketimi önerilmektedir. Sonuç olarak Cochrane derlemelerinde, artan artan FA'siz aminoasit karışımı tüketiminin doğal protein alımını iyileştirdiği gösterilse de, bu öneriyi destekleyen çok az veri olduğu belirtilmiştir (46).

FKÜ'li çocukların 24 saatlik süre içerisinde plazma FA düzeylerinin değişkenlik gösterdiği belirtilmektedir. Plazma FA'deki ortalama değişim günde 155 µmol/L olarak bildirilmekte ve bu değişiklik FA'siz aminoasit karışımı alma zamanı ile ilişkilendirilmektedir. En fazla FA'siz aminoasit karışımı alımı kahvaltı ve akşam yemeği arasında gerçekleşmekte, FA düzeyinde en büyük düşüş ise gün içinde yaşanmaktadır. FA'siz aminoasit karışımı alımını gün içine yaymak plazma FA düzeyindeki değişmeyi azaltabilmektedir. Bu amaçla 1-20 yaş 12 klasik FKÜ'li birey üzerinde çalışılmış, 7 günlük süreçte FA'siz aminoasit karışımı üç farklı zamanda (% 33'ü saat 7.00-8.00, 12.00-13.00, 17.00-18.00 (A), % 33'ü saat 7.00-8.00, 15.30-16.00, 21.00-22.00 (B), % 25'i saat 7.00-8.00, 12.00-13.00, 17.00-18.00, 21.00-22.00 (C) ) verilmiştir. 24 saatlik süreçte en yüksek ve en düşük FA düzeyleri arasındaki ortalama değişim A grubu için 135 µmol/L, B grubu için 110 µmol/L, C grubu için 140 µmol/L olarak belirlenmiştir. Kan FA düzeyi 100 µmol/L üzerine B (% 27) ve C (% 34) gruplarında, A (% 17) grubundan daha fazla oranda çıkmıştır. Çalışmada FA'siz aminoasit karışımının gün içinde belirli miktarlarda verilmesinin FA düzeyini 100 µmol/L altında tutmada ve FA düzeyinde gün içinde oluşan değişiklikleri en aza indirmede etkin olmayabileceği vurgulanmıştır. FA düzeyinde gün içinde oluşan değişiklikleri önlemedeki en etkin yolun, yavaş emilen FA'siz aminoasit karışımlarının kullanımı olabileceği önerilmiştir (52).

FKÜ'li bireylerde plazma FA'nin düzeyini normal sınırlarda tutmak için, günlük FA'siz aminoasit karışımı alımının öğünlere eşit bir şekilde bölünmesi önerisinin değerlendirildiği bir çalışmada, FKÜ'li 7 bireyde kahvaltı ve öğle yemeğinden sonra farklı yüzdelerde FA içeren diyetlerin tüketiminin, kan FA düzeylerine etkisi karşılaştırılmıştır. Bireylere birinci aşamada kahvaltıda % 75, öğle yemeğinde % 10, ikinci aşamada kahvaltıda % 50 ve öğle yemeğinde % 10, üçüncü aşamada kahvaltıda % 25 ve öğle yemeğinde % 30 oranlarında FA içeren öğünler verilmiştir. Tüm bireylerde kahvaltıyı takiben FA düzeylerinde hafif bir artış

gözlenmiştir. Ancak bu artışın kabul edilebilir sınırlarda olduğu ve genelde öğle yemeği ile başlangıçtaki düzeylere döndüğü saptanmıştır. Çalışma sonucunda çok önemli, hızlı artışlar belirtilmemiş, birinci aşamada % 75 kahvaltıda % 10 öğle yemeğinde FA içeren diyet, % 25 kahvaltıda % 30 öğle yemeğinde FA içeren diyet üçüncü aşamaya göre % 26'lık bir artış göstermiştir. Farklı örüntüler birbirleri ile karşılaştırıldığında, en fazla artış veya hedef aralık üzerinde sürecin başlangıç değerinden farklı olmadığı gösterilmiştir. Eğer FKÜ'li birey iyi klinik durumda, diyeti tam olarak uyguluyor, öğün ve atıştırmaları günlük FA toleransının üçte birini geçmiyorsa eşit olarak dağıtılmayan FA'ninin zararlı olmayacağı belirtilmiştir (52).

FKÜ hastaları için daha iyi tada sahip FA'siz aminoasit karışımları geliştirmenin tıbbi beslenme tedavisini kolaylaştırdığı belirtilmektedir (53).

CHO, vitamin-mineral ve yağ eklenmiş veya eklenmemiş FA'siz aminoasit karışımları genelde tercih edilen aminoasit karışımlarıdır. Hazırlanması kolaydır ve uygun miktarda vitamin ve mineral sağlarlar. Ancak yüksek miktarda enerji içerirler ve aminoasit gereksinimini karşılamak için yüksek miktarlarda tüketilmeleri gerekmektedir. FKÜ'li çocuklarda iştahı azalttığına dair bir takım bulgular vardır (51).

FA'siz aminoasit karışımları genelde içecek şeklinde verilmekte, ancak FKÜ'li bireylerin aileleri bu şekilde vermekte zorlandıklarını ifade etmektedirler. Yeme sorunları üzerine yapılan bir çalışmada bir ocuğa FA'siz aminoasit karışımını alması amacı ile ikna için 1 saat harcadığı bulunmuş ve günde ortalama olarak ailelerin 7 saatlerini bu iş için harcayabilecekleri bildirilmiştir (54). Prince ve ark. (54) daha düşük miktarlarda, tat alımını zorlaştıran, sülfür ve dikarboksilik asit içermeyen aminoasitleri domates suyu ve limonlu pudinge katarak vermeyi denemişlerdir. Bu durumda da uyum çok belirgin olarak değişmemiş, daha karışık bir görüntü olmuş ve bu karışımın tüketiminin daha fazla zaman aldığı belirtilmiştir.

FKÜ'lü bireylerde yeterli enerji alımının uygun kan FA düzeylerinin sağlanmasında önemli olduğu belirtilmektedir. Geleneksel olarak FA'siz aminoasit karışımlarının çoğu CHO ve yağ içerdiğinden çocuklarda enerji gereksiniminin % 30'unu sağlamaktadır, ancak son zamanlarda daha düşük CHO içeriğine sahip karışımların üretiminin arttığı bildirilmektedir. 3-10 yaş FKÜ'lü çocuklar için FA'siz aminoasit karışımlarının tanımlanmış ideal bir kompozisyonu ve makro besin öğesi

içeriğini düzenleyecek bir Avrupa standardı bulunmamaktadır. Geleneksel FA'sız aminoasit karışımları 1:1'den daha yüksek CHO:protein oranına sahiptir ve bu durumun L-aminoasitlerin kötü tadını bir miktar engellediği, enerji miktarını artırdığı ve anabolizmayı desteklediği ifade edilmektedir. Yeterli enerji alımının protein yıkımını engellediği, FA oksidasyonunun azalmasına yardım ettiği ve CHO'ların bu konuda yağlardan daha etkin olduğu belirtilmektedir (55).

FA'sız aminoasit karışımlarına daha az CHO ilave etmenin tek olumlu etkisi olarak, çocukların CHO alımlarındaki eksikliği daha çok doğal besin tüketerek artırma eğilimleri gösterilmekte bunun da FKÜ'lü çocuklarda istenen bir durum olduğunun altı çizilmektedir. FA'sız aminoasit karışımlarının yüksek enerji içeriğinin iştahın baskılanmasına neden olduğuna dikkat çekilmekte ve doğal besinlerden daha fazla enerji sağlanmasına engel olduğu bildirilmektedir (55).

Yaşları 3-10 arasında değişen 12 FKÜ'lü bireyde düşük CHO içeriğine sahip, tüketime hazır FA'sız aminoasit karışımlarının kısa dönemde kan FA düzeyi, vücut ağırlığı ve iştah üzerine etkileri değerlendirilmiş, üç ayrı bölümden oluşan çalışma 5 haftalık randomize kontrollü olarak yapılmıştır. Birmingham Çocuk Hastanesi (n=12) ve Newcastle Hastanesi'nde izlenen (n=2) toplam 14 FKÜ'li birey çalışma kapsamına alınmıştır. Tüm bireylerin düşük FA'li tıbbi beslenme tedavisi ile izlendiği, diyet FA alımlarının 50 mg'lık değişim sistemine göre önerildiği, FA'sız aminoasit karışımını, düşük FA içeriğine sahip besinleri, 75 mg/100 g'a kadar FA içeren meyve ve sebzeleri normal miktarlarda tükettikleri belirtilmiştir. 50 mg FA değişim sisteminde protein alımları medyan değerinin 5 g/gün olduğu ve bunun da 5 g/gün doğal proteine eşdeğer olduğu ifade edilmiştir. Bireyler 14 gün boyunca, yüksek CHO içeriğine sahip (CHO:protein 1:1) FA'sız aminoasit karışımı ve ikinci 14 gün boyunca da düşük CHO içeriğine sahip (CHO:protein 0.5:1) FA'sız aminoasit karışımı tüketmişlerdir. Çalışmanın her iki bölümünde de her bir birey için aynı miktarda protein eşdeğeri önerilmiş, her bir birey aynı zamanlarda günde 3-4 doz olarak FA'sız aminoasit karışımlarını almışlardır. Çalışma öncesi 7 gün boyunca önerilen dozlarda normal FA'sız aminoasit karışımlarının tüketimi önerilmiştir. İlk bölümde 14 gün boyunca kontrol FA'sız aminoasit karışımlarını (CHO:protein 1:1) düzenli olarak tüketmeleri, ikinci bölümde ise düşük CHO içeriğine sahip, CHO:protein oranı 0.5:1 olan tüketime hazır FA'sız aminoasit karışımlarını

tüketmeleri sağlanmış ve ilk bölümdekine eşdeğer protein sağlayacak miktarlar planlanmıştır. Kan örnekleri (kahvaltı öncesi aç karna, standart zamanda) çalışma öncesi 5-7 günde, her bir çalışma sürecinde de 12-14 günde alınmıştır. Anneler besin tüketim kayıtlarını çalışma öncesi süreçte (5-7 gün), ilk ve ikinci aşamada (12-14 gün), tüketilen FA'siz aminoasit karışım miktarlarını ise 3 gün boyunca kaydetmişlerdir. Kan FA düzeyleri gruplar arasında benzer bulunmuş, düşük CHO içeriğine sahip FA'siz aminoasit karışımı tüketen grupta enerji alımı biraz düşmüştür. Bu grupta enerji alımı 372 kkal/gün iken, diğer grupta 479 kkal/kg olarak belirtilmiştir. İki aşama arasında belirgin fark gösterilmemiş, çalışma sürecinde CHO alımları benzer bulunmuştur. Çalışmada, 3-10 yaş FKÜ'lü bireylerde CHO:protein oranının 0.5:1'e düşürülmesinin FA düzeylerini bozmadığı ayrıca, düşük CHO içerikli FA'siz aminoasit karışımı tüketen grupta enerji alımının yaklaşık 100 kkal/gün azaldığı belirlenmiştir. Her iki süreçte de iştahta bir gelişme bulunmamış, gruplar arasında vücut ağırlığı değişiklikleri benzerlik göstermiştir (55).

Büyüme hızı, eşlik eden hastalık, rezidüel enzim aktivitesi, enerji alımı gibi birçok etmen kan FA düzeylerini etkilemektedir. Anne sütü verilen dönemde doğal protein ve FA'siz aminoasit karışımı veya bunların ayrı ayrı verilmesi ile beslenme uygulanmaktadır. Çalışmalarda sık beslenme şeklinin FA düzeylerindeki büyük değişiklikleri engellediği gösterilmiştir (56).

Bir yaş altı (3-8 ay) FKÜ'lü yenidoğanlar üzerinde yapılan bir çalışmada aynı zamanda doğal protein ve FA'siz aminoasit karışımı tüketiminin veya değişik beslenme şekillerinin oluşturdukları günlük farklılıklar değerlendirilmiştir. Her bir beslenmede doğal kaynaklı protein ve FA'siz aminoasit karışımı tüketenler ile bunları ayrı ayrı farklı bir beslenme örüntüsü ile alanların kan FA düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışma süresince, beslenme sayıları, toplam protein ve enerji tüketimleri aynı tutulmuş, her bir beslenme öncesi kan örnekleri alınmıştır. A beslenme planında, doğal protein (anne sütü, normal mama veya meyve/sebze) ve FA'siz aminoasit karışımları birlikte tüketilmiştir. Anne sütü alan yenidoğanlar anne sütünden önce FA'siz aminoasit karışımını, normal mama alanlar ise normal mama ve FA'siz aminoasit karışımını tüketmişlerdir. B beslenme planında, farklı beslenme zamanlarında doğal protein ve FA'siz aminoasit karışımı tüketilmiştir. Beslenme sıklığı, yenidoğanın beslenme alışkanlıklarına (çalışma sürecindeki) göre

planlanmıştır. Tüm çalışma boyunca 3-7 aylık yenidoğanlar 2 g/kg/gün protein 100 kkal/kg/gün enerji alacak şekilde beslenmişlerdir (56).

İki farklı gruptaki bireylerin, en düşük ve en yüksek kan FA düzeyleri arasındaki ortalama fark 81  $\mu\text{mol/L}$  olarak belirlenmiştir. A ve B beslenme planlarında sırası ile, bireylerin % 50 ve % 30'unun kan FA değerlerinin hedef düzeylerin üzerinde olduğu (120  $\mu\text{mol/L}$ ), buna karşın sırası ile % 3 ve % 6'sının hedef değerlerin altında olduğu belirlenmiştir. Her iki beslenme şeklinin de (doğal protein ve FA'siz aminoasit karışımının birlikte veya farklı beslenme örüntüsü ile alınmasının) kan FA düzeylerinde karşılaştırılabilir değişiklikler yarattığı gösterilmiştir (56).

MacDonald ve ark. (57) FKÜ'li bireylerin sıklıkla konstipasyon, diare ve karın ağrılarından yakınmalarını yüksek osmolariteye sahip FA'siz aminoasit karışımlarının olası etkisi olarak bildirmişlerdir. Bu etkiler tek başına çok önemsenmese de, anormal barsak işlevi beslenmeyi olumsuz olarak etkileyebilmekte ve metabolik kontrolün bozulmasına neden olabilmektedir. Barsak işlevlerini destekleyen öğelerin tüketiminin hedef kan FA düzeylerini iyileştireceği belirtilmiştir.

Yapılan bir çalışmada FKÜ'li 9 yenidoğanda (yaş ortalamaları 8 hafta), FA'siz aminoasit karışımlarına özel prebiyotik oligosakkarit karışımının ilavesinin etkisi 8 hafta boyunca değerlendirilmiştir. Kan FA düzeyleri izlenmiş ve pH/bakteriyel gruplar için dışkı örnekleri analiz edilmiştir. Rahat tüketildiği ve kabul edildiği, hiçbir olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiş, çalışma boyunca kan FA ve tirozin düzeylerinin uygun aralıkta (120-360  $\mu\text{mol/L}$  FA, 30-100  $\mu\text{mol/L}$  tirozin) olduğu belirlenmiştir. Başlangıçtan itibaren belirgin bir değişiklik bulunmasa da, tüm yenidoğanlarda bifidobakterinin olduğu gösterilmiştir (57).

Anne sütü ile beslenen yenidoğanların fekal pH'sının, azalan intestinal patojenez ile ilişkili olarak mama ile beslenen yenidoğanlardan daha asidik olduğu gösterilmektedir. Çalışmada dışkı pH'sının 4. haftada belirgin olarak azaldığı, ancak bu etkinin 8. haftada bozulduğu gösterilmiştir. Buna karşın, pH'daki azalmanın çalışmadaki diğer göstergeleri (bifidobakteri, laktobasil-enterokok düzeyleri) etkilemediği ve buna bağlı olarak bir önerinin yapılamayacağı, çalışma öncesi mama alım farklılıkları ve başlangıç düzeylerindeki değişikliklerin bu sonucu

etkileyebileceği belirtilmiştir. Çalışma süresinde dışkı sıklığında iyileşme görülmüştür. Çalışmadan elde edilen bulgular göstermiştir ki, FKÜ'li yenidoğanlarda prebiotik içeren (scGOS/lcFOS 9:1) FA'siz aminoasit karışımı iyi tolere edilmekte ve hedef kan FA düzeylerinin sağlanmasını desteklemektedir. Ayrıca FKÜ'li olmayan bireylerde belirlenen prebiotiklerin enfeksiyonlara karşı koruyucu etkilerinin FKÜ'li bireyler için de olası olabileceği belirtilmiştir. Prebiyotik içeriğine sahip (scGOS/lcFOS 9:1) FA'siz aminoasit karışımlarının intestinal mikroflorayı anne sütü ile beslenen yenidoğanlarla benzer duruma getirip, koruyabileceği ve bunun sağlıkla ilgili olumlu etkilerin yanı sıra hedef kan FA düzeylerini de geliştirebileceğine dikkat çekilmiştir (20t).

FA'siz aminoasit karışımlarının içeriği, kullanımı, dozu ve 24 saatlik tüketim sıklığı konularının netlik kazanmadığı ve tedavi merkezleri arasında öneri farklılıkları olduğunda altı çizilmektedir (57).

**Fenilalanin:** FA, protein yapımı için elzem aromatik bir aminoasittir. Plazmadaki kaynağı dışardan alınan protein ve vücuttaki endojen protein yıkımıdır. Normal koşullarda plazmadaki FA'nin yaklaşık yarısı protein sentezine girerken diğer yarısı FAH enzimi ile tirozine dönüşmektedir. Bu sırada eser miktarlarda bazı metabolitler açığa çıkmaktadır (3).

İnsan iskelet kası 46  $\mu\text{mol/g}$  düzeyinde FA içermektedir. Yetişkin birey kasının % 19.8'i proteindir, kasın FA içeriği 232  $\mu\text{mol/g}$  FA'dir. Eğer bu değer vücut protein depolarının temsilcisi olarak alınırsa, açlık süresince her 12 saatte yaklaşık 70  $\mu\text{mol/kg}$  FA salınmaktadır (59).

Günde 25 mg/kg diyet FA toleransına sahip hafif FKÜ'lü bireyler bunu 3.5 saatte metabolize etmek için % 15 FAH aktivitesine gereksinim duymaktadırlar (59).

FA, protein sentezi ve tirozin hidroksilasyonu için elzemdir. FKÜ'lü olmayan bireylerde yapılan in vivo çalışmalarda tüketimden 5-8 saat sonra, FA'nin % 27-41'inin tirozine dönüştüğü gösterilmiştir (46).

Aminoasit gereksiniminin belirlenmesindeki en geleneksel yöntem nitrojen dengesi olarak gösterilmekte ve en iyi diyet FA:tirozin oranının 60:40 olması önerilmektedir (46).

FKÜ'li bireylerdeki FA gereksiniminin protein sentezi ve büyüme için gerekli FA alımını temsil ettiği belirtilmektedir. Aminoasit oksidasyon çalışmasında

6-13 yaş klasik FKÜ'li bireylerin FA gereksiniminin 14 mg/kg/gün olduğu gösterilmiştir (46).

Genel olarak FKÜ yenidoğan döneminde FA gereksinimi en yüksek düzeydedir (0-3 ayda 55 mg/kg/gün'den 12 ayda 27 mg/kg/gün'e kadar değişiklik gösterir). Bir yaş sonrası FA toleransında yavaş ve tutarlı bir azalma olur. Tıbbi beslenme tedavisinin ilk günlerinde klasik FKÜ'li bireyler sadece 200-500 mg/gün FA tolere edebilirken, hafif FKÜ'li bireylerin (tedavi edilmeden kan FA düzeyleri <1000 µmol/L) 500 mg/gün'den daha fazla FA tolere ettikleri belirtilmektedir (46).

FKÜ'de her bireyin FA toleransını pratik olarak belirlemek mümkündür, ancak FA toleransı,

- İn vivo FA hidroksilasyon hızı
- Net protein katabolizması
- Non-protein enerji oranı
- Büyüme hızı
- Yaş
- Cinsiyet
- Tıbbi beslenme tedavisine uyum
- FA'sız aminoasit karışım tüketim miktarı
- BH4 tedavisi
- Hedef kan FA düzeyleri
- Gebelik gibi birçok etmenden etkilenmektedir (46).

Van Spronsen (46) hedef kan FA düzeyi farklı olan ileri yaşlardaki FKÜ'li bireylerde bu ilişkinin nasıl olacağı bilinmese de, 2 yaştaki FA toleransı ile 10 yaştaki FA toleransı arasında net bir ilişki olduğunu belirtmiştir. Çalışmada tüm bireylerin, özellikle büyümenin hızlı olduğu, vücut kompozisyonunda değişikliklerin gözlemlendiği veya tedavide değişikliklerin yaşandığı dönemlerde FA toleranslarının değerlendirilmesinin gerekli olduğunun altı çizilmektedir.

Diyetle alınan FA diyet proteinin % 4-6'sını oluşturmaktadır (60). FA, tıbbi beslenme planındaki tüm besinler hesaplanarak veya FA içeren besinlerin porsiyon miktarlarının belirtildiği değişim sistemi ile günlük olarak önerilmektedir. Değişim

sistemindeki temel, aynı FA içeriğine sahip farklı besinlerin birbiri yerine kullanılabilen miktarlarını ortaya koymaktır (8).

MacDonald ve ark. (46) besin tüketimi doğru olarak hesaplandığında, düşük FA içeriğine sahip besinlerin (birçok meyve ve sebze) sınırsız olarak tüketiminin diyetle uyumu kaybetmeksizin FA alımını % 31 artırdığını göstermişlerdir.

Besin etiketlerinin okunması, diyetteki FA kaynaklarını belirlemek kadar önemlidir. Aileler protein ve FA değişimleri ile bunların diyetle uyarlanmasını öğrenmelidirler. Bir diğer sorun sık tüketilen besinlerde bulunan aspartamdır. Aspartam, FA ve aspartik asidin metil esteri olan bir dipeptiddir. Esterazlar ve peptidazlar ile gastrointestinal sistemde % 34'ü aspartik aside, % 56'sı FA'ya, % 10'u metanole dönüşmektedir. FKÜ'lü bireylerin diyetlerinde aspartam ile tatlandırılmış, düşük enerjili diyet ürünleri yer almamalıdır. FA içeren tatlandırıcılar, vitaminler, renklendiriciler, koruyucular, emülsifyerler ve koyulaştırıcılar Tablo 2.10'da gösterilmiştir (21, 55).

**Tablo 2.10.** FA içeren kimyasallar (21)

Bira mayası	Kraker	Soya protein izolatu
Arpa, pirinç unu	Buğday	Hidrolize sebze proteini
Et ürünleri	Kuru whey	Gluten
Hayvansal yağ	Kuru maya	Buğday kepeği
Keçiboynuzu	Jelatin	Whey/whey solidleri
Kazein	Hidrojene bitkisel yağ	Maya ekstraktları
Kalsiyum kazeinat	Yağsız süt tozu	Aspartam (Nutrasweet)
Tavuk ürünleri	Sodyum kazeinat	Tavuk suyu

**Tirozin:** FKÜ'lü bireylerde FA'nın tirozine dönüşmemesi nedeni ile tirozin eksikliğinin geliştiği düşünülmektedir. FKÜ tedavisinde plazma tirozin düzeyinin düşük olduğu bildirildikten sonra, FA'siz aminoasit karışımları tirozinden zenginleştirilmiştir (61).

Tirozin, FA'nın hidroksilasyonu sonucu endojen olarak sağlanamadığı veya çok sınırlı olduğu için FKÜ'de elzem bir aminoasit olarak gösterilmektedir. Katekolamin nörotransmitterleri (dopamin, norepinefrin, epinefrin) dahil, tiroksin ve



deri pigmentleri melanin gibi birçok biyolojik aktif maddenin öncüsü olması nedeni ile, tıbbi beslenme planına destek olarak verilmesi önerilmektedir (46).

Medikal Araştırma Birliği (MRC), FA'sız aminoasit karışımlarının 100-120 mg/kg/gün tirozin sağlaması gerektiğini bunun da FKÜ'lü olmayan okul çağı bireylerin gereksiniminin 5 katına eşdeğer olduğunu bildirmiştir. Avrupa'da yaygın olarak kullanılan FA'sız aminoasit karışımlarının çoğunun protein içeriğinin % 9-11'inin tirozin olduğu belirtilmektedir. Ancak, tirozin aminoasitler içinde en geç çözünürlüğe sahiptir ve eğer FA'sız aminoasit karışımı toz ise ve içecek olarak hazırlanıyorsa, tirozin partiküllerinin karışım içinde dağılacağı, geç çözündüğü için de bardak veya tüketilen kap içinde pütürlü partiküller bırakabileceğine dikkat çekilmiştir. Bu neden ile bazı bireylerin aldıkları tirozin miktarı net olarak belirlenememektedir (46).

Post prandial plazma tirozin düzeyi  $>200 \mu\text{mol/L}$ 'den fazla olan FKÜ'li bireylerde herhangi bir klinik semptom gözlenmese de, bazıları FA'sız aminoasit karışımlarına eklenen tirozin miktarının fazla olduğunu belirtmişlerdir. Cochrane derlemelerinde, FKÜ'de tirozin desteği konusunda herhangi bir öneri verilemeyeceği sonucuna varılmıştır (13, 46).

İnsan çalışmalarında FKÜ'de tıbbi beslenme tedavisine tirozin desteğinin, plazma FA düzeylerini azalttığı gösterilmiş ancak altta yatan neden ve bununla ilgili bir öneri bildirilmemiştir. Bazı araştırmalar maternal FKÜ tedavisinde, tirozinden zenginleştirilmiş FA'sız amino asit karışımlarının yanı sıra, ek tirozin desteğini önermektedir. Ancak yapılan son çalışmalarda tirozinden zenginleştirilmiş FA'sız aminoasit karışımlarının yanı sıra, ek tirozin desteğinin güvenli olmadığı, özellikle fetusta olumsuz sonuçlara neden olabileceği, tirozini daha yavaş tanıyan diyet bileşenlerinin gelişiminin yararlı olacağı belirtilmiştir (35).

**Yağ:** Elzem yağ asitleri,  $\alpha$ -linolenik asit, linoleik asit ve araşidonik asittir. Diyet ile alınan  $\alpha$ -linolenik asit, eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik aside (DHA), linoleik asit ise araşidonik aside (AA) desature olmaktadır (62). Bu yağ asitleri, hücre membran yapısı, retina ve sinir sisteminin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Özellikle araşidonik asidin birçok işlevi olan eikozanoidlerin öncü maddesi olarak önemli görevleri vardır (39). Diyetle alınan linoleik asitten

sentezlenen AA'dan lökotrienler, prostoglandinler, tromboksanlar ve prostasiklinler oluşmaktadır. Bunların hücre antiagregasyonu, vazodilatasyon, trombosit agregasyonunun düzenlenmesi, vazokontrüksiyon, inflamatuvar damar geçirgenliğinin kontrolü gibi işlevleri bulunmaktadır (62).

DHA beyin gelişimi ve işlevi için önemli bir yağ asidi olarak belirtilmekte ve FKÜ'li bireylerde düşük kan DHA düzeylerine dikkat çekilmektedir (64). Tıbbi beslenme tedavisi ile izlenen FKÜ'li bireyler, yüksek miktarda protein içermeleri nedeni ile n-3 LCPUFA'dan zengin besinleri tüketmemektedirler. FKÜ'lü bireyler sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldıklarında plazma ve kırmızı kan hücresi fosfolipid LCPUFA düzeylerinin azalmış olduğu gösterilmiştir. Yetersiz DHA alımı ile ortaya çıkan düşük kan ve doku DHA düzeyleri, FKÜ'lü bireylerin merkezi sinir sistemi işlevlerinde öğrenme zorluklarına, davranış anomalilerine ve görsel sorunlara yol açacak olumsuzluklar ortaya çıkarabilmektedir (4).

FKÜ diyetlerinin yağ içeriğinin normal diyetlerden daha düşük olduğu belirtilmektedir. Bu durum, yetersiz enerji alımı anlamına da gelmektedir. Hayvansal kaynaklı besinler diyetinde bulunmadığı için, yağ çoğunlukla doymamış yağ içeriği yüksek ve kolesterol içermeyen bitkisel kaynaklardan karşılanmaktadır. Diyetinde linoleik asit, linolenik asitten daha fazla miktarda olmakta, EPA ve DHA gibi uzun zincirli yağ asitleri nerede ise hiç bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda AA, EPA ve DHA'nın dengeli bir şekilde ek olarak verilmesi ile görsel işlevlerin geliştiği belirtilmiştir (63).

Yaşamın ilk ayları beyin gelişimi için en hassas dönem olması nedeni ile, erken dönemde LCPUFA desteğinin FKÜ'lü yenidoğanlarda olumlu iyileşmeler sağlayacağı önerilmektedir. Çift kör randomize bir çalışmada, FKÜ'li yenidoğanlarda LCPUFA desteğinin (0.3 g/100 g DHA ve 0.7 g/100 g AA ile zenginleştirilmiş FA'siz aminoasit karışımı) azalan DHA düzeylerini engellediği gösterilmiş ve yaşamın ilk yılında LCPUFA ile zenginleştirilmiş FA'siz aminoasit karışımlarının, FKÜ'lü yenidoğanlarda LCPUFA düzeylerindeki düşüşü engelleyeceği önerilmiştir (4).

Yapılan bir çalışmada FKÜ'li 20 çocuğa, n-3 ve n-6 LCPUFA ile dengelenmiş yağ karışımı (8 mg/kg/gün EPA, 10 mg/kg/gün DHA) ya da 12 ay boyunca plasebo şeklinde destek sağlanmıştır. Çalışma sonunda, yağ asitlerinin

plazma düzeylerinin yükseldiği ancak 3 yıllık süreçten sonra yeniden değerlendirildiğinde yağ asidi desteği alan ve almayan gruplar arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, işlevsel etkileri nedeni ile LCPUFA desteğinin yenidoğan döneminden itibaren zenginleştirilmiş FA'siz aminoasit karışımları ile sağlanması önerilmiştir (4).

Ayrıca, tıbbi beslenme tedavisine uyumsuz bireylerde LCPUFA desteğinin daha yüksek düzeyde nörolojik koruma sağlayabileceği ve toksik FA yan ürünleri tarafından endojen LCPUFA sentezinin baskılanma riskini de azaltabileceği belirtilmektedir (4).

DHA desteği (15 mg/kg) sağlandığında, daha hızlı merkezi sinir sistemi bilgi işleme ve görsel çağrışım belirlenmiştir (6).

FKÜ'lü 12 yaş üzeri 42 kadında yapılan çalışmada plazma DHA düzeyi ve bilişsel performans arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Sözel yetenek, tepki hızı, yönetsel işlev standart testler ile ölçülmüş, plazma ile kırmızı kan hücre DHA düzeyi ve total yağların belirlenmesinde gaz kromatografisi/mass kromatografi kullanılmıştır. Plazma ve kırmızı kan hücre total yağ DHA yüzdesi belirgin olarak düşük bulunmuştur. FKÜ'lü bireylerin besin tüketimleri değerlendirildiğinde DHA tüketimlerinin de olmadığına dikkat çekilmiştir. Çalışmanın sonunda, FKÜ'li bireylerde, yüksek kırmızı kan hücre DHA içeriği ve düşük plazma FA düzeyi ile yüksek sözel yetenek performansı ilişkilendirilmiştir. Ancak öğrenme, hafıza gibi sözel yetenek testleri ile DHA ilişkisini inceleyen çalışmaların kontrollü çalışmalarda değerlendirilmesi önerilmiştir (64).

Yapılan birçok çalışmada 3-12 ay boyunca 10-15 mg/kg/gün DHA desteğinin plazma ve kırmızı kan hücre DHA içeriğini geliştirdiği ve kontrol bireyleri ile karşılaştırıldığında, FKÜ'lü yenidoğan ve çocukların görsel işlev ile motor yeteneklerinde küçük ama önemli gelişme sağladığı bulunmuştur. DHA'nın bilişsel işlev üzerine etkileri üzerine yapılan çalışmalarda, konuşma yeteneği, hafıza ve öğrenme gibi etkilenme olasılığı yüksek durumların değerlendirilmesi vurgulanmıştır (65).

FKÜ'li çocukların diyetlerine yağ eklenmesi hem FA'siz aminoasit karışımlarının hem düşük proteinli özel tıbbi besinlerin tüketilebilirliğini artırmakta hem de daha iyi bir uyum sağlamaktadır. Bir çalışmada FKÜ'li bireyler için FA'sız,

elzem yağ asitleri eklenmiş, vitamin ve mineral yönünden yeterli bir ürünün tüketilebilirliği, yağ asidi durumuna etkisi 42 FKÜ'li bireyde değerlendirilmiştir. Ürünün dozu, bireyin vücut ağırlığı ve hastalığın derecesine bağlı olarak belirlenmiştir. Elzem yağ asitleri eklenmiş FA'siz aminoasit karışımını kullanan grupta eritrosit linoleik/linolenik asit oranı ve toplam yağ düzeylerinin düştüğü, C18:2 ve C18:3 yağ asit düzeylerinin ise arttığı belirlenmiştir. FKÜ'lü bireylerde elzem yağ asidi eklenmiş FA'siz aminoasit karışımının elzem yağ asidi profilini etkin ve uygun bir şekilde değiştirdiği gösterilmiştir (63).

Hayvansal yağlar, kolesterol, doymuş yağ asitlerinin yokluğu ve artan diyet posası alımı nedeni ile FKÜ diyeti 'non-aterojenik' olarak tanımlanmakta ve tüm bu etmenler lipid düzeylerinde etkili olabilmektedir. Çalışmalarda FKÜ'li bireylerin, sağlıklı bireylere göre kan kolesterol düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca FKÜ hastalarında LCPUFA, DHA, AA yağ asitlerinde belirgin azalma gösterilmiş, beyin ve retina işlevlerinde oluşabilecek riske işaret edilmiştir (66).

Yapılan bir çalışmada FKÜ'li bireylerde yağ asidi profili ve kemik sağlığı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. FKÜ'lü 47 birey (30 erkek, 17 kadın) yaş gruplarına göre 6-10 yaş, 11-18 yaş, 19-42 yaş olmak üzere üçe ayrılmışlar, plazma yağ asidi profilleri, kemik mineral yoğunlukları ölçülmüştür. Kırk yedi sağlıklı kontrol bireyi ise, plazma yağ asidi referans değerleri için çalışmaya dahil edilmişlerdir. Sağlıklı kontrol bireyleri ile karşılaştırıldığında FKÜ'lü bireylerde EPA ve total n-3 yağ asidi düzeylerinin belirgin olarak bozulduğu gözlenmiştir. Kemik mineral yoğunluğu ile DHA, EPA ve toplam n-3 yağ asitleri arasında pozitif ilişki bulunmuş, FA, diyet kontrol indeksi, Ca, 25-hidroksi vitamin D düzeyleri, günlük Ca alımı ile herhangi bir ilişkisi belirtilmemiştir. Bu çalışmada, bozulan kemik mineral yoğunluğunun n-3 yağ asidi yetersizliğinden kaynaklandığının, n-3 yağ asitlerinin barsaklarda Ca emilimini artırdığının ve idrarla Ca atımını azaltarak kemik yıkımını engellediğinin altı çizilmiştir (67).

Ayrıca gebe ve tıbbi beslenme tedavisine uyum göstermeyen FKÜ'li bireylerde LC-PUFA desteğinin özellikle önemli olduğu belirtilmektedir. Yüksek kan FA düzeylerine sahip bireylerde, yüksek kan FA metabolitlerinin, yağ asidi sentezinde desaturasyonda görevli önemli bir enzim kofaktörü olan -

tokoferolquinone sentezi ile yarışçıl mekanizma oluşturarak yağ asidi sentezini baskıladığı ifade edilmektedir (35).

Vileseca ve ark. (67) BH4 desteği alan FKÜ'li bireylerde yağ asidi düzeylerinin sağlıklı bireylerin referans değerlerine ulaştığını göstermişlerdir. BH4 desteği proteinden kısıtlı tıbbi beslenme tedavisini kısmen ortadan kaldırarak, n-3 ve n-6 yağ asidi alımını normal düzeylerde sağlayabilmektedir.

**Vitamin, Mineral ve Eser Elementler:** FKÜ'lü bireylerde diyetin yarı sentetik olması, yüksek kalitede protein içeren besinlerin sınırlı tüketilmesi nedeni ile makro ve mikro besin öğelerinin gerekliliği ayrıca önem kazanmaktadır. Tedavide kullanılan FA'siz aminoasit karışımları bireylerde oluşabilecek vitamin-mineral eksikliklerini önleyebilmektedir (66, 68, 35).

FKÜ'de vitamin/mineral düzeylerinin tıbbi beslenme planı, doğal protein (bitkisel/hayvansal protein olma durumu) tüketim miktarı, BH4 tedavisi, kan FA düzeyleri, FA'siz aminoasit karışımlarının mikrobeyin ögesi kompozisyonu, bu ürünlerin tüketim miktar ve sıklığı gibi birçok etmenden etkilendiği belirtilmektedir. Mikro besin ögesi eksikliği gelişme riski olan FKÜ'li bireyler a) FA'siz aminoasit karışımlarını tüketmeye uyum göstermeyenler b) düşük proteinli vegan diyet ile izlenen hafif FKÜ'li bireyler c) hayvansal kaynaklı protein tüketmeyen, tıbbi beslenme tedavisini bırakmış veya uyumu kötü bireyler d) FA'siz aminoasit karışımı desteği almaksızın proteinden kısıtlı tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte BH4 tedavisi alanlar olarak sıralanmaktadır (49).

Yıllar içerisinde FA'siz aminoasit karışımları beslenme kalitesini geliştirse de, günümüzde tıbbi beslenme tedavisi bazı besin ögesi yetersizlikleri ile ilişkilendirilmektedir. Ca, Fe, selenyum (Se), Zn, D ve B<sub>12</sub> vitamin yetersizlikleri sıklıkla bildirilmektedir (33).

Birçok çalışmada net olarak ortaya konmuştur ki, FKÜ'yü de içine alan birçok nörolojik hastalığın patofizyolojisinde reaktif oksijen radikalleri rol almaktadır. Yapılan bir çalışmada, FKÜ'li bireylerde FA'den kısıtlı tıbbi beslenme tedavisinde L-karnitin ve Se desteğinin oksidatif hasar üzerine etkisi değerlendirilmiştir. L-karnitin ve Se içeren özel karışım öncesi ve sonrası 6 ayda, 15-22 yaş 18 FKÜ'li bireyin kan örneklerinde oksidatif stres parametreleri belirlenmiştir. L-karnitin ve Se desteğinin, thiobarbitürik asit reaktif türevleri ile

ölçülen lipid peroksidasyonunu ve sülfidril oksidasyonu ile ölçülen protein oksidasyon hasarını geri döndürdüğü gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, antioksidant desteği ile azalan glutasyon peroksidaz aktivitesinin de normalizasyonu sağlanmıştır. Lipid peroksidasyonu ve L-karnitin kan düzeyleri arasında belirgin ters ilişki, glutasyon peroksidaz aktivitesi ile kan Se düzeyi arasında belirgin pozitif ilişki gösterilmiştir. Sonuç olarak FKÜ'li bireylerde L-karnitin ve Se desteğinin önemli olduğu ve oksidatif stres sürecini iyileştireceği belirtilmiştir (69).

Özellikle düşük proteinli tıbbi beslenme tedavisine uyum göstermeyen FKÜ'li bireylerde, oksidatif stresin nörolojik hasarı hızlandırdığı ortaya konmuştur. FA veya metabolitlerinin artan serbest radikal oluşumunu hızlandırdığı ve doku antioksidant kapasiteyi de azalttığı bildirilmektedir. Ayrıca, FKÜ'de proteinden sınırlı diyetin antioksidant alımını azalttığına ve oksidatif strese zemin hazırladığına dikkat çekilmektedir (69).

FKÜ'li bireylerde serum FA düzeyleri ile oksidatif stres arasında belirgin ilişki gösterilmekte, beslenme planlarında yeterli antioksidan vitamin/mineral düzeyleri önerilmektedir. Oksidatif stres durumunun değerlendirildiği bir çalışmada >15 yaş 40 FKÜ'li birey 30 kontrol bireyi ile karşılaştırılmıştır. Oksidatif stres göstergesi olarak eritrosit antioksidan enzim aktiviteleri ve kan antioksidan düzeylerine bakılmıştır. Plazma thiobarbiturik asit reaktif türleri ve serum malondialdehid-modifiye LDL düzeyleri FKÜ'li bireylerde kontrol bireylerinden daha yüksek bulunmuş, serum FA düzeyleri ile belirgin olarak ilişkilendirilmiştir. Kan FA düzeyi 700-800 µmol/L olanların oksidatif stres puanının belirgin olarak yüksek olduğu gözlenmiş, plazma antioksidanlarının, β-karoten ve Q10 düzeylerinin, kan FA ile ilişkili olmaksızın düşük olduğu belirlenmiştir. Oksidatif stres durumunun, FA düzeyi ile ilişkili olduğunun altı çizilerek kan FA düzeylerinin 700-800 µmol/L altında tutulması ve tıbbi beslenme planlarında mutlaka yeterli antioksidan vitamin/mineral düzeylerinin değerlendirilmesi önerilmiştir (64).

**Düşük Proteinli Özel Tıbbi Ürünler:** FKÜ'li bireylerin enerji gereksinimlerinin karşılanmasında FA'dan fakir düşük proteinli tıbbi ürünler önem taşımaktadır. Bir yandan diyetle çeşitlilik sağlayıp tek düzeliği ortadan kaldırırken, diğer taraftan yerinde ve gerektiği miktarda kullanıldığında enerji açığını büyük ölçüde kapatmaktadır. Bu ürünlerin yokluğunda tüketilebilecek besin çeşitliliği ve

miktarı kısıtlı olduğundan, bireyde yemeğe karşı isteksizlik ya da diyeti dışında sakıncalı besinlerden tüketme eğilimi gelişecektir. Enerji ve besin öğeleri eksikliğinin neden olduğu kan FA düzeylerindeki yükselmelerin dolaylı olarak büyüme ve gelişme geriliğine neden olacağı belirtilmekte, enerji gereksiniminin yeterince karşılanmaması durumunda ise protein kaynağının büyüme için değil enerji için harcanacağına dikkat çekilmektedir. Bunu engellemek için FA içermeyen veya eser miktarda içeren ürünlerin nasıl kullanılacağı, diyet planlarının nasıl zenginleştirilip diyetin tek düzelikten kurtarılacağı konusunda hasta yakınlarının danışmanlığa gereksinimleri vardır. Sağlık çalışanları bu konuda FKÜ'li birey ve ailelere yardımcı olarak uygun eğitimler planlamalıdır (70).

FKÜ'de besin hazırlamanın pratik yolları 1-16 yaş 24 klasik FKÜ'li ve 19 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda değerlendirilmiştir. FKÜ'li gruptaki bireylerin % 77'si kendi ekmek ve besinlerini hazırlamanın zaman kaybı olduğunu ifade etmişlerdir. FKÜ'li çocukların sadece % 41'i annelerinin pişirdiğini severken, kontrol grubunda bu oran % 93 olarak belirlenmiştir. FKÜ'li bireylerin anne-babalarının % 68'inin düşük proteinli özel tıbbi ürünler yerine glutensiz ürünleri, % 32'sinin de yanlış FA'siz aminoasit karışımını kullandığı gösterilmiştir. Çalışmanın sonunda FKÜ'de besin hazırlamanın çok zaman aldığı, daha fazla düşünmek, planlamak ve daha fazla pişirme araç-gereci satın almak gerektiği, besin pişirmenin daha başarısız olabildiği ve çocuklar tarafından daha az kabul gördüğü vurgulanmıştır (71).

Yapılan bir çalışmada FKÜ üzerine uzmanlaşmış 10 adet uluslararası merkezde düşük proteinli özel tıbbi ürünlerin maliyetleri ve devlet tarafından geri ödenmesine dair veriler değerlendirilmiştir. Her bir merkezden uzmanlar merkezlerinde en sık tüketilen üç FA'siz ve düşük proteinli özel tıbbi ürünün perakende maliyeti, geri ödeme durumu ve FKÜ'li bireyler için sağlanan devlet desteği hakkında veriler paylaşmışlardır. Dört yaş grubunun (2, 8, 15 ve yetişkinler) tamamında ortama yıllık düşük proteinli özel tıbbi ürün maliyetinin FKÜ'li birey başına €42.73-€21.590 arasında değiştiği belirlenmiştir. Düşük proteinli özel tıbbi ürünlerin maliyetlerinin ülkeler arasında farklılık gösterdiği bulunmuş, düşük proteinli özel tıbbi ekmeğin ortalama maliyetinin €0.04-€1.60/100 kkal arasında değiştiği belirtilmiştir. Düşük proteinli özel tıbbi ürünlerin maliyetlerinin sağlık

sigortası tarafından karşılandığı ya da tamamen geri ödendiği, ancak bu ödemelerin çeşitlilik gösterdiği ve devlet desteğinin merkezler arasında farklı olduğu ifade edilmiştir (Tablo 2.11) (72).

**Tablo 2.11.** Avrupa’da 10 merkezde düşük proteinli özel tıbbi besinler için yapılan geri ödemeler ve maddi devlet desteğinin sağlanması (72):

Ülke	Düşük proteinli özel tıbbi besinleri geri ödeme	Maddi devlet desteği
Belçika	√ Yıllık €1.834’ya kadar maddi yardım. İstenilen özel ürünleri seçme özgürlüğü. Yalnızca eczanelerde mevcuttur.	√ Hastalar engelli maaşı almaktadır.
Danimarka	√ Yaşa göre aylık €91-198 maddi yardım.  İstenilen özel ürünleri seçme özgürlüğü	√ Hastalara yaz kamplarına gitmeleri için maddi destek sağlanır, diyet harçlıkları verilir, ebeveynlere ev desteği ya da haftada 10 saate kadar çalışma saatlerini düşürmelerinden dolayı maaş ve yemek pişirmek için maddi destek alır.
Almanya	x	√ Yalnızca özel durumlarda geri ödeme Hastalar vergi yardımı ile birlikte engellilik haline (engelli kimliği) başvurabilir.
İtalya	(örneğin sağlık yardımı alanlar) √ Tam geri ödeme yardımı.  Yalnızca eczanelerde mevcuttur.	√ Hastalar iş bulma konusunda yardımcı dokunan engelli belgesine başvurabilir.
Norveç	√ Yaşa göre aylık €97-188 maddi yardım.  İstenilen besinleri seçme özgürlüğü.	√ 18 yaş altı tüm PKU hastaları aylık €114 devlet yardımı alır. FKÜ merkezlerine seyahat ücreti geri ödenir.
Hollanda	x Maddi devlet yardımı yoktur ancak düşük gelirliler ya da işsizlere bu besinlerin karşılanması için her ay belirli miktarda para verilir.	x Ek yardım yoktur.
Polonya	x Maddi devlet yardımı yoktur.  Ürünler marketlerden, internet üzerinden ve ayrıca eczanelerden satın alınabilir.	√ 16 yaş altı tüm FKÜ’li bireyler ve düşük gelirli aile bireyleri devletten maaş alır.



**Tablo 2.11. (devam)** Avrupa’da 10 merkezde düşük proteinli özel tıbbi besinler için yapılan geri ödemeler ve maddi devlet desteğinin sağlanması (72):

Ülke	Düşük proteinli özel tıbbi besinleri geri ödeme	Maddi devlet desteği
İspanya	x Devlet yardımı yoktur ancak FKÜ Ebeveynleri Derneği tüm düşük proteinli ürünleri satın alır ve bireylere % 15-20 indirim (toptan satış fiyatı) sağlar ya da ücretsiz sunar.	√ İş başvurusu, eğitim bursları ve FKÜ merkezlerine seyahat masrafları konularında yardımcı olan engelli belgesi için bireyler başvuruda bulunabilir.
Türkiye	√ Hükümet yaşa bağlı olarak aylık maddi yardım sağlar. Türk Lirası için 2011 döviz kuruna dayalı olarak, verilen yardım aylık 13.6 (yaş: 0-12 ay) ile 35.1 (yaş: >15) avro arasında değişmektedir.	√ Hükümet, öğrenme zorlukları olan hastalara özel okul yardımı ve okullara ulaşımı sağlar.
Birleşik Krallık	√ Tam geri ödeme yardımı. Ancak 16 yaş üzeri reçete için ücret öder. Yalnızca eczacılardan alınabilir.	√ Bireyler, düşük, orta ya da yüksek oranda engelli maaşı alabilir. Her bir birey bireysel olarak başvuruda bulunmalıdır.

Sonuç olarak FKÜ’de tıbbi beslenme tedavisinin maliyeti ve geri ödemesi ile ilgili devlet desteğindeki değişkenlerin, düşük proteinli özel tıbbi ürünler için yapılan harcamalara ve bu ürünlere erişimdeki büyük farklılıklara neden olduğunun altı çizilmiştir. Bu durumun FKÜ’li bireyler arasında düşük proteinli özel tıbbi besinlere erişimde eşitsizlik yarattığı belirtilerek, bazı ülkelerde FKÜ’li bireylerin diğerlerinden daha iyi hizmet alabildikleri gösterilmiştir. Bu çeşitliliğin sağlık çalışanlarının nitelikleri, deneyimleri ve tedavi için ayrılan zaman farklılıkları olarak da karşımıza çıktığı, tıbbi beslenme tedavisindeki maliyet değişikliklerinin klinik tedavideki farklılıkların yansımaları olduğu ifade edilmektedir (72).

FKÜ’lü 1-5 yaş 15 çocuğun FKÜ’li olmayan kontrol bireyleri ile beslenme alışkanlıkları yönünden karşılaştırıldığı bir çalışmada ailelere çocukların beslenme davranışlarını, alışkanlıklarını, yeteneklerini, anne-baba davranışlarını ve besinsel tercihlerini irdeleyen sorular yöneltilmiş, üç günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır.

FKÜ'lü çocukların anneleri kontrol grubundan daha fazla beslenme sorunu yaşadıklarını ifade etmişlerdir. FKÜ'lü gruptaki anne-babaların % 93'ü bir veya daha fazla beslenme sorunu yaşadığını belirtirken, kontrol grubunda bu oran % 33 olarak bulunmuştur. FKÜ'lü gruptaki bireylerin anne-babaları % 60 oranında GIS (gastrointestinal) sorun belirtirken, kontrol grubunda bu oran % 7 olarak belirlenmiştir. Semptomların sıklığı ise, kusma (FKÜ'lilerde % 57, kontrol grubunda % 0), konstipasyon (FKÜ'lilerde % 27, kontrol grubunda % 7), diare (FKÜ'lilerde % 27, kontrol grubu % 0), karın ağrısı, kolit (FKÜ'lilerde % 20 FKÜ, kontrol grubunda % 7) olarak bildirilmiştir. FKÜ'li bireylerin % 56'sı ailelerinden ayrı olarak yemek yedikleri halde, kontrol grubunda bu oranın % 7 olduğu, akşam yemeği için harcanan süre FKÜ'li grupta ortalama 27 dakika iken, kontrol grubunda 17 dakika olarak belirlenmiştir. FKÜ'li çocukların % 67'si FA'siz aminoasit karışımlarını halen biberondan içerken, sağlıklı kontrol bireylerinin % 7'sinin adapte bebek mamalarını biberondan içtiği bildirilmiştir. FKÜ'li bireylerin çoğu çikolata, şeker, kek, bisküvi ve pudinglerden hoşlanmadıklarını, cips, zeytin, soğan gibi besinlerden ise hoşlandıklarını ifade etmişlerdir. Sonuçta, FKÜ'li grupta beslenme sorunlarının daha sık gözlenmesinin nedeninin besin çeşitliliğinin sağlanamaması, önerilen besinlerin tatlarının hoş olmaması, uygun beslenme saatlerine karşı anne-babanın endişeli davranışları olabileceği belirtilmiştir. Uygun tıbbi beslenme tedavisinin sağlanması için uğraşırken, kısıtlı tedavinin davranışsal ve gelişimsel sonuçlarının da göz önünde bulundurulmasının ve düşük proteinli özel tıbbi ürünlerin tedavinin temel parçalarından birisi olmasının gerekliliği vurgulanmıştır (73).

#### **2.4. FKÜ Tedavisinde Uygulama Farklılıkları ve Rehber Eksikliği**

Geçmişte FKÜ tedavisindeki temel hedef zihinsel geriliğinin engellenmesi iken, günümüzde bu durum biyolojik olarak bireyin olası en iyi durumu ile birlikte normal psikososyal yaşantısının sağlanması olarak değişmiştir. Ancak en iyi nörobilişsel durumun, en iyi psikososyal durum anlamına gelmediğine de dikkat çekilmektedir. Bu durum elbette, hedef kan FA düzeylerinin sağlanması ile çelişmemekte, tıbbi beslenme tedavisinin uygulanması konusundaki sosyal çaba psikososyal iyi halin sağlanmasında en önemli etmen olarak önerilmektedir (74).

Avrupa'daki FKÜ hastalığındaki uygulamalar incelenmiş, hastalığın tanımında sıklık ile kullanılan terimlerin genel olarak tanımlanmasının gerekliliğine, FKÜ tanı ve tedavisi için genel bir rehberin gereksinimine, uygulamalar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesine, güncel önerilerin vurgulanmasına, uygunluk ve uyum kavramlarının içeriğindeki değişime dikkat çekilmiştir (74).

FKÜ'de uzlaşma eksikliği konusunda en iyi bilinen örnek, FAH enzim yetersizliğinin ağır, daha hafif ve hafif olarak sınıflandırılmasıdır. Bu konuda ki en güçlü yöntem, geçmişte Almanya'da yapılandırılan 3 aylık bebeklere uygulanan 180 mg/kg FA yükleme testi olarak gösterilmektedir. Ancak bu uygulama genel bir kabul görmemiş, bazı FKÜ'li bireylerde nöbet durumunu tetiklediği belirtilmiştir (74).

Yaklaşık 50 yıl önce 1952'de Bickel'in düşük FA'li kazein hidrolizatını geliştirmesinden bu yana, farklı ülkelerde farklı yaş grupları arasında sınırlanan diyet FA'nin miktarının değiştiği belirtilmektedir (75).

Tedavi süresinde de farklı uygulamalara dikkat çekilmektedir. Fransız grubu Saudubray, Rey ve ark. (75) 5 yaşta tıbbi beslenme tedavisinin bırakıldığını bildirirken, günümüzde 8 veya 10 yaşa kadar FKÜ'li bireylerin büyük çoğunluğunun FA'siz aminoasit karışımı ile birlikte, daha az kısıtlı bir beslenme planı ile izlendikleri belirtilmektedir. Bickel ve ark. (75) Almanya'da kısıtlı tıbbi beslenme tedavisine en az 8 yaşa kadar devam edildiğini bildirmişler, daha sonrasında yaşam boyu tıbbi beslenme tedavisini önermişlerdir. Ve sonrasında bu durum slogan halinde ifade edilir duruma gelmiş "FKÜ ile yaşam", "yaşam için diyet", "diyetle yaşam" ve FKÜ ile baş etme konusunda aileler ve kişiler üzerine etki oluşturulmaya çalışılmıştır.

FKÜ konusunda 3 adet Avrupa'ya ait, 1 adette USA rehberi bulunmakta, önerilerin temel olarak, farklı yaş gruplarına özgü hedef kan FA düzeyleri, maternal FKÜ, klinik değerlendirme ve kan FA düzeyi için izlem sıklığı üzerine olduğu belirtilmektedir. Tirozin desteği, önerilmesi gereken toplam protein ve aminoasit miktarı, çocukluk dönemi sonrası izlem, psikometrik izlem, psikososyal yardım konularının büyük ölçüde karanlık kaldığı saptanmıştır. Ancak yeni bir rehberin, sadece bu hedefler ve öneriler için bilgi içermek ile kalmaması gerektiği, sağlık uzmanları için farklı yaş gruplarında farklı sorun ve konularda uyumu geliştirme konusunda da içeriğe sahip olmasının gerekliliğine dikkat çekilmiştir (74).

FKÜ konusunda Avrupa'da en iyi bilinen iki rehberin (Birleşik Krallık ve Almanya rehberi) dışında, farklı yaş gruplarında hedef kan FA düzeyleri konusunda uzlaşma eksikliğini gösteren en az 10 tane uluslararası kullanılmayan rehber olduğu da belirtilmektedir (74).

1993 yılında basılan ilk rehber ile karşılaştırıldığında, hedef kan FA düzeylerinin özellikle ilk on yıllık süreç içinde düşme eğiliminde olduğuna dikkat çekilmektedir. Birçok rehberde kan FA düzeylerinin <360 µmol/L olması belirtilirken, Fransa rehberi <300 µmol/L, Almanya ise 240 µmol/L olarak ifade etmektedir. Ayrıca Arnold ve ark., Anastasoae ve ark. (1t), sadece kan FA düzeyinin belirli bir sınırın altında tutulmasının tek başına önemli olmadığı, aynı zamanda istikrarın gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Hedef kan FA düzeyinin daraltılması ve istikrarının sağlanması, her ikisi de kan FA ölçüm sıklığının artırılmasının gerekliliğini ortaya koymakta, bu neden ile ayrıca evde izlemin kaçınılmaz olduğu gösterilmektedir (74).

FA kısıtlamasının gerektiği kan FA düzeyleri ise İngiltere'de birkaç gün normal proteinle beslenme sürecinde >400-600 µmol/L (>6.6-10.0 mg/dL) kan düzeyleri olarak belirtilmiş, aynı öneri Çek Cumhuriyetleri, Macaristan, Polonya ve Slovakya'da da uygulanmıştır. Almanya Yenidoğan Metabolizma Hastalıkları Çalışma Grubu ise kan FA düzeyleri >600 µmol/L (>10 mg/dL)'de diyet FA'ninin kısıtlanmasını önermiştir (75).

Tıbbi beslenme tedavisine başlamak için yenidoğan tarama şartları altında, önerilen hedef yaşın ise ülkeler arasında belirgin olarak değişiklik göstermediği belirtilmektedir. Tıbbi beslenme tedavisine başlangıç yaşı Birleşik Krallıklar'da ilk 20 gün, Almanya'da 1997 yılında yaşamın ilk 8 haftasında başlanması önerilmiş, sonrasında ise doğumdan sonra en erken dönem olarak değiştirilmiştir. Çek Cumhuriyeti, Fransa, Macaristan, Polonya, Slovakya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşamın ilk 3 haftası olarak önerilmiştir (75).

Tıbbi beslenme tedavisi süreci boyunca önerilen kan FA düzeyleri ve izlem sıklığı, ülkeler arasında farklılık Tablo 2.12. ve Tablo 2.13.'de özetlenmiştir (75).

**Tablo 2.12.** Farklı ülkelerde yaş gruplarına göre hedef kan FA düzeyleri (75):

<b>Çek Cumhuriyeti, Macaristan, Slovakya 1998</b>	
0-6 yaş	<360 µmol/L (<6 mg/dL)
>6-10 yaş	<480 µmol/L (<8 mg/dL)
>10-15 yaş	<600 µmol/L (<10 mg/dL)
>15 yaş ve yaşam boyu	(FA'siz aminoasit karışımı ile) <900 µmol/L (<15 mg/dL)
<b>Danimarka 1995/99</b>	
0-8 yaş	180-400 µmol/L (3.0-6.7 mg/dL)
>8-10 yaş	<600 µmol/L (<10 mg/dL)
>10-12 yaş	<700 µmol/L (<11.7 mg/dL)
>12-18 yaş	<900 µmol/L (<15 mg/dL)
>18 yaş ve yaşam boyu	(FA'siz amino asit karışımı ile) < 1500 µmol/L (<25 mg/dL)
<b>Fransa 1997 (Lille)</b>	
0-8 yaş	300-540 µmol/L (5-9 mg/dL)
>8 yaş	(FA'siz aminoasit karışımı olmaksızın) <1200 µmol/L (<25 mg/dL)
<b>Fransa 1998 (Paris)</b>	
0-10 yaş	120-420 µmol/L (2-7 mg/dL)
>10 yaş	(genelde FA'siz aminoasit karışımı olmaksızın) <1200-1500 µmol/L (<20-25 mg/dL)
<b>Almanya 1997/99</b>	
0-9 yaş	40-240 µmol/L (0.7-4.0 mg/dL)
>9-15 yaş	40-900 µmol/L (0.7-15.0 mg/dL)
>15 yaş	(FA'siz amino asit karışımı ile) 40-1200 µmol/l (0.7-20 mg/dL)
<b>Büyük Britanya 1993</b>	
0-5 yaş	120-360 µmol/L (2-6 mg/dL)
6-16 yaş	120-480 µmol/L (2-8 mg/dL)
>16 yaş ve yaşam boyu	(FA'siz amino asit karışımı ile) 120-700 µmol/l (2.0-11.7 mg/dL)
<b>İrlanda 1987/1996</b>	
0->18 yaş	(FA'siz amino asit karışımı ile) 200-400 µmol/L (3.3-6.6 mg/dL)
<b>Polonya 1998</b>	
0-5 yaş	120-240 µmol/L (2-4 mg/dL)
6-14 yaş	120-480 µmol/L (2-8 mg/dL)
>14 yaş, kızlarda doğurganlık yaşına kadar	<720 µmol/L (<12 mg/dL)
>14-18 yaş erkeklerde	açılmış tıbbi beslenme redavisi ve sonrasında erkek yetişkin bireylerde tedavi sonlandırılır.
<b>Amerika 1996</b>	
Çocukluk çağı	140-480 µmol/L (3-8 mg/dL)
Adolesan ve yetişkinler	(genelde FA'siz aminoasit karışımı ile) 480-720 µmol/L (8-12 mg/dL)

**Tablo 2.13.** Farklı ülkelerde yaş gruplarına göre önerilen izlem sıklıkları (75):

Çek Cumhuriyeti, Slovakya 1998	
0-1 yaş	haftada 1-15 günde 1
>1-6 yaş	ayda 1
>6-15 yaş	her 2-3 ayda 1
>15 yaş	her 3 ayda 1
Fransa 1996/1997	
0-2 yaş	haftada 1
3-8 yaş	15 günde 1
9-13 yaş	her 3 ayda 1
>13 yaş	yılda 1
Büyük Britanya 1993, Macaristan 1998	
0-4 yaş	haftada 1
5-9 yaş	15 günde 1
>9 yaş	ayda 1
Almanya 1997	
<1 yaş	haftada 1-15 günde 1
1-9 yaş	15 günde 1-ayda 1
10-15 yaş	ayda 1
>15 yaş	her 2-3 ayda 1
Polonya 1996	
0-6 ay	haftada 1
>6-12 ay	15 günde 1
>1 yaş	ayda 1

Avrupa'da FKÜ konusundaki uygulamaları değerlendiren dört temel çalışma bulunmaktadır. Birincisi ESPKU'ye üye aileler tarafından Avrupa'daki farklı ülkelerin düşük proteinli özel tıbbi ürün geri ödeme süreçlerini ortaya koyan bir çalışmadır. İkincisi ESPKU bilimsel kurulu tarafından yapılmış ve FKÜ merkezleri arasında tanı tarihi, tedaviye başlangıç zamanı konusunda ciddi farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Çalışma kapsamındaki bir merkezde, yüksek yüzdelerde izlem kaybına dikkat çekilmiş, bu durum kan FA düzeyi <6 mg/dL olan tedavi önerilmemiş bireylerde izlem gerekliliği konusunda sağlık çalışanları ve ailelerin emin olmamalarına bağlanmıştır. Bir merkezde düzenli izleme devam edilirken, diğerlerinde daha seyrek olarak gösterilmiştir. Ancak bu çalışmanın örneklem kapsamının küçük olduğuna, 12 ülkeden 17 merkezin bulgusunun yer aldığına dikkat çekilmiştir (74).

Üçüncü çalışma ise Avrupa'daki sağlık uzmanları arasında yürütülmüş, 93 merkez değerlendirilmiş, günlük uygulamalar arasında belirgin farklar gösterilmiştir.

Tedaviye başlanan kan FA düzeyleri 6 mg/dL'den 10 mg/dL'ye kadar değişkenlik gösterdiği, ayrıca tedavi süresince de hedef kan FA düzeyleri arasında da farklılıklar olduğu saptanmıştır (74).

İkinci ve üçüncü çalışmanın BH4 yükleme testi için karşılaştırılabilir verilere sahip olduğuna dikkat çekilmektedir. Her ikisinde de değerlendirilen merkezlerin % 50'sinde uygulandığı belirlenmiş, ancak uygulamalar arasında farklılıklar gösterilmiştir. Bu durumun rehberler arasındaki farklılıklardan olabileceğine ancak, tamamı ile de bununla açıklanamayacağı belirtilmiştir. Birleşik Krallık ve Hollanda'da aynı rehberler kullanılmasına karşın FA düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bu farklılıklar tedavinin tek bir noktası olan, tıbbi beslenme tedavisindeki olası teorik bilgi ve uygulama arasındaki farklılıklara bağlanmıştır (74).

FKÜ konusunda en gerekli bilginin, tıbbi beslenme tedavisinin kan FA düzeyleri, nörobilişsel ve psikososyal sonuçlar üzerine etkisi olduğu vurgulanmaktadır. Bu verinin FKÜ'li bireylerin ve ailelerin sorunlarını ortaya koyma yönünde çözüm sağlamasa da, hastalığın psikososyal kısıtlılığını ortadan kaldıracığı belirtilen BH4, FA amonya liyaz gibi yeni tedavi yöntemleri konusunda veriler ortaya koymayı destekleyeceği önerilmektedir (74).

Açıkça ortaya konmuştur ki, birçok konuyu içeren tanımlanmış bir rehber gereksinim vardır. Ancak bu rehberi ortaya koymak için, nörobilişsel, psikososyal, metabolik kontrol konularının birleştiği ve en doğru, etkin metabolik kontrolün nasıl sağlanacağı konusunda daha çok bulguya gereksinim duyulmaktadır (74).

Yapılan bir çalışmada Avrupa'da 10 merkezdeki (Belçika, Danimarka, Almanya, İtalya, Hollanda, Norveç, Polonya, İspanya, Türkiye ve Birleşik Krallık) tıbbi beslenme tedavisi uygulamaları değerlendirilmiş, her bir merkez bir diyetisyen veya doktor tarafından temsil edilmiştir. Standart duruma getirilmiş sorular ile (izlenen FKÜ'li birey sayısı, tedavi rehberi, sağlık ekibinin eğitim düzeyleri, görev ve sorumlulukları, izlem, düşük proteinli özel tıbbi ürünlerin geri ödemesi, FKÜ tedavisinde son gelişmeler, FA'siz aminoasit karışımı hakkındaki politikalar, FA değişim sistemi, FA içeren besinlerin pratik ölçüm yöntemi, tirozin (ek olarak verilmesi ve izlem), yenidoğan beslenme deneyimleri) merkezlerdeki uygulamaların ortaya konması amaçlanmıştır. Tüm merkezlerde FKÜ taramasının yaşamın ilk 10

gününde yapıldığı belirlenmiş, FKÜ prevelansının Türkiye’de en yüksek olduğu saptanmıştır. Diyetisyenlerin eğitim düzeyleri, görevleri ve sorumlulukları arasında büyük farklılıklar belirtilmiş, bazı merkezlerde diyetisyenlerin tıbbi beslenme tedavisinin yönetiminden sorumlu tutulurken (Belçika, Almanya, Danimarka, Hollanda, Birleşik Krallık, Norveç), bazılarında (Polonya, İspanya, Türkiye) doktorun sorumlu olduğu gösterilmiş ve diyetisyenlerin farklı yetenek ve eğitim derecelerine dikkat çekilmiştir. FKÜ’de tıbbi beslenme tedavisi konusunda standart bir eğitim veya uluslararası bir birliğin olmadığı, diyetisyenlerin bilgilerini deneyim, araştırma, özel çalışmalar veya kongreler aracılığı ile geliştirdikleri belirlenmiştir. Tıbbi beslenme tedavisinin bazen diyetisyen yokluğunda, pediatri tarafından uygulandığı da belirlenmiştir. Örneğin ülkemizde doktorların tıbbi beslenme planını tanımladıkları, bu tanım doğrultusunda diyetisyenlerin ailelerle görüşerek tıbbi beslenme planlarını hazırladıkları bilinmektedir (8).

Ayrıca hedef kan FA düzeyleri, önerilen FA’siz aminoasit karışımlarının ve günlük uygun görülen diyet FA miktarları, kısıtlama yapılmaksızın tüketilebilir olarak nitelendirilen besinler konularında merkezler arasında belirgin farklılıklara dikkat çekilmiş ve merkezlerin % 80’inde FKÜ’li yenidoğanlarda anne sütünün FA’siz amino asit karışımı ile birlikte önerildiği saptanmıştır. Tıbbi beslenme tedavisi açısından, Avrupa’da merkezler arasında önemli farklılıkların varlığı gösterilmiştir (8).

Çoğu merkezde FKÜ taramasının yaşamın ilk 5 gününde yapıldığı, bazı merkezlerde ise Hollanda (4-7 gün), Birleşik Krallık (5 gün), İspanya (5-10 gün) birkaç gün daha geciktirildiği saptanmıştır. Ülkemiz diğer ülkeler ile karşılaştırıldığında yüksek FKÜ prevelansına sahip olarak belirtilmiş, taramanın 1986’da başlatılması nedeni ile yüksek sayıda geç tanıli birey olduğuna da dikkat çekilmiştir (8).

Taramada tıbbi beslenme tedavisi gerektiği öngörülen yenidoğanlar için kan FA düzeylerinin Belçika’da çok düşük (300  $\mu\text{mol/L}$ ) olduğu belirlenmiştir. Danimarka’da taramadaki kan FA değeri  $<172 \mu\text{mol/L}$  ve FA:tirozin oranı  $>1.5$  ise tekrar kan alındığı, eğer üç kez arka arkaya alınan kan örnekleri  $>420 \mu\text{mol/L}$  ise tıbbi beslenme tedavisine başlandığı saptanmıştır. Almanya ve Türkiye’de tedaviye başlangıç olarak önerilen kan FA düzeyinin yüksek olduğu (600  $\mu\text{mol/L}$ ) belirtilmiş,



diğer merkezlerdeki FA düzeylerinin ise 360-400 µmol/L olduğuna dikkat çekilmiştir (8).

Merkezler arasında antropometrik ölçümlerin (BKI, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, baş çevresi) benzer olduğu saptanmış, biyokimyasal ve hematolojik ölçümlerin farklılıklar gösterdiği, IQ'nun rutin olarak değerlendirilmediği belirlenmiştir (8).

On merkezin 7'sinde, her bir bireyin günlük tüketebileceği FA miktarının belirlendiği, Danimarka, İtalya ve Birleşik Krallık'da ise farklı FA değişim (10-50 mg FA değişimleri) listelerinin verildiği bir uygulamanın tercih edildiği saptanmıştır. Çoğu merkezin 1 yaş sonrası FA içeren besinlerin tartılarak verilmesini önerdiği, ancak ailelerin veya FKÜ'li bireylerin göz kararı olarak porsiyon miktarlarını belirlediğine dikkat çekilmiştir. Merkezler arasında yüksek protein içeriğine sahip besinlerin tüketimi konusunda da farklılıklar saptanmış, bazı merkezlerin biyolojik değeri yüksek protein içeriğine sahip besinleri tolere edilen FA miktarına göre izin verdiği belirlenmiştir (8).

Serbest olarak tanımlanan besinler arasında da farklılıklar gösterilmiş, ancak hepsinde yağlar, şeker, reçel, balın serbest olduğu belirtilmiştir. Sebze ve meyvelerin sınıflandırılmasında da farklılıklar olduğu, İspanya'da sınırlama olmaksızın önerildiği, İtalya ve Türkiye'de ise günlük FA toleransına bağlı olarak hepsinin hesaplandığı saptanmıştır. Ayrıca 6 merkezde <20-25 mg/100 g FA içeren besinlerin serbest olarak tüketilebilir olarak nitelendirildiği belirtilmiştir (8).

Tüm merkezlerde yaşla protein gereksiniminin azalması nedeni ile önerilen FA'siz aminoasit karışım miktarının azaldığı, yenidoğanda 2-3 g/kg/gün, 10 yaşa kadar ve daha sonrasında 1.2-2 g/kg/gün olduğu, ancak Almanya'da >10 yaşta 1-1.5 g/kg/gün, İtalya'da yenidoğanlara 1.5 g/kg/gün, Danimarka, Norveç, İspanya ve Birleşik Krallık'ta ise 1-10 yaşta 2-3 g/gün protein önerildiği gösterilmiştir (8).

Birçok merkezin CHO veya yağ içersin içermesini, ağırlığının >% 30 protein eşdeğerine sahip FA'siz aminoasit karışımlarını kullandıkları, hepsinin vitamin ve minerallerden zenginleştirilmiş olanları tercih ettikleri belirlenmiştir. Merkezlerin % 60'ının (Danimarka, Almanya, Hollanda, Norveç, İspanya, Birleşik Krallık) tüketime hazır seçeneklerin kullanımını tercih ettikleri saptanmıştır. Sadece 3 merkezde (Danimarka, İtalya, Norveç) yetişkin bireylerde LNAA kullanımını belirlenmiştir.

Gebelikte tirozin desteğinin 3 merkezde (Belçika, Danimarka, Birleşik Krallık) uygulandığı, tüm merkezlerde de gebelik sürecinde tirozin düzeylerinin izlendiği gösterilmiştir (8).

FKÜ'li bireylerde anne sütünün olumlu etkileri açıkça ortaya konmuştur ve BH4'ün en doğal kaynağı olduğu bilinmektedir. Çoğu merkezde (İspanya ve Türkiye dışında) FKÜ'li yenidoğanlarda anne sütünün FA'siz aminoasit karışımları ile birlikte önerildiği, kan FA düzeylerine göre önerilecek FA'siz aminoasit karışım miktarının belirlendiği belirtilmiştir. Geniş bir coğrafyada dağılım gösteren FKÜ'li bireylerin izlendiği merkezlerde ise izlem güçlüğü, evde izlemin olası olmaması, anne sütünün miktarının değişkenliği nedenleri ile anne sütünün önerilmediğine dikkat çekilmiştir. (8).

Özellikle FKÜ'li bireylerin geniş bir coğrafyaya dağıldığı buna karşı FKÜ konusunda uzmanlaşmış sağlık ekibinin yetersiz olduğu yerlerde, sağlık çalışanları arasında eğitim araçlarının paylaşılması, aileler ve tedavi merkezleri arasındaki iletişimin geliştirilmesinin en önemli gereklilik olarak belirtilmiş, tüm FKÜ'li birey ve ailelerinin tıbbi beslenme planlarını daha lezzetli ve daha tüketilebilir duruma getirme konusunda eğitilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır. Ayrıca hedef kan FA düzeyleri konusunda fikir birliğinin sağlanması ile bireylerin tedaviye uyumunun iyileştirileceğinin de altı çizilmiştir ve Avrupa'da tüm FKÜ merkezlerinin birlikte oluşturacakları, FKÜ'de tedavi konusunda tüm konuları değerlendiren bir rehberin kaçınılmazlığına dikkat çekilmiştir (8).

Avrupa'da tıbbi beslenme tedavisinin geniş bir değişkenlik göstermekte olduğu ve farklı merkezlerdeki kan FA düzeylerini karşılaştırır verilerin son derece yetersiz olduğu da belirtilmektedir (76).

On Avrupa ülkesinde tıbbi beslenme tedavisi ile izlenen farklı yaş gruplarındaki FKÜ'li bireylerde kan FA düzeyleri karşılaştırılmış, bir yılın üzerindeki süreçte FKÜ tedavisi alan Türkiye, Belçika, Danimarka, Hollanda, Almanya, İtalya, Norveç, İspanya, Polonya'daki 1921 FKÜ'li bireylerin bulguları değerlendirilmiştir. Ancak Türkiye için FKÜ'li birey sayısının fazlalığı, verilere ulaşma güçlüğü nedeni ile veriler 1 ay içinde tedavi için gelen bireylerden elde edilmiştir. Kan FA düzeyleri medyan değeri, kan FA düzeylerinin hedef aralığı geçme yüzdesi ve kan FA izlem sıklığı bulguları için standart sorular kullanılmıştır.

Bir yaşa kadar kan FA düzeyleri kendi merkezlerinin önerdiği değerlerde olanlar % 88, 1-10 yaş için % 74, 11-16 yaşta % 89 ve yetişkin bireyler (>16 yaş) için de % 65 olarak saptanmıştır. Evde kan örneği alma sıklığı, ulusal ve uluslararası FA düzeyleri izlem önerileri ile karşılaştırıldığında, yaşla birlikte azaldığına dikkat çekilmiştir (yenidoğanlarda yaklaşık % 100, adolesanlarda % 83, yetişkin bireylerde ise % 55). Belçika ve İspanya dışındaki merkezlerde bir gecelik açlık sonrası sabah kan örneği alımı önerilirken, Belçika ve İspanya'da belirli bir zamanda değil ancak aynı zamanda kan örneğinin alınımının önerildiği saptanmıştır. Hedef kan FA düzeylerinin yaşla birlikte bozulduğu ancak, adolesan dönemde bazı iyileşmeler sağlandığı da gösterilmiştir. Birçok Avrupa ülkesinde, farklı tıbbi beslenme tedavileri veya ulusal politikalar izlense de, kan FA düzeylerinin karşılaştırılabilir olduğu belirtilmiştir (76).

Türkiye'de evde kan FA izleminin sadece uygun kan FA düzeyleri sağlanamayan küçük bir hasta grubunda yapıldığı, diğer tüm ülkelerde ise düzenli olarak uygulandığı belirlenmiştir (76).

Ulusal ve uluslararası rehberlerin heterojenliğine rağmen, birçok merkezdeki FKÜ'li bireylerin kan FA düzeylerinin yaşamın ilk yıllarında karşılaştırılabilir olduğu gösterilmiştir. Adolesan bireylerde, lezzetli, tüketilebilirliği yüksek FA'siz aminoasit karışımları ve düşük proteinli özel tıbbi ürün çeşitliliğinin sağlanması ve sürekli eğitimlerle uyumun artırılabilceği önerilmiştir (76).

Çalışmada farklı merkezlerin FKÜ tedavisinde farklı rehberler kullanması nedeni ile sınırlamalar olduğuna dikkat çekilmiştir. Ayrıca diyet uyum, FA'siz aminoasit karışımlarının tüketimi, klinik izlem, sosyal geçmiş, eğitim düzeyi, FKÜ merkezlerinin eğitim politikaları ve ekonomik etmenlerin değerlendirilmesinin gerekliliğinin de altı çizilmiştir (76).

Yapılan bir çalışmada ESPKU üyesi olan 33 merkezde bir veya daha fazla sağlık çalışanına (doktor, diyetisyen, psikolog) hedef kan FA düzeyleri, izlem sıklığı, izlenmesi gereken klinik ve biyokimyasal veriler, birçok anomalinin önemi ve uyumsuzluğun tanımı gibi konularını ortaya koymak için e-posta yolu ile sorular gönderilmiştir. Sorularda yer alan temel konular 1) tedavi uygulamaları, organizasyon 2) tanı basamakları 3) izlenen özel rehberler 4) <16 yaş bireylerdeki tedavi 5) >16 yaş bireylerdeki tedavi 6) gebelik döneminde FKÜ'li bireylerde tedavi

7) yetişkin bireylerde belirlenen sorunlar 8) test sonuçlarının önemi olarak sıralanmıştır (7).

Çalışmada yer alan merkezler, Belçika, Danimarka, Almanya (2), İtalya, Letonya, Litvanya, Norveç, Polonya (2), Slovenya, İsviçre, Hollanda (3), Birleşik Krallık (2) olarak sıralanmış ve soruların temel olarak doktorlar ve diyetisyenler (2) tarafından yanıtladığı belirtilmiştir. Sonuçlar göstermiştir ki, FKÜ ekibi doktor ve klinik diyetisyenden oluşmaktadır. Birçok merkezde doktorun metabolik hastalıklar konusunda uzmanlaşmış bir pediatrist olduğu, ancak dört merkezde doktorun pediatrik nörolog, genetikçi veya genel pediatrist olduğu belirlenmiştir. Ayrıca çoğu merkezde diyetisyenin, diğer metabolik hastalıkların tedavisi ile de ilgilendiği saptanmıştır. Sadece 3 merkezde yetişkin FKÜ'li bireylerin izlemlerinin yapıldığı belirlenmiş, bunlardan 2'sinde yetişkin metabolik hastalıklar konusunda uzmanlaşmış doktor, birinde ise metabolik hastalıklar konusunda uzmanlaşmış pediatrist olduğu gösterilmiştir. 10 merkezde psikolog, 8 merkezde uzmanlaşmış hemşire, 5 merkezde sosyal çalışma uzmanı, 2 merkezde genetik uzmanı olduğu, 1 merkezde diyet mutfağının varlığı ve 1 merkezde de FKÜ ekibinde nörolog olduğu belirlenmiştir (7).

Bir merkezde yetişkinlerden çok çocukların izlemleri ile ilgili sıkıntıların olduğu, ancak bu durumun çoğunluğun hafif HFA'lı olmasının sonucu olabileceği önerilmiştir. 2005'de çalışma kapsamına alınan merkezlerden % 50'sinde BH4 yükleme testinin yapıldığı ve 9 merkezde de DNA analizinin rutin olarak uygulandığı gösterilmiştir. Tanı sonrası tüm merkezlerde anne sütünün teşvik edildiği saptanmıştır. FA alımının hesaplanması değerlendirildiğinde 9 merkezin düşük FA'lı besinleri de hesaplama dahil ettiği ifade edilmiştir. Tedavi süreci boyunca toplam alınan protein miktarında değişiklik olduğu, kadın ve erkekler arasında hedef kan FA düzeylerinin sağlanması konusunda fark belirlenmediği, ancak yaşamın ilk 10 yılından sonraki süreçte merkezler arasında hedef kan FA düzeylerinin farklı olduğu gösterilmiştir. Birçok merkez tarafından nörofizyolojik çalışmaların düzenli olarak yapıldığı belirlense de, yaşamın ilk 10 yılı sürecinde sıklığın 1-5 arasında değiştiği saptanmıştır. Kemik yoğunluğunun bir merkez tarafından, ilk 10 yılda 1 kez analiz edildiği belirlenmiştir (7).

17 merkezden 15'inde maternal FKÜ ile ilgili sorular yanıtlanmış, tedavi edilen gebe sayısının son 2 yılda 1-30 arasında değiştiği belirlenmiştir. Son 2 yılda bildirilen toplam 111 gebelikte, konsepsiyon sürecinde hedef kan FA düzeyini sağlayanların 78 birey olduğu saptanmıştır (7).

Yanıt veren sağlık uzmanlarında, normal yağ asidi ve yetişkinlerde hedef kan FA düzeylerinin sağlanması konularının göreceli olarak çok önemli olduğu gösterilmiştir (7).

Çalışmada FKÜ tedavi merkezlerinin yapısal farklılıkları ifade edilmiş, bazılarının 20'den daha az hastaya sahip küçük merkezler olduğu ve bazı bireylerin ise >300 km uzaklıktaki merkezler tarafından izlendiği belirtilmiştir (7).

Genel olarak tıbbi beslenme tedavisi sürecinde önerilen kan FA düzeyleri arasında hala büyük farklılıkların olmasına dikkat çekilmekte, bunun yanı sıra klinik ve biyokimyasal izlem, klinik ve biyokimyasal izlemdeki özel bulguların önemi ve iyi uyumun tanımı konusunda farklılıklar da belirtilmektedir. Yaşamın ilk bir yılı boyunca ve maternal FKÜ'de aminoasit ölçümleri arasındaki farklılıklar en açık farklılık olarak bildirilmekte, bazı merkezlerin amino asit analizlerini yapmadığı, ancak kan ve idrar gibi bazı ölçümlerin ne sıklıkta yapılacağı, kemik yoğunluğu, MRI, nörofizyolojik sonuçlar konularında bazı uzlaşmalar olduğu gösterilmiştir. MRI, nörofizyolojik testler ve kemik yoğunluğu önemli olarak ifade edilse de, tüm merkezlerde rutin olarak çalışılmadığı belirlenmiştir. Özellikle B<sub>12</sub> vitamini sorgulanmasa da, birçok merkezde B<sub>12</sub> vitamin düzeylerinin izlem programının içinde olduğu gösterilmiştir. Merkezlerin günlük uygulamalara göre kendilerine özgü rehberlerin var olduğu ve uluslararası düzeyde uygulamaları değerlendiren çalışmaların varlığı ile de bu düzeyde rehberlerin de hazırlanabileceği önerilmiştir. Uluslar arası bir rehberin yokluğu, zaman yetersizliği, yeterli sayıda sağlık çalışanından oluşan ekibin olmaması ve tedaviyi değerlendiren verilerin yokluğuna bağlanmıştır Uluslararası bir rehberin varlığı ile sadece kan FA düzeyleri değil diğer tedavi hedeflerinin tanımlanmasının da sağlanacağı belirtilmiştir (7).

Tek bir Avrupa rehberi veya uluslararası bir rehber için net bulgular ışığı altında anahtar rol oynayan uzmanların tartışma ortamının sağlanmasının gerekliliği belirtilmektedir. Ancak, tüm merkezler aynı rehberi kullanacak ise kültür, uzmanların kişisel görüş farklılıkları, beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklarında

atlanmamasının gerekliliği belirtilmektedir. Örneğin Avrupa'daki besin tüketiminin, birçok Amerikan ülkesinde olduğu gibi yüksek miktarlarda protein içermediğine dikkat çekilmektedir (74).

FKÜ konusunda Avrupa genelinde bir rehber planlandığı takdirde, bu konuda çalışan tüm sağlık çalışanlarının işbirliği (doktor, diyetisyen, psikolog, çocuk gelişimci) gerekmekte, net veriler ortaya konana kadar tecrübelerden yola çıkılarak elde edilen bulguların değerlendirilmesi önerilmektedir (74).

1993 yılında Amerika ve Kanada'da FKÜ tedavisi yapan 136 kliniğe araştırma gönderilmiş, çalışma kapsamındaki sorular a) kliniğin büyüklüğu, izlenen FKÜ'li birey sayısı b) farklı yaşı gruplarına özgü önerilen kan FA düzeyleri c) farklı yaşı gruplarına göre klinik izlem sıklığı d) diyetin sonlandırılması ve cinsiyete göre farklılık konuları e) uyumsuzluk politikası olarak sıralanmıştır (77).

İzledikleri FKÜ'li birey sayısı 20-90 arasında değişen 111 klinik çalışmayı tamamlamış, yaklaşık 6950 birey çalışma kapsamına alınmıştır. Tüm klinikler en az 18 yaşı kadar bireyleri izlediklerini belirtmişler, artan yaşıla birlikte izlem sıklığının azaldığı saptanmıştır. Ayrıca izlem sıklığının kliniğin büyüklüğüne bağlı olarak değiştiiğinin altı çizilerek, küçük kliniklerde izlem sıklığının arttığı gösterilmiştir. Merkezlerin büyük çoğunluğuunda (% 87), yaşıam boyu tıbbi beslenme tedavisinin önerildiği belirlenmiştir. Hedef kan FA düzeyleri konusunda uzlaşı eksikliğine dikkat çekilmiş, klinik izlem sıklığındaki farklılıklar ve artan yaşıla azalan izlem sıklığı saptanmıştır. Kliniklerin büyük bir çoğunluğu tarafından yaşıam boyu tıbbi beslenme tedavisi önerilse de, 1/3'ünün FKÜ'li bireyleri 18 yaşıa kadar izlediği, 18 yaşı üzerinde tedavi konusunun ise net olmadığı belirtilmiştir. Çalışmada ayrıca çok sayıda çocuğun medikal ihmale uğradığı, genel popülasyonda <%0.06 iken FKÜ'li grupta % 3 olduğu vurgulanmıştır. Özellikle, FKÜ'li bireylerde yaşıam boyu diyet vurgulanmış ve bu hedefi başarmak için tek bir rehberin gerekliliğin altı çizilmiştir (77).

Çalışma kapsamındaki kliniklerin yarısında 12 aya kadar veya <12 ayda kan FA düzeyinin <5 mg/dL, % 94'ünde ise <10 mg/dL'nin kabul edildiği saptanmış, 1-18 yaşıa hedefin <10 mg/dL, ancak bunun ilerki yaşılarda bazı kliniklerde <15 mg/dL olduğu belirlenmiştir. % 51'inin tedavinin sonlandırıldığı bir yaşı sınırına sahip olmadığı saptanmıştır. Kliniklerin yaklaşık yarısında sosyal servislerden, evde izlem

hemşiresi, aile hekimi veya sosyal çalışma uzmanından destek alındığı saptanmıştır. 197 olguda uyumsuzluk durumunda sosyal desteğe seçenek olarak hastanede klinik tedavinin uygulandığı belirlenmiştir. Uyumsuzluğun farklı kan FA düzeylerinde, >20 mg/dL (% 20), >15 mg/dL (% 13), >10 mg/dL (% 28) tanımlandığına dikkat çekilmiştir. Maternal FKÜ konusunda ise önerilerde belirgin farklılıklar olmadığı gösterilmiştir (77).

FKÜ tedavisi için, uluslararası kabul edilmiş bir rehber eksikliği nedeni ile, tedavi konusunda ülkeler arasında farklılıklar günümüzde de devam etmektedir (75).

FKÜ konusundaki rehber ve önerilerin özellikle,

- Yenidoğan tarama programları ile FA'den kısıtlı tıbbi beslenme tedavisine başlamak için hedef yaş,
- Hangi kan FA düzeylerinde FA'den kısıtlı tıbbi beslenme tedavisi başlanması,
- Farklı yaş grupları için önerilen kan FA düzeyleri,
- Kan FA izlemi için önerilen sıklık sorularını yanıtlayacak yeterlilikte olması vurgulanmaktadır (75).

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Araştırmanın Türkiye'deki on iki Pediatrik Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Merkezi'nde yapılması planlanılmış, ancak Tablo 3.2'de belirtilen gerekçeler nedeni ile sekiz merkezde, 1245 FKÜ'li, 138 HFA'li yaşları 0.2-35.3 yıl arasında değişen % 45.7'si kız, % 54.3'ü erkek toplam 1383 FKÜ/HFA'li birey, 16 doktor ve 15 diyetisyen üzerinde gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın gerçekleştirildiği merkezlerde verilerin toplandığı tarih, izlendiği belirtilen ve ulaşılabilen birey sayıları, yüzde olarak oranları Tablo 3.1'de özetlenmiştir.

**Tablo 3.1.** Araştırmanın gerçekleştirildiği pediatrik beslenme ve metabolizma merkezlerinde verilerin toplandığı tarih, izlendiği belirtilen ve ulaşılabilen birey sayıları, yüzde (%) oranları

<b>Araştırma Merkezi</b>	<b>Zaman</b>	<b>İzlenen birey sayısı</b>	<b>Ulaşılabilen birey sayısı</b>	<b>%</b>
H.Ü.İ.D. Çocuk Hastanesi	Nisan, Mayıs,	1350 FKÜ	720 FKÜ	<b>53.3</b>
	Haziran 2011	485 HFA	33 HFA	<b>6.8</b>
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	Kasım 2010	300 FKÜ	260 FKÜ	<b>86.7</b>
		50 HFA	12 HFA	<b>24.0</b>
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	Temmuz 2011	110 FKÜ	106 FKÜ	<b>96.3</b>
		180 HFA	73 HFA	<b>40.5</b>
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	Kasım 2010	45 FKÜ	45 FKÜ	<b>100.0</b>
		3 HFA	3 HFA	<b>100.0</b>
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	Nisan 2011	56 FKÜ	41 FKÜ	<b>73.2</b>
		5 HFA	5 HFA	<b>100.0</b>
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	Haziran 2011	70 FKÜ	33 FKÜ	<b>47.1</b>
		7 HFA	5 HFA	<b>71.4</b>
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	Temmuz 2011	25 FKÜ	24 FKÜ	<b>96.0</b>
		5 HFA	4 HFA	<b>80.0</b>
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hast.	Mayıs 2011	42 FKÜ	16 FKÜ	<b>38.0</b>
		50 HFA	3 HFA	<b>6.0</b>
<b>TOPLAM</b>		1998 FKÜ	1245 FKÜ	<b>62.3</b>
		785 HFA	138 HFA	<b>17.6</b>



**Tablo 3.2.** Araştırma kapsamına alınamayan pediatrik beslenme ve metabolizma merkezlerinde öne sürülen gerekçeler

<b>Araştırma Merkezi</b>	<b>Gerekçe</b>
İ.Ü. Çapa Tıp Fakültesi Hastanesi	Tadilat, yer değiştirme uygun olmayan fiziksel şartlar
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi	Sorumlu doktor değişikliği
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	Yetersiz sağlık personeli
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	Etkin çalışmama durumu

Tıbbi beslenme tedavisi dışındaki tedavi seçenekleri (BH4, LNAA) ile izlenen bireyler araştırma kapsamına alınmamıştır.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu LUT 12/83 kayıt numarası ile 28/08/2012 tarihli toplantısında çalışma etik açıdan uygun bulunmuştur (Ek 1).

### **3.2. Araştırmanın Genel Planı**

Farklı merkezlerde izlenen FKÜ ve HFA'lı bireylerin dosya kayıtlarından araştırmacı tarafından tanı tarihleri, metabolik kontrolün göstergesi olarak son 3 yıl içerisinde ölçülen kan FA düzeyleri öğrenilmiştir.

Büyüme ve gelişmelerini değerlendirmek amacı ile son antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy uzunluğu) dosya kayıtlarından öğrenilerek, Beden Kitle İndeksi değerleri hesaplanmıştır.

FKÜ tedavi merkezlerinde çalışan doktor ve diyetisyenlerin tamamına (16 doktor, 15 diyetisyen) araştırmacı tarafından tek tek yüzyüze görüşme yöntemi ile tanı, tedavi, izlem ve uygulamaların saptanması amacı ile yenidoğan taraması ve tanı, FKÜ'li bireylerde tıbbi ve tıbbi beslenme tedavisi, FKÜ'li bireylerde büyüme-gelişme ve beslenme durumunun değerlendirilmesi, FKÜ'li bireylerde tedaviye uyum, FKÜ'li bireylerde izlem alt başlıklarından oluşan çoktan seçmeli anket formu uygulanmıştır (Ek 2).

Pediatrik Beslenme ve Metabolizma Merkezleri'ne göre anket formunu yanıtlayan doktor ve diyetisyen sayılarının dağılımları Tablo 3.3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3.3.** Pediatrik beslenme ve metabolizma merkezlerine göre anket formunu yanıtlayan doktor ve diyetisyen sayılarının dağılımları

Araştırma Merkezi	Doktor	Diyetisyen
	n	n
H.Ü.İ.D. Çocuk Hastanesi	4	6
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	2	1
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	2	1
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	3	1
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	2	1
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	1	1
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	1	3
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi	1	1
<b>TOPLAM</b>	16	15

### 3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

#### 3.3.1. Antropometrik Ölçümler

Son vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümleri dosya kayıtlarından öğrenilerek, hem malnutrisyonun, hem de obezitenin değerlendirilmesi için kolay ve pratik bir yöntem olarak belirtilen BKİ değerleri, vücut ağırlığı (kg)/(boy uzunluğu) (m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplanmıştır.

Vücut ağırlığı, boy uzunluğu, BKİ değerleri DSÖ ANTHRO Plus Programı (WHO, 2009b) ile “WHO-2006 0-5 yaş standart değerleri ve WHO-2007 5-19 yaş grubu çocuklar için referans değerleri” kullanılarak değerlendirilmiş ve Tablo 3.4 ve Tablo 3.5’de verilen Z-skor (SD) kesişim noktalarına göre sınıflandırılmıştır.

Ayrıca çalışma kapsamında yer alan FKÜ/HFA’lı bireylerin antropometrik değerlendirmelerinde, yüksek hasta sayısına sahip olma, ilk tanı, tedavi merkezi olması nedenleri ile Hacettepe ve Diğer Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Merkezi sınıflaması ile karşılaştırma yapılmıştır.

**Tablo 3.4.** DSÖ'nün önerdiği 0-5 yaş grubu çocuklar için ölçümlerin değerlendirilmesinde kullanılan z skor sınıflaması ve kesişim noktaları (79)

Z skor	Yaşa göre boy	Yaşa göre ağırlık	Boya göre ağırlık	Yaşa göre BKİ
>3 SD	Çok uzun (1)	(2)	Şişman	Şişman
>2 SD	Normal		Kilolu	Kilolu
>1 SD			Kilo riski (3)	Kilo riski (3)
Medyan (0)			Normal	
< -1 SD				
< -2 S D	Kısa (bodur) (4)	Düşük kilo	Zayıf	Zayıf
< -3 SD	Çok kısa (Aşırı bodur) (4)	Çok düşük kilo (5)	Çok zayıf	Çok zayıf

- 1) Çok uzun, endokrin bozukluğu olabilir.
- 2) Büyüme sorunu olabilir. Yaşa göre boy veya yaşa göre BKİ'ye bakılır.
- 3) Olası riski göstermektedir. Değerin >2 SD olması kesin olarak risk olduğunu gösterir.
- 4) Kısa ve çok kısa olan çocuklarda obezite riski bulunmaktadır.
- 5) Çok düşük vücut ağırlığını gösterir.

**Tablo 3.5.** 5-19 yaş grubu bireylerin vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve BKİ değerlerinin z skor kesişim noktalarına göre sınıflandırılması (79)

Ölçümler	Değerlendirme	z-skor (SD)
Yaşa göre vücut ağırlığı	Çok zayıf (düşük kilolu)	< -2 SD
	Zayıf	≥ -2 SD-< -1 SD
	Normal	≥ -1 SD-<+1 SD
	Kilolu, hafif şişman	≥ +1 SD-<+2 SD
	Şişman (obez)	≥ + 2 SD
Yaşa göre boy uzunluğu	Çok kısa	< -2 SD
	Kısa	≥ -2 SD-< -1 SD
	Normal	≥ -1 SD-<+1 SD
	Uzun	≥ +1 SD-<+2 SD
	Çok uzun	≥ + 2 SD
Yaşa göre BKİ	Çok zayıf (düşük kilolu)	< - 2 SD
	Zayıf	≥ -2 SD-< -1 SD
	Normal	≥ -1 SD-<+1 SD
	Kilolu, hafif şişman	≥ +1 SD-<+2 SD
	Şişman (obez)	≥ + 2 SD

19 yaş üzeri bireylerde ise BKİ değerleri DSÖ 1995 yılı önerisine göre sınıflandırılmıştır (Tablo 3.6).

**Tablo 3.6.** 19 yaş üzeri bireylerde BKİ (kg/m<sup>2</sup>) değerleri sınıflaması (DSÖ, 1995)

BKİ değerleri (kg/m <sup>2</sup> )	Sınıflama
<16.0	Ağır düzeyde zayıflık
≥16.0 - <17.0	Orta düzeyde zayıflık
≥17.0 - <18.5	Hafif düzeyde zayıflık
≥18.5 - <24.9	Normal
≥25.0 - <29.9	Kilolu, toplu, hafif şişman
≥30.0 - < 39.9	Şişman
≥ 40.0	Ağır düzeyde şişman

### 3.3.2. Metabolik Kontrol Göstergesi Olarak Kan Fenilalanin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Bireylerin son 3 yıl içindeki ölçülen kan FA düzeyleri dosyalarından öğrenilmiş, toplam 8654 ölçüm sonucu toplanmış, küçük yaş grubundaki bireyler (<3 yaş) için ise doğumdan çalışma yapıldığı sürece kadar olan kan FA düzeyi ölçüm değerleri değerlendirilmiştir.

FKÜ'li bireylerin ölçülen son kan FA düzeyi (0.1-29.8 mg/dL) ile son üç yılda ölçülmüş (0.2-28.0 mg/dL) kan FA medyan değerleri arasında doğrusal yönde güçlü ve istatistiksel açıdan önemli bir ilişki ( $r=0.499$ ,  $p<0.05$ ) olduğu için, bu çalışmada metabolik kontrollün göstergesi olarak bireylerin son üç yılki kan FA ölçümlerinin medyan değerleri kullanılmıştır. Yaş gruplarına göre FKÜ'li bireylerin dosya kayıtlarından elde edilen kan FA düzeyi ölçüm sayılarının alt, üst ve ortalama değerleri Tablo 3.7'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.7.** Yaş gruplarına göre klasik FKÜ'li bireylerin dosya kayıtlarından elde edilen kan FA düzeyi ölçüm sayılarının ortalama ve alt, üst değerleri (n=1245)

Yaş grubu (yıl)	Kan FA düzeyi ölçüm sayısı		
	n	$\bar{X}$	Alt-üst değer
<1.0	96	3.2	1.0-15.0
1.0-6.9	594	8.6	1.0-37.0
7.0-12.9	325	5.9	1.0-23.0
13.0-18.9	147	5.4	1.0-25.0
≥19	83	4.1	1.0-10.0

### **3.3.3. Ülkemizdeki FKÜ'li Bireyler İçin Tıbbi ve Tıbbi Beslenme Uygulamalarının Değerlendirilmesi**

FKÜ tedavi merkezlerinde çalışan doktor ve diyetisyenlerin tamamına (16 doktor, 15 diyetisyen) uygulanan tanı, tedavi, izlem ve uygulamaların saptanması amacı ile yenidoğan taraması ve tanı (10 soru), FKÜ'li bireylerde tıbbi ve tıbbi beslenme tedavisi (60 soru), FKÜ'li bireylerde büyüme-gelişme ve beslenme durumunun değerlendirilmesi (15 soru), FKÜ'li bireylerde tedaviye uyum (13 soru), FKÜ'li bireylerde izlem alt başlıklarından oluşan çoktan seçmeli anket formu uygulanmış (98 soru), verilen yanıtlar sayı ve yüzde tabloları oluşturularak değerlendirilmiştir (Ek 2).

### **3.3.4. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi**

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, windows ortamında SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılmıştır (78).

Verilerin sayı (n), yüzde (%), ortanca, alt ve üst değerleri bulunmuştur. Sayımla belirtilen değişkenler dağılım olarak gösterilmiş ve değerlendirilmiştir.

Kategorik verileri karşılaştırırken ki-kare testi, sayısal verileri karşılaştırırken iki grup için Mann-Whitney U testi, ikiden çok grup için ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Bu testlerde önemlilik düzeyi  $p < 0.05$  olarak belirlenmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Klinikleri'nde İzlenen Fenilketonürlü Bireylere Ait Tanımlayıcı Özellikler ve Kan FA Düzeyleri

Bu bölümde FKÜ/HFA tanısı alarak çalışma kapsamında yer alan sekiz Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Kliniği tarafından izlenen ve yaşları 0.2-35.3 yıl arasında değişen değişen % 45.7'si kız, % 54.3'ü erkek 1245 FKÜ'li, 138 HFA'li toplam 1383 FKÜ/HFA'li bireye ait tanımlayıcı bilgiler incelenmiştir.

FKÜ'li bireylerin izlendikleri pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine ve cinsiyet göre dağılımları Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Bireylerin % 54.4'ü Hacettepe Üniversitesi'nde, % 19.8'i Dokuz Eylül Üniversitesi'nde, % 12.9'u Çukurova Üniversitesi'nde, % 3.5'i Ege Üniversitesi'nde, % 3.3'ü Erciyes Üniversitesi'nde, % 2.7'si Cumhuriyet Üniversitesi'nde, % 2'si Osmangazi Üniversitesi'nde, % 1.4'ü Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde izlenmektedir (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Bireylerin cinsiyet ve izlendikleri pediatrik metabolizma ve beslenme kliniklerine göre dağılımları (n=1383)

Merkez	Kız		Erkek		TOPLAM	
	n	%	N	%	n	%
Hacettepe	346	54.7	407	54.3	753	54.4
Dokuz Eylül	129	20.4	143	19.1	272	19.8
Çukurova	76	12.0	103	13.7	179	12.9
Ege	23	3.6	25	3.3	48	3.5
Erciyes	27	4.3	19	2.5	46	3.3
Cumhuriyet	15	2.4	23	3.1	38	2.7
Osmangazi	11	1.7	17	2.3	28	2.0
Dışkapı	6	0.9	13	1.7	19	1.4
<b>TOPLAM</b>	<b>633</b>	<b>100.0</b>	<b>750</b>	<b>100.0</b>	<b>1383</b>	<b>100.0</b>

Bireylerin izlendikleri pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine ve cinsiyetlerine göre yaşlarının ortanca, alt-üst değerleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Yaş aralıkları 0.20-35.30 arasında değişmekte ve ortanca değerleri 5.9 yıldır. Merkezlere göre yaş ortanca değerler sıralandığında en yüksek yaş ortanca değer Osmangazi Üniversitesi’nde belirlenmiştir. En yüksek değere sahip Osmangazi Üniversitesi’ni sıra ile Dokuz Eylül Üniversitesi (8.45 yıl), Cumhuriyet Üniversitesi (6.00 yıl), Hacettepe Üniversitesi (5.90 yıl), Erciyes Üniversitesi (4.50 yıl), Ege Üniversitesi (4.10 yıl), Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2.90 yıl) ve en düşük olarak da Çukurova Üniversitesi (1.50 yıl) izlemektedir.

Bireylerin izlendikleri pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 4.3’de özetlenmiştir. Toplamda bireylerin % 47.7’sinin 1.0-6.9 yıl yaş grubunda yer aldığı, merkezlere göre değerlendirildiğinde de Çukurova ve Osmangazi Üniversiteleri ( sırası ile % 43.0 (<1 yaş), % 39.3 (7.0-12.9 yıl) dışındaki bireylerin çoğunluğunun 1.0-6.9 yıl yaş grubunda yer aldığı (Hacettepe Üniversitesi % 50.7, Dokuz Eylül Üniversitesi % 39.9, Ege Üniversitesi % 77.0, Erciyes Üniversitesi % 50.0, Cumhuriyet Üniversitesi % 52.6, Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi % 52.6) belirlenmiştir.

**Tablo 4.2.** Bireylerin izlendikleri pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine ve cinsiyetlerine göre yaşlarının ortanca, alt-üst değerleri (n=1383)

Merkez	Cinsiyet	n	%	Yaş (yıl)	
				Ortanca	Alt-Üst değerler
Hacettepe	K	346	45.9	5.95	0.20-33.50
	E	407	54.1	5.90	0.25-30.00
	T	753	100.0	5.90	0.20-33.50
Dokuz Eylül	K	129	47.4	8.25	1.66-32.22
	E	143	52.6	8.60	1.40-35.30
	T	272	100.0	8.45	1.40-35.30
Çukurova	K	76	42.5	1.42	0.20-27.20
	E	103	57.5	1.50	0.20-31.80
	T	179	100.0	1.50	0.20-31.80
Ege	K	23	47.9	5.10	1.20-20.40
	E	25	52.1	3.70	1.10-29.90
	T	48	100.0	4.10	1.10-29.90
Erciyes	K	27	58.7	6.00	0.30-16.00
	E	19	41.3	3.00	0.70-16.00
	T	46	100.0	4.50	0.30-16.00
Cumhuriyet	K	15	39.5	5.00	0.50-14.00
	E	23	60.5	6.00	0.80-16.00
	T	38	100.0	6.00	0.50-16.00
Osmangazi	K	11	39.3	6.80	2.60-12.20
	E	17	60.7	6.36	1.30-23.50
	T	28	100.0	9.20	1.30-23.50
Dışkapı	K	6	31.6	2.50	0.90-10.00
	E	13	68.4	4.00	0.50-14.00
	T	19	100.0	2.90	0.50-14.00
<b>TOPLAM</b>	K	633	45.8	5.90	0.20-33.50
	E	750	54.2	5.85	0.20-35.30
	T	1383	100.0	5.90	0.20-35.30



**Tablo 4.3.** Bireylerin izlendikleri pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre yaş ve cinsiyet dağılımları (n=1383)

Merkez	Yaş (yıl)	Kız		Erkek		TOPLAM	
		n	%	n	%	n	%
Hacettepe	<1.0	29	8.3	31	7.6	60	7.9
	1.0-6.9	176	50.7	206	50.7	382	<b>50.7</b>
	7.0-12.9	92	26.5	96	23.6	188	24.9
	13.0-18.9	33	9.5	47	11.6	80	10.6
	≥19.0	17	5.0	26	6.5	43	5.9
TOPLAM		347	100.0	406	100.0	753	100.0
Dokuz Eylül	<1.0	-	-	-	-	-	-
	1.0-6.9	50	38.7	58	40.8	108	<b>39.9</b>
	7.0-12.9	46	35.7	47	33.1	93	34.3
	13.0-18.9	19	14.8	20	14.1	39	14.4
	≥19.0	14	10.8	17	22.0	31	11.4
TOPLAM		129	100.0	142	100.0	271	100.0
Çukurova	<1.0	33	43.4	44	42.7	77	<b>43.0</b>
	1.0-6.9	32	42.1	37	35.9	69	38.5
	7.0-12.9	5	6.5	9	8.8	14	7.8
	13.0-18.9	4	5.3	9	8.8	13	7.2
	≥19.0	2	2.7	4	3.8	6	3.5
TOPLAM		76	100.0	103	100.0	179	100.0
Ege	<1.0	-	-	-	-	-	-
	1.0-6.9	18	78.2	19	76.0	37	<b>77.0</b>
	7.0-12.9	2	8.7	4	16.0	6	12.5
	13.0-18.9	2	8.7	-	-	2	4.1
	≥19.0	1	4.4	2	8.0	3	6.4
TOPLAM		23	100.0	25	100.0	48	100.0
Erciyes	<1.0	2	7.5	2	10.5	4	8.7
	1.0-6.9	13	48.1	10	52.6	23	<b>50.0</b>
	7.0-12.9	6	22.2	4	21.1	10	21.7
	13.0-18.9	6	22.2	3	15.8	9	19.6
	≥19.0	-	-	-	-	-	-
TOPLAM		27	100.0	19	100.0	46	100.0
Cumhuriyet	<1.0	1	6.7	1	4.3	2	5.2
	1.0-6.9	9	60.0	11	47.8	20	<b>52.6</b>
	7.0-12.9	4	26.6	9	39.1	13	34.2
	13.0-18.9	1	6.7	2	8.8	3	8.0
	≥19.0	-	-	-	-	-	-
TOPLAM		15	100.0	23	100.0	38	100.0
Osmangazi	<1.0	-	-	-	-	-	-
	1.0-6.9	6	54.5	4	23.5	10	35.7
	7.0-12.9	5	45.5	6	35.3	11	<b>39.3</b>
	13.0-18.9	-	-	6	35.3	6	21.4
	≥19.0	-	-	1	5.9	1	3.6
TOPLAM		11	100.0	17	100.0	28	100.0

**Tablo 4.3. (devam)** Bireylerin izlendikleri pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre yaş ve cinsiyet dağılımları (n=1383)

Merkez	Yaş (yıl)	Kız		Erkek		TOPLAM	
		n	%	n	%	n	%
Dışkapı	<1.0	1	16.7	2	15.4	3	15.8
	1.0-6.9	3	50.0	7	53.8	10	<b>52.6</b>
	7.0-12.9	2	33.3	3	23.1	5	26.3
	13.0-18.9	-	-	1	7.7	1	5.3
	≥19.0	-	-	-	-	-	-
TOPLAM		6	100.0	13	100.0	19	100.0
TOPLAM	<1.0	66	10.4	80	10.7	146	10.6
	1.0-6.9	308	48.7	352	46.9	660	<b>47.7</b>
	7.0-12.9	160	25.3	180	24.0	340	24.6
	13.0-18.9	65	10.2	88	11.7	153	11.1
	≥19.0	34	5.4	50	6.7	84	6.0
TOPLAM		633	100.0	750	100.0	1383	100.0

Bireylerin izlendikleri pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre yenidoğan tarama programı tüm ülke genelinde yapılmadan önce (<2006 yılı) ve sonraki (>2006 yılı) tanı yaşlarının ortanca, alt-üst değerleri Tablo 4.4'de özetlenmiştir. Bireylerin tanı yaşlarının 2006 yılında yenidoğan tarama programı tüm ülke genelinde başlatılmadan önce 1.00-9169.00 gün arasında değiştiği, ortanca değer ise 60.00 gün olduğu, 2006 yılından sonra ise 1.00-2040.00 gün arasında değiştiği, ortanca değer ise 2006 yılından önceki değerden daha düşük, 30.00 gün olduğu belirlenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.4.** Bireylerin izlendikleri pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre yenidoğan tarama programı tüm ülke genelinde yapılmadan önce (<2006 yılı) ve sonraki (>2006 yılı) tanı yaşlarının ortanca, alt-üst değerleri (n=1383)

Merkez	n	Tanı yaşı (gün)				
		< 2006 yılı		>2006 Yılı		
		Ortanca	Alt-üst değerler	n	Ortanca	Alt-üst değerler
Hacettepe	436	59.50	1.00-7420.00	317	26.00	1.00-975.00
Dokuz Eylül	221	73.00	1.00-55650.00	51	30.00	9.00-180.00
Çukurova	37	240.00	1.00-2370.00	142	36.50	1.00-425.00
Ege	21	60.00	7.00-9169.00	27	30.00	3.00-197.00
Erciyes	23	30.00	5.00-575.00	23	21.00	3.00-120.00
Cumhuriyet	24	48.00	4.00-305.00	14	30.00	3.00-2040.00
Osmangazi	19	305.00	22.00-3530.00	9	29.00	1.00-635.00
Dışkapı	7	30.00	25.00-3250.00	12	47.50	11.00-362.00
<b>TOPLAM</b>	<b>788</b>	<b>60.00</b>	<b>1.00-9169.00</b>	<b>595</b>	<b>30.00</b>	<b>1.00-2040.00</b>

\*p<0.05

Klasik FKÜ'li bireylerin izlendikleri pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine, yaş ve cinsiyetlerine göre kan FA medyan düzeylerinin (mg/dL) ortanca değerleri Tablo 4.5'de özetlenmiştir. Merkezler arasında en düşük kan FA medyan düzeyine sahip yaş grubu ve cinsiyetlerin değişkenlik gösterdiği, toplam da tüm klasik FKÜ'li bireylerde ise <1 yaş grubunun en düşük (5.33 mg/dL) kan FA medyan düzeyine sahip olduğu saptanmıştır.

Çalışmada yer alan klasik FKÜ'li bireylerin kan FA medyan değerleri (mg/dL) ile tanı yaşları (gün) ve yaşları (yıl) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki gösterilmiştir (p<0.05) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.5.** Klasik FKÜ'li bireylerin izlendikleri pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine, yaş ve cinsiyetlerine göre kan FA medyan düzeylerinin (mg/dL) ortanca değerleri (n=1245)

Merkez	Yaş (yıl)	Kan FA medyan değeri (mg/dL)					
		Kız		Erkek		TOPLAM	
		n	Ortanca	n	Ortanca	n	Ortanca
Hacettepe	<1.0	29	5.78	26	5.88	55	<b>5.78</b>
	1.0-6.9	176	6.03	181	6.98	357	6.44
	7.0-12.9	92	5.85	94	6.73	186	6.45
	13.0-18.9	33	7.08	46	6.12	79	6.18
	≥19.0	17	10.29	26	9.15	43	10.16
TOPLAM		347	6.07	373	6.74	720	6.39
Dokuz Eylül	<1.0	-	-	-	-	-	-
	1.0-6.9	46	4.79	58	5.54	104	<b>5.17</b>
	7.0-12.9	44	6.85	44	7.24	88	7.24
	13.0-18.9	19	14.93	18	17.26	37	15.40
	≥19.0	14	12.62	17	17.80	31	15.70
TOPLAM		123	7.55	137	7.40	260	7.47
Çukurova	<1.0	25	4.35	8	2.70	33	3.24
	1.0-6.9	24	2.59	22	4.77	46	3.38
	7.0-12.9	5	3.30	7	2.48	12	3.06
	13.0-18.9	3	2.54	7	3.68	10	<b>2.70</b>
	≥19.0	1	0.96	4	4.07	5	4.02
TOPLAM		58	3.12	48	3.51	106	3.23
Ege	<1.0		-		-	-	-
	1.0-6.9	16	5.94	18	5.08	34	5.54
	7.0-12.9	2	5.50	4	3.50	6	<b>3.76</b>
	13.0-18.9	2	6.56	-	-	2	6.56
	≥19.0	1	5.64	2	5.47	3	5.56
TOPLAM		21	5.64	24	5.47	45	5.56
Erciyes	<1.0	2	4.14	1	7.27	3	7.27
	1.0-6.9	12	6.92	8	7.26	20	<b>7.21</b>
	7.0-12.9	6	11.97	3	7.68	9	9.00
	13.0-18.9	6	10.06	3	14.73	9	11.13
	≥19.0	-	-	-	-	-	-
TOPLAM		26	8.13	15	7.69	41	7.80
Cumhuriyet	<1.0	1	14.95	1	5.50	2	13.55
	1.0-6.9	9	11.20	9	7.91	18	<b>8.35</b>
	7.0-12.9	1	16.25	9	8.30	10	8.65
	13.0-18.9	1	15.90	2	8.95	3	13.40
	≥19.0	-	-	-	-	-	-
TOPLAM		12	12.35	21	8.30	33	9.00

**Tablo 4.5. (devam)** Klasik FKÜ'li bireylerin izlendikleri pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine, yaş ve cinsiyetlerine göre kan FA medyan düzeylerinin (mg/dL) ortanca değerleri (n=1245)

Merkez	Yaş (yıl)	Kan FA medyan değeri (mg/dL)					
		Kız		Erkek		TOPLAM	
		n	Ortanca	n	Ortanca	n	Ortanca
Osmangazi	<1.0	-	-	-	-	-	-
	1.0-6.9	4	3.00	3	5.50	7	4.33
	7.0-12.9	5	4.60	5	2.58	10	2.75
	13.0-18.9	-	-	6	5.3	6	5.3
	≥19.0	1	2.15	-	-	1	<b>2.15</b>
TOPLAM		10	4.33	14	2.93	24	3.63
Dışkapı	<1.0	1	5.50	2	5.17	3	5.50
	1.0-6.9	2	4.65	6	4.84	8	<b>4.84</b>
	7.0-12.9	2	9.00	2	7.95	4	8.60
	13.0-18.9	-	-	1	7.05	1	7.05
	≥19.0	-	-	-	-	-	-
TOPLAM		5	6.00	11	5.00	16	5.75
TOPLAM	<1.0	58	5.35	38	5.14	96	<b>5.33</b>
	1.0-6.9	289	5.89	305	6.16	594	6.00
	7.0-12.9	157	6.03	168	6.45	325	6.27
	13.0-18.9	64	9.13	83	6.38	147	7.55
	≥19.0	33	10.29	50	9.80	83	10.20
TOPLAM		601	6.00	644	6.33	1245	6.15

**Tablo 4.6.** Klasik FKÜ'li bireylerde kan FA medyan düzeyi (mg/dL) ile tanı yaşı (gün), yaş (yıl) arasındaki ilişki (n=1245)

Değişken	Med FA (mg/dL)	
	n	r
Tanı yaşı (gün)	1245	0.074*
Yaş (yıl)	1245	0.163*

\*r=spearman korelasyon katsayısı

Klasik FKÜ'li bireylerin izlendikleri Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine, yaş gruplarına ve cinsiyete göre kan FA medyan (mg/dL) düzeylerinin ortanca, alt-üst ve p değerleri Tablo 4.7'de özetlenmiştir. <1.0 (yıl) yaş grubunda Hacettepe Üniversitesi'nde izlenen kız ve erkek bireylerin kan FA medyan ortanca değerlerinin (sırası ile 5.78 ve 5.88 mg/dL), diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen kız ve erkek bireylerden (sırası ile 4.39 ve 3.01 mg/dL), 1.0-6.9 yaş grubunda ise sadece erkek bireylerin kan FA medyan ortanca değerlerinin (6.98 mg/dL), diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen erkek bireylerden (5.58 mg/dL), istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu, 7.0-12.9 ve 13.0-18.9 yaş grubunda da sadece Hacettepe Üniversitesi'nde izlenen kız bireylerin kan FA medyan ortanca değerlerinin (sırası ile 5.85 mg/dL ve 7.08 mg/dL), diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen kız bireylerden (sırası ile 7.40 mg/dL ve 11.40 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.7.** Klasik FKÜ'li bireylerin izlendikleri Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine, yaş gruplarına ve cinsiyete göre kan FA medyan (mg/dL) düzeylerinin ortanca, alt-üst ve p değerleri (n=1245)

K A N FA M E D Y A N (mg/dL)	Yaş (yıl)	Merkez	Cinsiyet	n	Ortanca	Alt-üst değer	p
		<1.0	Hacettepe	K	29	<b>5.78<sup>a</sup></b>	2.35-22.14
E				26	<b>5.88<sup>b</sup></b>	2.74-17.41	
Diğer		K	29	<b>4.39<sup>a</sup></b>	0.60-17.02	*0.000	
		E	12	<b>3.01<sup>b</sup></b>	2.32-14.95		
TOPLAM		K	12	5.35	0.60-22.14		
		E	58	5.14	2.32-17.41		

\*Aynı harfler gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğunu ( $p<0.05$ ) göstermektedir

**Tablo 4.7.**(devam) Klasik FKÜ'li bireylerin izlendikleri Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine, yaşa ve cinsiyete göre kan FA medyan (mg/dL) düzeylerinin ortanca, alt-üst ve p değerleri (n=1245)

	Yaş (yıl)	Merkez	Cinsiyet	n	Ortanca	Alt-üst değer	p
	<b>K A N  FA  M E D Y A N  D E Ğ E R İ  (mg/ dL)</b>	1.0-6.9	Hacettepe	K	176	6.03	0.70-26.20
E				181	<b>6.98<sup>a</sup></b>	1.69-28.78	
Diğer			K	113	4.85	0.45-32.00	
			E	124	<b>5.58<sup>a</sup></b>	0.36-38.00	
TOPLAM			K	289	5.89	0.45-32.00	
			E	305	6.16	0.36-38.00	
7.0-12.9		Hacettepe	K	92	<b>5.85<sup>a</sup></b>	0.76-22.13	*0.007
			E	94	6.73	0.39-23.19	
		Diğer	K	65	<b>7.40<sup>a</sup></b>	0.44-36.50	
			E	74	5.95	0.36-27.50	
		TOPLAM	K	157	6.03	0.44-36.50	
			E	168	6.45	0.36-27.50	
13.0-18.9	Hacettepe	K	33	<b>7.08<sup>a</sup></b>	1.63-18.94	*0.007	
		E	46	6.12	1.00-23.74		
	Diğer	K	31	<b>11.40<sup>a</sup></b>	1.07-33.65		
		E	37	9.60	1.77-22.10		
	TOPLAM	K	64	9.13	1.07-33.65		
		E	83	6.38	1.00-23.74		
≥19	Hacettepe	K	17	10.29	1.79-19.31		
		E	26	9.15	0.96-24.59		
	Diğer	K	16	11.35	0.96-21.55		
		E	24	11.25	1.71-26.70		
	TOPLAM	K	33	10.29	0.96-21.55		
		E	50	9.80	0.96-26.70		

\*Aynı harfler gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğunu ( $p<0.05$ ) göstermektedir

FKÜ'li bireylerin izlendikleri Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine ve yaş gruplarına göre son 3 yıldaki izlem sıklıklarının ortanca, alt-üst değerleri Tablo 4.8'de özetlenmiş, <1 yaş (yıl) grubu bireylerde çalışma yapıldığı süreye kadar ki izlem sıklıkları değerlendirilmiştir. 1.0-6.9 (yıl) yaş grubunun en yüksek izlem sıklığına (7.00) sahip olduğu saptanmıştır.

**Tablo 4.8.** Klasik FKÜ'li bireylerin izlendikleri Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine ve yaş gruplarına göre son 3 yıldaki izlem sıklıklarının ortanca, alt-üst değerleri (n=1245)

Yaş (yıl)	Merkez	n	Ortanca	Alt-üst değer
<1.0	Hacettepe	60	2.00	1.00-15.00
	Diğer	86	1.00	1.00-14.00
	TOPLAM	146	2.00	1.00-15.00
1.0-6.9	Hacettepe	382	7.50	1.00-23.00
	Diğer	278	6.00	1.00-37.00
	TOPLAM	660	<b>7.00</b>	1.00-37.00
7.0-12.9	Hacettepe	188	6.00	1.00-11.00
	Diğer	152	4.00	1.00-23.00
	TOPLAM	340	6.00	1.00-23.00
13.0-18.9	Hacettepe	80	5.00	1.00-24.00
	Diğer	73	4.00	1.00-25.00
	TOPLAM	153	5.00	1.00-25.00
≥19	Hacettepe	43	4.00	1.00-7.00
	Diğer	41	3.00	1.00-10.00
	TOPLAM	84	4.00	1.00-10.00

Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Ünitesi yaş gruplarına uygun kan FA düzeyleri önerilerine göre, diğer merkezlerde önerilere uygun medyan kan FA (mg/dL) düzeylerine sahip FKÜ'li bireylerin dağılımları Tablo 4.9'da özetlenmiştir.



**Tablo 4.9.** Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Ünitesi yaş gruplarına uygun kan FA düzeyleri önerilerine göre, diğer merkezlerde önerilere uygun medyan kan FA (mg/dL) düzeylerine sahip FKÜ'li bireylerin dağılımları (n=1245)

Merkez	Önerilere uyg.bireyler				
	Yaş (yıl)	n	Kan FA (mg/dL)	n	%
Hacettepe (n=720)	<6.0	349	2.0-6.0	288	82.5
	6.0-12.0	223	2.0-10.0	185	<b>82.6</b>
	>12.0	148	10.0-15.0	117	79.0
<b>TOPLAM</b>		720		590	81.9
Dokuz Eylül (n=260)	<6.0	76	2.0-6.0	59	<b>77.6</b>
	6.0-12.0	101	2.0-10.0	66	65.3
	>12.0	83	10.0-15.0	36	43.4
<b>TOPLAM</b>		260		161	61.9
Çukurova (n=106)	<6.0	76	2.0-6.0	69	<b>90.8</b>
	6.0-12.0	13	2.0-10.0	11	84.6
	>12.0	17	10.0-15.0	12	70.5
<b>TOPLAM</b>		106		92	86.8
Ege (n=45)	<6.0	33	2.0-6.0	27	<b>81.8</b>
	6.0-12.0	5	2.0-10.0	4	80.0
	>12.0	7	10.0-15.0	5	71.4
<b>TOPLAM</b>		45		36	80.0
Erciyes (n=41)	<6.0	21	2.0-6.0	17	<b>81.0</b>
	6.0-12.0	11	2.0-10.0	8	72.7
	>12.0	9	10.0-15.0	7	77.8
<b>TOPLAM</b>		41		32	78.0
Cumhuriyet (n=33)	<6.0	17	2.0-6.0	14	<b>82.4</b>
	6.0-12.0	13	2.0-10.0	10	76.9
	>12.0	3	10.0-15.0	2	66.7
<b>TOPLAM</b>		33		26	78.8

**Tablo 4.9.** (devam) Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Ünitesi yaş gruplarına uygun kan FA düzeyleri önerilerine göre, diğer merkezlerde önerilere uygun medyan kan FA (mg/dL) düzeylerine sahip FKÜ'li bireylerin dağılımları (n=1245)

Merkez	Yaş (yıl)	n	Önerilere uyg.bireyler		
			Kan FA (mg/dL)	n	%
Osmangazi (n=24)	<6.0	6	2.0-6.0	4	66.7
	6.0-12.0	10	2.0-10.0	8	<b>80.0</b>
	>12.0	8	10.0-15.0	7	87.5
<b>TOPLAM</b>		24		19	<b>79.1</b>
Dışkapı (n=16)	<6.0	10	2.0-6.0	10	<b>100.0</b>
	6.0-12.0	5	2.0-10.0	5	<b>100.0</b>
	>12.0	1	10.0-15.0	1	<b>100.0</b>
<b>TOPLAM</b>		16		16	<b>100.0</b>
TOPLAM (n=1245)	<6.0	588	2.0-6.0	522	<b>88.8</b>
	6.0-12.0	381	2.0-10.0	261	68.5
	>12.0	276	10.0-15.0	189	68.4
<b>TOPLAM</b>		1245		972	<b>78.1</b>

#### 4.2. FKÜ'li Bireylerin Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Özellikler

Bu bölümde FKÜ/HFA tanısı alarak çalışma kapsamında yer alan sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme kliniği tarafından izlenen ve yaşları 0.2-35.3 yıl arasında değişen % 45.7'si kız, % 54.3'ü erkek 1245 FKÜ'li, 138 HFA'li toplam 1383 FKÜ/HFA'li bireyin antropometrik ölçümleri incelenmiştir. HFA'li birey toplam bireylerin % 9.9'unu oluşturduğu, yaş ve merkezlere göre sınıflandırıldığında da grupları etkilemediği belirlenmiş, antropometrik özellikler de tüm veriler birlikte değerlendirilmiştir.

Beş yaş altı bireylerde yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu, boya göre vücut ağırlığı ve yaşa göre BKİ z skora göre sınıflamalarının Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre dağılımı Tablo 4.10'da özetlenmiştir.

Beş yaş altı bireyler yaşa göre vücut ağırlığı z-skor değerlerine göre sınıflandırıldığında % 73.3'ünün normal olduğu, % 19.4'ünde büyüme sorunu belirlenmiş, yaşa göre boy veya yaşa göre BKİ değerlendirilmesinin daha doğru olacağı gösterilmiş, % 4.6'sının düşük kilolu, % 2.7'sinin çok düşük kilolu olduğu saptanmıştır. Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezleri arasında yaşa göre vücut ağırlığı z-skor değerlendirmesine göre yapılan sınıflandırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.10).

Beş yaş altı bireyler yaşa göre boy uzunluğu z-skor değerlerine göre sınıflandırıldığında % 82.6'sının normal, % 8.8'inin kısa, % 6.5'inin çok kısa, % 2.1'inin ise çok uzun olduğu belirlenmiş, Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezleri arasında yaşa göre boy z-skor değerlendirmesine göre yapılan sınıflandırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.10).

Beş yaş altı bireyler boya göre vücut ağırlığı z-skor değerlerine göre sınıflandırıldığında % 70.9'unun normal, % 19.1'inin kilo riski, % 6.2'sinin kilolu, % 2.1'inin şişman, % 1.1'inin zayıf, % 0.6'sının ise çok zayıf olduğu saptanmıştır. Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezleri arasında boya göre vücut ağırlığı z-skor değerlendirmesine göre yapılan sınıflandırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.10).

Beş yaş altı bireyler yaşa göre BKİ z-skor değerlerine göre sınıflandırıldığında % 67.9'unun normal, % 19.6'sının kilo riski, % 6.6'sının kilolu, % 1.3'ünün zayıf, % 1.3'ünün çok zayıf, % 3.3'ünün ise şişman olduğu saptanmıştır. Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezleri arasında yaşa göre BKİ z-skor değerlendirmesine göre yapılan sınıflandırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Beş yaş altı bireylerde yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu, boya göre vücut ağırlığı ve yaşa göre BKİ z skorlarına göre sınıflamalarının Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre dağılımı (n=609)

<b>Yaş göre vücut ağırlığı z-skora göre sınıflama (n=609)</b>															
<b>Merkez</b>	<b>Çok düşük kilolu</b>		<b>Düşük kilolu</b>		<b>Normal</b>		<b>Büyüme sorunu</b>		<b>TOPLAM</b>			<b>p</b>			
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>					
Hacettepe	10	3.1	16	4.9	244	75.3	54	16.7	324	100.0	0.005				
Diğer	6	2.1	12	4.2	203	71.2	64	22.5	285	100.0					
<b>Yaş göre boy uzunluğu z-skora göre sınıflama (n=609)</b>															
<b>Merkez</b>	<b>Çok uzun</b>		<b>Normal</b>		<b>Kısa</b>		<b>Çok kısa</b>		<b>TOPLAM</b>			<b>p</b>			
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>					
Hacettepe	6	1.8	262	80.8	30	9.2	26	8.2	324	100.0	0.005				
Diğer	7	2.5	241	84.5	24	8.4	13	4.6	285	100.0					
<b>Boya göre vücut ağırlığı z-skora göre sınıflama (n=609)</b>															
<b>Merkez</b>	<b>Şişman</b>		<b>Kilolu</b>		<b>Kilo riski</b>		<b>Normal</b>		<b>Zayıf</b>		<b>Çok zayıf</b>		<b>TOPLAM</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>			
Hacettepe	5	1.5	17	5.2	55	16.9	243	75.0	3	0.9	1	0.5	324	100.0	0.384
Diğer	8	2.8	21	7.3	61	21.4	189	66.3	4	1.4	2	0.8	285	100.0	
<b>Yaş göre BKİ z-skora göre sınıflama (n=609)</b>															
<b>Merkez</b>	<b>Şişman</b>		<b>Kilolu</b>		<b>Kilo riski</b>		<b>Normal</b>		<b>Zayıf</b>		<b>Çok zayıf</b>		<b>TOPLAM</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>			
Hacettepe	11	3.4	19	5.8	57	17.6	230	71.0	5	1.5	2	0.7	324	100.0	0.629
Diğer	10	3.5	22	7.8	63	22.1	184	64.4	3	1.1	3	1.1	285	100.0	

Beş-on yaş bireylerde yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu ve yaşa göre BKI z skorlarına göre sınıflamalarının Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre dağılımı Tablo 4.11’de özetlenmiştir.

Beş-on yaş bireyler yaşa göre vücut ağırlığı z-skor değerlerine göre sınıflandırıldığında % 54.8’inin normal, % 15.4’ünün kilolu, % 16.0’sının zayıf, % 5.9’unun çok zayıf, % 7.9’unun ise şişman olduğu saptanmıştır. Ayrıca Hacettepe’de izlenen düşük zayıf bireylerin (% 13.9), diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen zayıf bireylerden (% 18.7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az olduğu gösterilmiştir ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.11).

Beş-on yaş bireyler yaşa göre boy uzunluğu z-skor değerlerine göre sınıflandırıldığında % 46.2’sinin normal, % 23.8’inin kısa, % 18.1’inin çok kısa, % 8.4’ünün uzun, % 3.5’inin ise çok uzun olduğu saptanmıştır. Ayrıca Hacettepe’de izlenen uzun (% 10.4) ve kısa bireylerin (% 27.5), diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen uzun (% 5.2) ve kısa bireylerden (18.7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu gösterilmiştir ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.11).

Beş-on yaş bireyler yaşa göre BKI z-skor değerlerine göre sınıflandırıldığında % 54.8’inin normal, % 24.5’inin kilolu, % 11.3’ünün şişman, % 7.2’sinin zayıf, % 2.2’sinin ise çok zayıf olduğu saptanmıştır. Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezleri arasında yaşa göre BKI z-skor değerlendirmesine göre yapılan sınıflandırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Beş-on yaş bireylerde yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu ve yaşa göre BKİ z skorlarına göre sınıflamalarının Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre dağılımı (n=400)

Merkez	Yaşa göre vücut ağırlığı z-skora göre sınıflama (n=400)												
	Çok zayıf		Zayıf		Normal		Kilolu		Şişman		TOPLAM		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Hacettepe	14	6.1	32	<b>13.9</b>	126	55.0	37	16.1	20	8.9	229	100.0	
Diğer	19	11.1	32	<b>18.7</b>	89	52.0	20	11.7	11	6.5	171	100.0	
Merkez	Yaşa göre boy uzunluğu z-skora göre sınıflama (n=400)												
	Çok uzun		Uzun		Normal		Kısa		Çok kısa		TOPLAM		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Hacettepe	7	3.0	24	<b>10.4</b>	99	43.2	63	<b>27.5</b>	36	15.9	229	100.0	
Diğer	7	4.1	9	<b>5.2</b>	85	49.7	32	<b>18.7</b>	36	33.4	171	100.0	
Merkez	Yaşa göre BKİ z-skora göre sınıflama (n=400)												
	Şişman		Kilolu		Normal		Zayıf		Çok zayıf		TOPLAM		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Hacettepe	28	12.2	65	28.3	126	55.0	7	3.1	3	1.4	229	100.0	
Diğer	17	9.9	33	19.3	93	54.3	22	12.8	6	3.7	171	100.0	

\*Gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğunu ( $p<0.05$ ) göstermektedir.

On-on dokuz yaş bireylerde yaşa göre boy uzunluğu ve yaşa göre BKİ z skora göre sınıflamalarının Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre dağılımı Tablo 4.12’de özetlenmiştir.

On-on dokuz yaş bireyler yaşa göre boy uzunluğu z-skor değerlerine göre sınıflandırıldığında % 43.8’inin normal, % 30.6’sının kısa, % 19.2’sinin çok kısa, % 4.1’inin uzun, % 2.3’ünün ise çok uzun olduğu saptanmıştır. Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezleri arasında yaşa göre boy uzunluğu z-skor değerlendirmesine göre yapılan sınıflandırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.12).

On-on dokuz yaş bireyler yaşa göre BKİ z-skor değerlerine göre sınıflandırıldığında % 55.9’unun normal, % 19.5’inin kilolu, % 12.1’inin zayıf, % 8.1’inin şişman, % 4.4’ünün çok zayıf olduğu saptanmıştır. Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezleri arasında yaşa göre BKİ z-skor değerlendirmesine göre yapılan sınıflandırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.12).

On dokuz yaş üzeri bireylerde BKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) değerlerinin Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre dağılımları Tablo 4.18’de özetlenmiştir. Bireylerin % 66.3’ünün normal, % 18.2’sinin kilolu, % 9.1’inin şişman, % 6.4’ünün ise zayıf olduğu belirlenmiştir. Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezleri arasında BKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) değerlendirmesine göre yapılan sınıflandırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.13).



**Tablo 4.12.** On-on dokuz yaş bireylerde yaşa göre boy uzunluğu ve yaşa göre BKI z skorlarına göre sınıflamalarının Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre dağılımı (n=297)

	Boy uzunluğu z-skora göre sınıflama (n=297)												
	Çok uzun		Uzun		Normal		Kısa		Çok kısa		TOPLAM		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Hacettepe	2		9		71		49		29		160	100.0	
Diğer	5		3		59		42		28		137	100.0	
	Yaşa göre BKI z-skora göre sınıflama (n=297)												
	Şişman		Kilolu		Normal		Zayıf		Çok zayıf		TOPLAM		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	
Hacettepe	10	6.2	30	18.7	101	63.1	16	10.0	3	2.0	160	100.0	
Diğer	14	10.2	28	20.4	65	47.4	20	14.6	10	7.4	137	100.0	

**Tablo 4.13.** On dokuz yaş üzeri bireylerde BKI ( $\text{kg/m}^2$ ) değerlerine göre yapılan sınıflamanın Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre dağılımı (n=77)

	BKI ( $\text{kg/m}^2$ ) sınıflamasına göre durum (n=77)										
	Şişman		Kilolu		Normal		Zayıf		TOPLAM		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Hacettepe	4	9.5	10	23.8	25	59.5	3	7.2	42	100.0	
Diğer	3	8.6	4	11.4	26	74.2	2	5.8	35	100.0	

Bireylerin yaşa göre vücut ağırlığı z skor sınıflandırmalarına göre ve Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen bireylerin yaşlarının (yıl) ortanca değerleri değerlendirildiğinde, Hacettepe’de izlenen normal olarak sınıflandırılan FKÜ’li bireylerin yaşlarının ortanca değeri (yıl) (7.15 yıl), diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen FKÜ’li bireylerden (7.80 yıl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Bireylerin yaşa göre vücut ağırlığı z skor (0-10 yaş) sınıflamaları ve Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre yaşlarının (yıl) ortanca ve p değerleri (n=1009)

Vücut ağırlığı z-skora göre sınıflama	Hacettepe (n=550)		Diğer (n=459)		TOPLAM (n=1009)		p
	Yaş (yıl)						
	n	Ortanca	n	Ortanca	n	Ortanca	
Büyüme sorunu	359	2.66	352	3.00	711	3.04	
Düşük kilolu	34	6.00	32	6.80	66	5.73	
Çok düşük kilolu	7	1.60	9	9.00	16	6.04	
Normal	104	<b>7.15</b>	56	<b>7.80</b>	166	7.51	*0.007
Kilolu, hafif şişman	32	7.12	10	7.00	42	7.32	
Şişman	14	6.80	-	-	14	7.12	

\*Gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğunu ( $p<0.05$ ) göstermektedir.

Bireylerin yaşa göre boy uzunluğu z skor sınıflandırmalarına göre ve Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen bireylerin yaşlarının (yıl) ortanca değerleri değerlendirildiğinde, Hacettepe’de izlenen çok uzun ve uzun olarak sınıflandırılan bireylerin yaşlarının ortanca değerleri (yıl) (sırası ile 7.25 ve 10.30 yıl), diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen FKÜ’li bireylerden (sırası ile 3.20 ve 7.66 yıl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Hacettepe’de izlenen normal olarak sınıflandırılan FKÜ’li bireylerin yaşlarının ortanca değerleri (yıl) (4.66 yıl), diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen FKÜ’li bireylerden (5.00 yıl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** Bireylerin yaşa göre boy uzunluğu z skor (0-19 yaş) sınıflandırmaları ve Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre yaşlarının (yıl) ortanca ve p değerleri (n=1306)

Boy uzunluğu z-skora göre sınıflama	Hacettepe (n=713)		Diğer (n=593)		TOPLAM (n=1306)		p
	n	Ortanca	n	Ortanca	n	Ortanca	
Çok uzun	9	7.25	17	3.20	26	4.98	*0.000
Uzun	16	10.30	19	7.66	35	7.90	*0.002
Normal	371	4.66	299	5.00	670	4.90	*0.020
Kısa	133	7.90	106	8.62	239	7.90	
Çok kısa	184	4.66	152	4.15	336	4.35	

\*Gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğunu ( $p<0.05$ ) göstermektedir.

Bireylerin yaşa göre BKI z skor/ (BKI sınıflaması) sınıflandırmalarına göre ve Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen bireylerin yaşlarının (yıl) ortanca değerleri değerlendirildiğinde, Hacettepe’de izlenen şişman, kilo riski ve çok zayıf olan bireylerin yaşlarının ortanca değerleri (yıl) (sırası ile 7.80, 2.66 ve 6.65 yıl), diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen FKÜ’li bireylerden (sırası ile 9.40, 3.30 ve 11.33 yıl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, zayıf bireylerin yaşlarının ortanca değerlerinin ise (sırası ile 11.00 ve 9.30 yıl), istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** Bireylerin yaşa göre BKI z skor (ve BKI sınıflamaları) sınıflamaları ve izlendikleri Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre yaşlarının ortanca ve p değerleri (n=1383)

BKI z-skora göre sınıflama	Hacettepe (n=753)		Diğer (n=630)		TOPLAM (n=1383)		p
	n	Ortanca	n	Ortanca	n	Ortanca	
Şişman	45	7.80	24	9.40	69	8.80	*0.010
Kilolu	117	8.00	77	8.00	194	8.00	
Kilo riski	69	2.66	73	3.30	142	3.15	*0.035
Normal	468	5.25	400	5.66	868	5.30	
Zayıf	41	11.00	42	9.30	83	10.40	
Çok zayıf	13	6.65	14	11.33	27	9.65	*0,000

\*Gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğunu ( $p<0.05$ ) göstermektedir.

Yaşa göre vücut ağırlığı z skor sınıflandırmasına göre büyüme sorunu olarak tanımlanan Hacettepe’de izlenen bireylerin kan FA medyan ortanca değerinin (mg/dL) (6.37 mg/dL), diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen bireylerin kan FA medyan ortanca değerinden (mg/dL) (4.54 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.17).

**Tablo 4.17.** Bireylerin (0-10 yaş) yaşa göre vücut ağırlığı z skor sınıflamaları ve Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre kan FA medyan düzeyi (mg/dL) ortanca ve p değerleri (n=1009)

Vücut ağırlığı z-skora göre sınıflama	Hacettepe (n=550)		Diğer (n=459)		TOPLAM (n=1009)		p
	n	Ortanca	n	Ortanca	n	Ortanca	
Büyüme sorunu	359	<b>6.37</b>	352	<b>4.54</b>	711	5.57	*0.000
Düşük kilolu	34	5.75	32	5.90	66	5.79	
Çok düşük kilolu	7	5.20	9	2.40	16	3.97	
Normal	104	6.61	56	6.00	166	6.40	
Kilolu,hafif şişman	32	6.85	10	4.00	42	6.76	
Şişman	14	6.12	-	-	14	6.12	

*\*Gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğunu ( $p<0.05$ ) göstermektedir.*

Yaşa göre boy uzunluğu z skor sınıflandırmasına göre çok uzun, uzun, normal ve çok kısa olarak tanımlanan Hacettepe’de izlenen bireylerin kan FA medyan ortanca değerlerinin (mg/dL) (sırası ile 11.41, 10.49, 6.61 ve 6.69 mg/dL), diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen bireylerin kan FA medyan ortanca değerinden (mg/dL) (sırası ile 4.92, 4.54, 5.50 ve 5.44 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18.** Bireylerin (0-19 yaş) yaşa göre boy uzunluğu z skor sınıflamaları ve Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerine göre kan FA düzeyi medyan değeri ortanca ve p değerleri (n=1306)

Boy uzunluğu z-skora göre sınıflama	Hacettepe (n=713)		Diğer (n=593)		TOPLAM (n=1306)		p
	n	Ortanca	n	Ortanca	n	Ortanca	
Çok uzun	9	11.41	17	4.92	26	5.50	0.002
Uzun	16	10.49	19	4.54	35	6.09	0.000
Normal	371	6.61	299	5.50	670	6.00	0.000
Kısa	133	6.00	106	6.27	239	6.00	
Çok kısa	184	6.69	152	5.44	336	6.00	0.044

\*Gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğunu ( $p<0.05$ ) göstermektedir.

Yaşa göre BKI z skor (ve BKI sınıflamaları) göre kilo riski, normal ve çok zayıf olarak tanımlanan Hacettepe'de izlenen bireylerin kan FA medyan ortanca değerlerinin (mg/dL) (sırası ile 6.12, 6.45 ve 13.45 mg/dL), diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen bireylerin kan FA medyan ortanca değerinden (mg/dL) (sırası ile 4.60, 5.50 ve 6.25 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, zayıf olarak tanımlanan bireylerin ise (sırası ile 5.20 ve 5.82 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.19).

**Tablo 4.19.** Bireylerin yaşa göre BKI z skor (ve BKI sınıflamaları) sınıflamaları ve Hacettepe ve Diğer Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Merkezleri'ne göre kan FA düzeyi medyan değeri (mg/dL) ortanca ve p değerleri (n=1383)

BKI z-skora göre sınıflama	Hacettepe (n=753)		Diğer (n=630)		TOPLAM (n=1383)		p
	n	Ortanca	n	Ortanca	n	Ortanca	
Şişman	45	7.03	24	5.90	69	6.76	
Kilolu	117	6.82	77	6.12	194	6.42	
Kilo riski	69	6.12	73	4.60	142	5.64	*0.018
Normal	468	6.45	400	5.50	868	6.00	*0.010
Zayıf	41	5.20	42	5.82	83	5.65	
Çok zayıf	13	13.45	14	6.25	27	7.50	*0.000

\*Gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğunu ( $p<0.05$ ) göstermektedir.

### 4.3. Ülkemizde FKÜ'li Bireyler İçin Tıbbi ve Tıbbi Beslenme Uygulamalarının Değerlendirilmesi

Bu bölümde çalışma kapsamındaki sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme kliniğinde çalışan sağlık personelinin (16 doktor, 15 diyetisyen) FKÜ'de tanı, tedavi, izlem ve uygulamalar alt başlıklarından oluşan ankete verdikleri yanıtlar değerlendirilmiştir. Merkezlerde geçici olarak çalıştığı belirtilen doktorlara anket formu uygulanmamıştır.

Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde çalışan sağlık personeli sayısı ve merkezlere göre sağlık personellerinin ortalama olarak ifade ettikleri izlenen FKÜ'li ve HFA'lı birey sayıları Tablo 4.20'de gösterilmiştir. Toplam 23 doktor, 15 diyetisyenin çalıştığı, bu merkezler tarafından 1988 FKÜ'li, 780 HFA'lı toplam 2768 bireyin izlendiği belirtilmiştir. Ancak Dokuz Eylül Üniversitesi'nde hasta yoğunluğu nedeni ile 4 gastroenteroloji asistanının, Erciyes Üniversitesi'nde ise 1 endokrin asistanının dönemsel olarak destek sağladığı, bunun yanısıra Osmangazi ve Dışkapı'da da dönemsel bir desteğin olduğu ifade edilmiştir.

**Tablo 4.20.** Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde araştırma yapıldığı tarihlerde çalışan sağlık personeli sayısı ve merkezlere göre sağlık personellerinin ortalama olarak ifade ettikleri izlenen FKÜ ve HFA'lı birey sayıları (n=8)

Merkez	Sağlık personeli sayısı		İzlenen FKÜ'li birey sayısı	İzlenen HFA'lı birey sayısı	TOPLAM
	Doktor	Diyetisyen			
Hacettepe (Nisan 2013)	4	6	1350	485	1835
Dokuz Eylül (Kasım 2010)	6 (2)	1	300	50	350
Çukurova (Temmuz 2011)	2	1	110	180	290
Ege (Kasım 2010)	3	1	45	3	48
Erciyes (Nisan 2011)	3 (2)	1	56	-	56
Cumhuriyet (Haziran 2011)	1	1	70	7	77
Osmangazi (Temmuz 2011)	2 (1)	3	25	5	30
Dışkapı (Ekim 2012)	2 (1)	1	42	50	92
<b>TOPLAM</b>	<b>23</b>	<b>15</b>	<b>1988</b>	<b>780</b>	<b>2768</b>

\*Parantez içindeki sayılar bölümde sürekli çalışan, kalıcı doktor sayısını göstermektedir.

Pediyatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde araştırma yapıldığı tarihlerde çalışan sağlık personeli başına düşen FKÜ/HFA'lı birey sayıları Tablo 4.21'de özetlenmiştir, doktor başına en fazla hasta düşen merkez Hacettepe (458), diyetisyen başına en fazla hasta düşen merkez ise Dokuz Eylül (350) olarak gösterilmiştir.

**Tablo 4.21.** Pediyatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde araştırma yapıldığı tarihlerde çalışan sağlık personeli başına düşen FKÜ/HFA'lı birey sayıları (n=8)

<b>Sağlık personeli başına düşen FKÜ/HFA'lı birey sayısı</b>		
<b>Merkez</b>	<b>Doktor</b>	<b>Diyetisyen</b>
Hacettepe	458	<b>305</b>
Dokuz Eylül	58.3	<b>350</b>
Çukurova	145	<b>290</b>
Ege	16	<b>48</b>
Erciyes	18	<b>56</b>
Cumhuriyet	77	<b>77</b>
Osmangazi	14	<b>28</b>
Dışkapı	46	<b>92</b>
<b>TOPLAM</b>	173	184

#### **4.3.1. FKÜ'de Yenidoğan Taraması ve Tanı Uygulamaları**

İki pediyatrik metabolizma ve beslenme merkezi (Ege ve Erciyes) dışında, tamamında yenidoğan tarama programı ile ilgili sıkıntılar yaşandığı ve programdaki aksaklıklar nedeni ile geç tanı sorunu ile karşılaşıldığı saptanmış, tarama programı ile ilgili en sık sorun olarak, FKÜ tanısı alan bireylere ulaşma ve geri-dönüşle ilgili sıkıntılar olduğu belirtilmiştir.

Çalışma kapsamında yer alan iki pediyatrik metabolizma ve beslenme merkezinde (Hacettepe ve Erciyes), FKÜ'li bireylerin ailelerinde tedaviyi reddetme durumunun yaşandığı, neden olarak da yaşamın ilk günlerinde FKÜ'li bireylerde görünür herhangi bir bulgunun olmaması ifade edilmiştir.

Sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinin üçünde (Hacettepe, Ege ve Erciyes), kan FA (mg/dL) düzeyi ölçümlerinin HPLC yöntemi ile, diğerlerin de ise tandem mass, gas kromatografisi, fluorometrik yöntem gibi farklı uygulamaların yapıldığı saptanmış, uygulanan yöntemlere göre de, kan örneğinin Guthrie karta veya sıvı kana alındığı belirtilmiştir.

Çalışmada yer alan pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinin tamamında klinik izlem için FKÜ'li birey/aileler merkezlere tedaviye geldiklerinde izlenen yol:

- Kan aldırma
- Metabolizma doktoru ile görüşme
- Kan sonuçlarını alma
- Hastalık ve tedavi konusunda eğitim
- Diyetisyen ile görüşme
- Düşük proteinli özel tıbbi ürünlerin temini
- Gerekğinde çocuk gelişimci ve psikolog ile görüşme olarak sıralanmıştır.

Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinde çalışan sağlık uzmanlarının kan FA (mg/dL) düzeylerine göre FKÜ/HFA tanımlamaları Tablo 4.22'de gösterilmiştir. Merkezlerin tamamında klasik FKÜ için kan FA (mg/dL) düzeyi tanımlaması aynı iken, orta derecede FKÜ, hafif derecede FKÜ ve HFA için tanımlamaların merkezler arasında farklılıklar gösterdiği saptanmıştır.



**Tablo 4.22.** Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Merkezleri'nde çalışan sağlık uzmanlarının kan FA (mg/dL) düzeylerine göre FKÜ/HFA tanımlamaları (n=8)

Sınıflama	MERKEZ							
	Hacettepe	Dokuz Eylül	Çukurova	Ege Kan	Erciyes FA	Cumhuriyet (mg/dL)	Osmangazi	Dışkapı
Klasik FKÜ	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20
Orta FKÜ	15-20	15-20	15-20	20	10-20	15-20	15-20	10-20
Hafif FKÜ	10-15	10-15	10-15	10-20	6-10	<15	10-15	<10
HFA	>10	2-10	>10	>6	>6	>10	>10	>10

### 4.3.2. FKÜ'li Bireylerde Tıbbi ve Tıbbi Beslenme Tedavisi Uygulamaları

Çalışmada yer alan bir merkez dışında (Dışkapı), yedi pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinde tıbbi beslenme tedavisinin yanısıra LNAA ve BH4 tedavilerinin de uygulandığı saptanmış, BH4 tedavisi uygulanan bireylerin yaş grupları arasında farklılıklar gösterilmiştir (okul öncesi, okul çağı, adolesan, yetişkin). Rutin olarak tek bir merkezde (Ege) BH4 yükleme testinin yapıldığı belirlenmiştir.

Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde tıbbi beslenme tedavisine başlangıç için kabul edilen kan FA (mg/dL) kesişim değeri ve FKÜ'li bireylerin tıbbi beslenme tedavileri planlandıktan sonra ilk kontrole çağırılma zamanları Tablo 4.23'de gösterilmiştir. Merkezlerin yarısında >400  $\mu\text{mol/L}$ 'nin tıbbi beslenme tedavisine başlangıç için kesişim değeri kabul edildiği, yarısında da FKÜ'li bireylerin 1 hafta sonra kontrole çağırıldıkları saptanmıştır.

**Tablo 4.23.** Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinin tıbbi beslenme tedavisine başlangıç için önerdikleri kan FA (mg/dL) kesişim değerlerine ve ilk kontrole çağırılma zamanlarına göre dağılımları

Merkez	Tıbbi beslenme tedavisine başlangıç için önerilen kesişim değeri ( $\mu\text{mol/L}$ )	Tıbbi beslenme tedavileri planlandıktan sonra ilk kontrole çağırılma zamanları
Hacettepe	>400	1 hafta
Dokuz Eylül	>480-520	1 hafta
Çukurova	>400	15 gün
Ege	>600	15 gün
Erciyes	>600	3 gün
Cumhuriyet	>400	1 hafta
Osmangazi	>400	1 hafta
Dışkapı	>600	15 gün

Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinin tamamında tanı konur konmaz tıbbi ve tıbbi beslenme tedavisi konusunda doktor ve diyetisyen işbirliği çerçevesinde eğitim verildiği, sadece tek bir merkezde (Dokuz Eylül) yazılı olarak eğitim kitapçığı ile de sözel anlatımın desteklendiği belirlenmiştir.

Pediatric metabolizma ve beslenme merkezinde çalışan sağlık uzmanlarının yaş gruplarına göre tıbbi beslenme tedavisinde hedef olarak kabul ettikleri kan FA (mg/dL) düzeylerine göre dağılımları Tablo 4.24'de gösterilmiştir. Merkezlere göre hedef olarak kabul edilen kan FA düzeyleri arasında tüm yaş grupları için farklılıklar olduğu saptanmıştır. Merkezlerden biri (Ege), maternal FK'li birey izleme deneyimine sahip olmadığını belirterek, bu grupta herhangi bir öneri ifade etmemiştir.

Çalışmada yer alan sağlık uzmanlarının tamamı FK'de etkin tıbbi beslenme tedavisinde göz önünde bulundurulması, atlanmaması gereken ilk konuyu bireyi tedavi planı içine çekecek etkin eğitim ve kan FA düzeylerinin ölçüm sıklığı, klinik izlem olarak belirtmişlerdir.

**Tablo 4.24.** Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde çalışan sağlık uzmanlarının yaş gruplarına göre tıbbi beslenme tedavisinde hedef olarak kabul ettikleri kan FA (mg/dL) düzeylerine göre dağılımları

Sınıflama	MERKEZ							
	Hacettepe	Dokuz Eylül	Çukurova Kan	Ege FA	Erciyes (mg/dL)	Cumhuriyet	Osmangazi	Dışkapı
Yenidoğan	2.0-6.0	2.0-6.0	2.0-6.0	6.0	6.0	2.5-5.0	2.0-6.0	2.0-6.0
Okul öncesi	2.0-6.0	2.0-6.0	2.0-6.0	6.6	8.0	<5.0	2.0-6.0	2.0-6.0
Okul çağı	2.0-10.0	2.0-6.0	2.0-10.0	8.0	10.0	<10.0	2.0-10.0	2.0-6.0
Adolesan MFKÜ	10.0-15.0	2.0-6.0	10.0-15.0	10.0	10.0	10.0-15.0	10.0-15.0	2.0-6.0
(g.öncesi) MFKÜ	3.0-5.0	2.0-6.0	2.0-4.0	-	10.0	2.5-5.0	2.0-4.0	2.0-6.0
(g.sonrası)	3.0-5.0	2.0-6.0	2.0-6.0	-	6.0	2.5-5.0	2.0-6.0	2.0-6.0

Pediatric metabolizma ve beslenme merkezlerinden sadece birinde (Dokuz Eylül), tıbbi beslenme tedavisinin temel bileşeni FA'siz aminoasit karışımının temini konusunda ailelerin sorun yaşadıkları belirtilmiş, sorun olarak da ailelerin sosyal güvencelerinin olmaması nedeni ile alamamaları gösterilmiştir.

Çalışmada yer alan sekiz pediatric metabolizma ve beslenme merkezlerinin tamamında, FKÜ'li bireylerin ailelerine tanı konulduktan sonra tıbbi beslenme tedavi planları ilk defa anlatılırken, FA'siz aminoasit karışımının nasıl hazırlanacağını uygulamalı olarak anlatıldığı ifade edilmiştir.

Pediatric metabolizma ve beslenme merkezlerinden üçünde (Hacettepe, Dokuz Eylül, Cumhuriyet) tatlarının kötü olması, okul çağı döneminde bireyler, okul, arkadaş, çevre baskısı, mama algısı nedenleri ile FA'siz aminoasit karışımlarının tüketiminde sorun yaşandığı belirtilmiştir.

Pediatric metabolizma ve beslenme merkezinde çalışan sağlık uzmanlarının yaş gruplarına göre önerdikleri protein miktarları Tablo 4.25'de gösterilmiş, FKÜ'li bireyler için yaş gruplarına göre önerilen protein miktarlarının merkezler arasında farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Özellikle 1-3, 4-10 ve >10 yaş gruplarında Hacettepe'de önerilen protein miktarlarının en düşük olduğu belirlenmiştir.

Çalışmada yer alan pediatric metabolizma ve beslenme merkezlerinde önerilen protein miktarının FKÜ'li bireyin kan FA düzeyi ve FA toleransına bağlı olarak, % 60-80'inin FA'siz aminoasit karışımından gelmesinin önerildiği belirtilmiştir.

Pediatric metabolizma ve beslenme merkezlerinde çalışan sağlık uzmanlarının tamamı, FA'siz aminoasit karışımlarını >1 yaş bireylerde en az günde 3 öğün tüketilmesini ve mama, su, nişasta, şeker karışımı olarak hazırlanmasını önerdiklerini belirtmişler, iki merkez FA'siz aminoasit karışımlarını meyve sularının içine de karıştırdıklarını ifade etmişlerdir.

Ayrıca pediatric metabolizma ve beslenme merkezlerinde çalışan sağlık uzmanlarının tamamı, toz FA'siz aminoasit karışımları dışında, özellikle adolesan yaş grubu bireylerde (12-18 yaş) tablet olanlarını da önerdiklerini belirtmişlerdir.

**Tablo 4.25.** Pediatrik mtabolizma ve beslenme merkezlerinde çalışan sağlık uzmanlarının yaş gruplarına göre önerdikleri protein miktarları (g/kg/gün)

Yaş grubu	MERKEZ							
	Hacettepe	Dokuz Eylül	Çukurova	Ege Protein	Erciyes (g/kg/gün)	Cumhuriyet	Osmangazi	Dışkapı
0-3 ay	2.0	2.5-3.5	2.0	3.0-3.5	3.5	3.0	2.0	2.0
3-6 ay	2.0	2.5-3.0	2.0	3.0-3.5	3.0	2.5	2.0	2.0
6 ay-1 yaş	2.0	2.5	2.0	2.5-3.0	3.0	2.4	2.0	2.0
1-3 yaş	<b>1.5</b>	2.0	2.0	≥30 g/gün	3.0	1.9	2.0	2.0
4-10 yaş	<b>1.2</b>	1.5-2.0	1.5	≥35 g/gün	2.5	1.6	1.5	1.5
>10 yaş	<b>1.0</b>	1.5	2.0	≥40 g/gün	2.0	1.5	2.0	2.0

Çalışmada yer alan sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinden biri (Dışkapı) dışında, tamamında FKÜ'li bireylerin düşük proteinli özel tıbbi ürünlerle ilgili,

- düşük proteinli özel tıbbi ürünlere ulaşamama,
- sosyal güvence nedeni ile ürünleri alamama,
- tatlarının kötü olması nedeni ile tüketememe,
- annelerin nasıl pişirileceğini bilmeme sorunlarının yaşandığı saptanmıştır.

Çalışmada yer alan sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinden altısında (Hacettepe, Dokuz Eylül, Erciyes, Çukurova, Cumhuriyet, Osmangazi) FKÜ'de tıbbi beslenme tedavisinin bileşeni olan besin değişimlerine uyum konusunda birey ve ailelerin sorun yaşadıkları, sıklıkla hangi besin grubu olduğu sorgulandığında ise ekmek, sebze ve meyve grubu olmak üzere tüm besin değişimlerine uyumda sorun yaşandığı belirtilmiştir.

Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde çalışan sağlık uzmanlarının tamamı FKÜ'li bireylerin tıbbi beslenme tedavilerine, besin değişimlerine uyumlarını artırmak, besin miktarlarını daha net belirlemek için mutfak tartısı kullandıklarını belirtmişler, beş merkezde (Hacettepe, Ege, Dokuz Eylül, Çukurova, Dışkapı) ise besin değişimlerini anlatırken ortalama ölçüler kullanıldığında birey/ailenin uyumunun daha etkin olduğu ifade edilmiştir.

Sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinden ikisi dışında (Dışkapı ve Erciyes), tamamında FKÜ'li bireylerin önerilen beslenme programı ile doymadıkları saptanmış, doymama nedeni olarak,

- düşük proteinli özel tıbbi ürünlerin alınmaması,
- ailenin tükettiklerinden istenmesi belirtilmiştir.

Çalışmada yer alan sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinde çalışan sağlık uzmanlarının FKÜ'li bireyin FA toleransına göre yüksek protein içerikli besinleri önerme durumlarına göre dağılımları Tablo 4.26'da gösterilmiştir. Tıbbi beslenme tedavisi uygulamalarında, protein içeriği yüksek besinlerin öneri durumunun da merkezler arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır.

**Tablo 4.26.** Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinde çalışan sağlık uzmanlarının FKÜ'li bireyin FA toleransına göre yüksek protein içerikli besinleri önerme durumlarına göre dağılımları

Besin	FKÜ'li bireyin FA toleransına göre yüksek protein içerikli besinleri önerilme sıklığı			
	Hiç	Genellikle	HFA'li bireylerde	Bazı bireylerde
Et/et ürünleri	A, B, C, D, F, H, G		E	
Balık	A, B, C, D, E, F, G, H		E	
Peynir	A, B, C, D, F, G, H		E	
Yoğurt	B, F	D, H	A, B, C, E, G, H	A, C, G, H
Süt	F	A, B, C, G, H	A, B, C, E, G, H	A, B, C, D, G, H
Normal ekmek		F, H	A, C, E, F, G, H	A, B, C, D,, F,G, H
Normal pirinç		B, F, H	A, C, E, F, G, H	A, C, D, F, G
Çikolata	A, B, C, D, F, G, H		E	
Dondurma	D, F, H	B	A, C, E, G	A, C, G

(A:Hacettepe, B:Dokuz Eylül, C:Çukurova, D:Ege, E:Erciyes, F:Cumhuriyet, G:Osmangazi, H:Dışkapı)



Pediatric metabolizma ve beslenme merkezlerinde çalışan sağlık uzmanlarının tamamı, FKÜ'li bireylerin beslenme programlarında önerilen enerji miktarının aynı yaş grubundaki sağlıklı bireylerle aynı olduğunu belirtmiş, FKÜ'li bireylerde büyüme-gelişme durumunda duraklama/gerileme veya uygun büyüme-gelişme durumunu yakalayama gibi durumlarda maltodekstrin modülü (fantomalt) desteği önerdiklerini ifade etmişlerdir. Önerilen maltodekstrin miktarı konusundaki uygulamaların farklı olduğu saptanmıştır.

Pediatric metabolizma ve beslenme merkezinde çalışan sağlık uzmanlarının tamamı, hastalık durumlarında (enfeksiyon) FKÜ'li bireylerin beslenme programlarında daha yüksek enerji tüketmelerini sağladıklarını belirtmişlerdir.

Pediatric metabolizma ve beslenme merkezinde çalışan sağlık uzmanlarının tamamının, FKÜ'li bireylerde yüksek kan FA düzeylerinin izlendiği durumlarda boşaltma diyeti uyguladıkları, ancak farklı kan FA düzeylerinde (1 merkez 12 mg/dL, 2 merkez 12-15 mg/dL, 3 merkez 15-20 mg/dl, 2 merkez >20 mg/dL) boşaltma diyeti önerdikleri saptanmıştır.

Çalışmada yer alan sekiz pediatric metabolizma ve beslenme merkezinden, etkin kontrol sağlanamama endişesi nedeni ile bir tanesi (Dışkapı) dışında, tamamında FKÜ tanısı konulduktan sonra da anne sütünün verilme durumunun devamının sağlandığı, uygulama olarak önce FA'siz aminoasit karışımı, daha sonra anne sütü verildiği saptanmıştır. Pediatric metabolizma ve beslenme merkezlerinin tamamının FKÜ'li bireylerde 6. ayda tamamlayıcı besinlere başlanmasını önerdikleri, ilk tamamlayıcı besin olarak meyve suları ve sebze çorba tercih ettiklerini belirtmişlerdir.

Çalışmada yer alan sekiz pediatric metabolizma ve beslenme merkezinden dördünün (Dışkapı, Hacettepe, Dokuz Eylül, Osmangazi) PUFA önerdikleri FKÜ'li bireyler olduğu, ancak önerilen yaş grupları arasında (yenidoğan, okul öncesi bireyler, okul çağı bireyler, maternal FKÜ) farklılıklar olduğu saptanmıştır.

Pediatric metabolizma ve beslenme merkezinin tamamı FKÜ'li bireylerde tıbbi beslenme tedavisi için kliniklerine özđü bir protokolleri olduğunu belirtmişlerdir.

### **4.3.3. FKÜ'li Bireylerde Büyüme-Gelişme ve Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi Konusundaki Uygulamalar**

Pediyatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinin tamamında, FKÜ'li bireylerin büyüme-gelişme durumlarını izlemede doktor veya hemşireler tarafından yapılan vücut ağırlığı, boy uzunluğu antropometrik ölçümlerinin kullanıldığı saptanmıştır.

Ayrıca pediyatrik metabolizma ve beslenme merkezinin tamamında, antropometrik ölçümler dışında FKÜ'li bireylerde beslenme durumunun değerlendirilmesinde besin tüketim kaydı ve biyokimyasal göstergelerin (kan prealbumin düzeyi, Hb/Htc gibi) de kullanıldığı belirtilmiştir.

Sekiz pediyatrik metabolizma ve beslenme merkezinin dördünde (Erciyes, Cumhuriyet, Ege, Osmangazi) sağlık personelinin gözlemleri ve antropometrik ölçümler doğrultusunda FKÜ'li bireylerde herhangi bir beslenme sorunu ile karşılaşmadığını, 3 merkezde ( Dokuz Eylül, Hacettepe, Dışkapı) malnutrisyon, 1 merkezde de (Hacettepe) obezite ile sıklıkla karşılaştığı belirtilmiştir.

Pediyatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinin tamamında de sıklıkla Fe, Zn, B<sub>12</sub> ve D vitamini yetersizliklerinin gözlemlendiği belirlenmiş, yetersizliği önlemek için farklı ilaç desteklerinin (beneksol, polivitamin, Fe, Zn, Mg desteği) yapıldığı saptanmıştır.

Çalışmada yer alan sekiz pediyatrik metabolizma ve beslenme merkezinden ikisi dışında (Hacettepe, Dokuz Eylül) FKÜ'li bireylerde kemik sorunları ile karşılaşmadığı ifade edilmiştir.

### **4.3.4. FKÜ'li Bireylerde Tedaviye Uyum Konusundaki Uygulamalar**

Pediyatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinin tamamında FKÜ'li bireyler için tıbbi beslenme tedavisine uyum, uygun kan FA düzeyi ve yaşam kalitesi (uygun büyüme-gelişme, IQ) olarak tanımlanmıştır.

Pediyatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde çalışan sağlık uzmanlarına, FKÜ'li bireylerde tıbbi beslenme tedavisinde uyumu zorlaştıran en önemli etmen sorulduğunda tamamında:

Yenidoğan dönemi için:

- sosyal güvencenin olmaması,
- FA'siz aminoasit karışımlarının kötü tadı,

- ailenin yetenek/becerileri,
- anne-babanın yetersiz eğitim düzeyi,
- yeterli klinik izlemin yapılmaması/ulaşım,

Okul çağı çocuklar için:

- sosyal güvencenin olmaması,
- FA'siz minoasit karışımının kötü tadı,
- düşük proteinli özel tıbbi ürünlere ulaşamama,
- ailenin yetenek/becerileri,
- ailenin diyete yeterince inanmaması,
- ailenin diyete uyumunu zorlaştıran sorunlarının (aminoasit formulasını hazırlama, düşük proteinli özel tıbbi ürünlerin hazırlanması vb.) sağlıklı personeli tarafından yetersiz zaman, mekan gibi nedenler ile çözümlenememesi,
- anne-babanın yetersiz eğitim düzeyi,
- yeterli klinik izlemin yapılmaması/ulaşım,
- çevre, okul, sosyal çevre baskısı,

Yetişkin bireyler için:

- sosyal güvencenin olmaması,
- FA'siz minoasit karışımının kötü tadı,
- ailenin yetenek/becerileri,
- ailenin diyete uyumunu zorlaştıran sorunlarının (aminoasit formulasını hazırlama, düşük proteinli özel tıbbi ürünlerin hazırlanması vb.) sağlıklı personeli tarafından yetersiz zaman, mekan gibi nedenler ile çözümlenememesi,
- anne-babanın yetersiz eğitim düzeyi,
- yeterli klinik izlemin yapılmaması/ulaşım,
- çevre, okul, sosyal çevre baskısı,
- bireyin tedavinin gerekliliğine inanmaması yanıtları alınmıştır.

Çalışmada yer alan sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinin beşinde (Hacettepe, Dokuz Eylül, Erciyes, Osmangazi, Çukurova) tıbbi beslenme tedavisine uyumsuzluğun en sık okul çağı ve adolesan dönemde, ikisinde (Cumhuriyet, Ege) sadece okul çağı dönemde, birinde (Dışkapı) ise sadece okul öncesi dönemde gözlemlendiği belirtilmiştir.

Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinin tamamında, FKÜ'li bireylerin tıbbi beslenme tedavilerine uyumlarını sağlamak/artırmak için kitapçık/broşür, özel tarifler gibi eğitim yöntemlerinin kullanıldığı, ancak sadece iki merkezde (Hacettepe, Ege) FKÜ'li birey ve ailelerin özel düşük proteinli ürünleri

pişirme yeteneklerini geliştirebilecekleri, uygulamaları görsel olarak izleyebilecekleri pişirme sınıfının olduğu belirlenmiştir.

Pediyatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinin tamamında ülkemizde FKÜ tanı ve tedavi merkezlerinde tedavinin etkinliğini olumsuz olarak etkileyen, düzeltilmesi gereken en önemli sorun olarak artan hasta sayısına karşın, yetersiz uzmanlaşmış sağlık personeli (özellikle diyetisyen) belirtilmiştir.

Pediyatrik metabolizma ve beslenme merkezinin tamamında FKÜ'li bireylerin tedavisinde uyumu artıracak, tedaviyi etkin duruma getirebilmek için aile ve bireyi biraraya getiren koordineli eğitim uygulamaları ve pişirme sınıflarının güçlendirilmesi önerilmiştir.

#### **4.3.5. FKÜ'li Bireylerde Klinik İzlem**

Pediyatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinin FKÜ tedavisinde önerdikleri izlem sıklıklarına göre dağılımları Tablo 4.27'de gösterilmiştir.

Pediyatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinin tamamında, birey/ailenin yaşam kalitesini değerlendiren testlerin, ayrıca ilk 1 yaşta nöropsikolojik testler ve kemik mineral yoğunluğu ölçümünün yapılmadığı saptanmıştır. Sadece iki merkezde (Hacettepe, Dokuz Eylül) maternal FKÜ izleminin yapıldığı, diğer merkezlerde ise izlemin bireyin gereksinimine göre planlandığı ifade edilmiştir. 0-3 ay, 3-6 ay, 6 ay-1 yaş grupları için izlem sıklıklarında benzerlik gösterilirken, diğer yaş gruplarında merkezler arasındaki izlem farklılıkları belirlenmiştir.

**Tablo 4.27.** Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinin FKÜ tedavisinde önerdikleri izlem sıklıklarına göre dağılımları (n=8)

	Yaş Grupları						MFKÜ
	0-3 ay	3-6 ay	6 ay-1 yaş	1-5 yaş	6-15 yaş	>15 yaş	
<b>Klinik izlem</b>	1 (A,B,C,D,E,F,G,H)	3 (A,B,C,D,E,F,G,H)	3 (A,B,C,E,F,G,H) 2 (D)	4 (A,B,C,D,G,H) 3 (E,F)	6 (A,C,G,H) 5 (B,D) 4 (E,F)	7 (A,C,G,E,H) 5 (D,F) 6 (B)	1 (A,E)
<b>Kan FA düzeylerinin ölçümü</b>	1 (A,B,E,D,F,H)	3 (A,B,E,D,F,H)	3 (A,B,D,E,F,H)	4 (A,B,D) 3 (E,F)	6 (A) 5 (B,D) 4 (E,F)	7 (A,E) 5 (D,F) 6 (B)	1 (A) 2 (E)
<b>Klinik durumun değ., genel sağlık kont.</b>	3 (A,B,C,D,E,F,G,H)	3 (A,B,C,D,E,F,G,H)	4 (A,C,F,G,H) 3 (B,D,E)	4 (A,B,C,F,G,H) 5(D) 3(E)	5 (A,B,C,D,F,G,H) 4 (E)	7 (A,C,D,E,F,G,H) 6 (B)	3 (A) 2 (E)
<b>Besin tüketim kaydının alınması</b>	3 (A,B,D,E,F)	3 (A,B,D,E,F)	4 (A,D,E,F) 3 (B)	5 (A,B,C,F,G,H) 3 (E) 4 (D)	5 (A,B,C,D,F,G,H) 4 (E)	6 (A,B,C,F,G,H) 5 (D) 7 (E)	3 (A) 2 (E)
<b>Antropometrik ölçümler (vücut ağı., boy uz.)</b>	3 (A,B,C,D,E,F,G,H)	3 (A,B,C,D,E,F,G,H)	4 (A,C,D,E,F,G,H) 3 (B)	5 (A,B,C,F,G,H) 3 (E) 4 (D)	5 (A,B,C,D,F,G,H) 4 (E)	6 (A,B,C,F,G,H) 5 (D) 7 (E)	3 (A) 2 (E)
<b>Kan vit-mineral düzeyleri</b>	5 (A,F) 6 (D,E,)	5 (A,F) 6 (D,E) 7 (B)	5 (A,F) 6 (D,E) 7 (B)	5 (A,C,F,G,H) 6 (D,E) 7 (B)	6 (A,C,D,E,F,G,H) 7 (B)	6 (A,C,D,F,G,H) 7 (B,E)	3 (A) 5 (E)
<b>Tam kan sayımı</b>	6 (A,B,D,E,F) 5 (C,G,H)	6 (A,B,D,E,F) 5 (C,G,H)	6 (A,B,D,E,F) 5 (C,G,H)	6 (A,B,D,F) 3 (E) 5 (C,G,H)	7 (A,F) 3 (E) 6 (B,D) 5 (C,G,H)	7 (A,F) 4 (E) 6 (B,D) 5 (C,G,H)	5 (A) 4 (E)
<b>Nöropsikolojik testler</b>	-	-	-	7 (A,B,D,E,F)	7 (A,D,E,F)	7 (A,D,E,F)	-
<b>Kemik mineral yoğunluğunun ölçümü</b>	-	-	-	7 (A,D,E,F)	7 (A,D,E,F)	7 (A,D,E,F)	-
<b>Birey/ailenin tedavi konusundaki bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi</b>	5 (A,B,D,E,F)	5 (A,B,D,E,F)	5 (A,B,D,E,F)	6 (A,E,F) 4 (B,D)	6 (A,E,F) 5 (D)	7 (A,FE,) 5 (D)	3 (A,E)
<b>Birey/ailenin yaşam kalitesini değerlendiren testler</b>	-	-	-	-	-	-	-

(1.Haftada 1, 2.15 günde 1, 3. Ayda 1, 4. İki ayda 1, 5. Üç ayda 1, 6. Altı ayda 1, 7. Yılda 1)

(A:Hacettepe, B:Dokuz Eylül, C:Çukurova, D:Ege, E:Erciyes, F:Cumhuriyet, G:Osmangazi, H:Dışkapı)

## 5. TARTIŞMA

Ülkemizde yaklaşık yılda 1.300.000 bebeğin doğduğu ve bu bebeklerin binde 13.1'inin bir yaşına gelmeden öldüğü bildirilmektedir. Sürdürülen “İshalli Hastalıkların Kontrolü”, “Akut Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Kontrolü” programları ile yıllar içinde çocuk ölümlerinin azalacağı, çocuk sağlığını tehdit eden birçok sorunun önleneyeceği belirtilmektedir. “Yenidoğan Tarama Programı” da bu bağlantı da hastalıkların ortaya çıkarabileceği olumsuzlukları önlemede 21. yüzyılda yürütülen en etkin program olarak öne sürülmektedir (26).

Sağlık Bakanlığı sorumluluğunda ve üniversitelerin desteği ile 1987 yılında 22 ilde, 1993 yılında tüm Türkiye genelinde FKÜ tarama programı başlatılmıştır. 1987 yılından 2006 yılı sonuna kadar, Dokuz Eylül Üniversitesi İzmir ilini, Cumhuriyet Üniversitesi Sivas, Malatya, Tokat ve Erzincan illerini, İstanbul Üniversitesi, İstanbul ve Yalova ilini, Hacettepe Üniversitesi ise bu iller dışında kalan toplam 74 ili tararken, 25 Aralık 2009'da ise Sağlık Bakanlığı tarafından “Yenidoğan Tarama Programı” tüm ülke genelinde yürütülmeye başlanmıştır. 2002 yılında taranan yenidoğan oranı % 59.2 iken, 2010 yılında bu oranın % 95'lerin üzerine çıktığına dikkat çekilmiştir (26).

Ülkemizde yenidoğan tarama programının yaygınlaşmasına ile yıllar içerisinde tedavi merkezi sayısında da artış sağlanmıştır. Uzmanlaşmış ekipler oluşturulmaya çalışılmış ancak bu durum beraberinde ortak, uzlaşa sağlanmış bir rehberin oluşturulmaması nedeni ile tedavi ve uygulama farklılıklarını ortaya çıkarmıştır.

Birçok çalışmada da net olarak ortaya konduğu üzere günümüzde de kalıtsal metabolik hastalıklarda en etkin tedavi olarak geçerliliği süren tıbbi beslenme tedavisinin mutlaka bu konuda özel olarak eğitim almış bir ekip tarafından, uzlaşa sağlanmış bir rehber doğrultusunda yapılmasının gerekliliğinin altı çizilmektedir.

Bu bilgiler ışığında planlanan ve yürütülen bu çalışmada da ülkemizdeki sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinde izlenen yaşları 0.2-35.3 yıl arasında değişen % 45.7'si kız, % 54.3'ü erkek 1245 FKÜ'li ve 138 HFA'li toplam 1383 FKÜ/HFA'li bireyin verileri ve tedavi ekibinin (16 doktor, 15 diyetisyen) uygulamaları incelenmiştir. Çalışmadan elde edilen bulgular şu başlıklar altında tartışılmıştır:

### **5.1. Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Klinikleri'nde İzlenen FKÜ'li Bireylere Ait Tanımlayıcı Özellikler ve Kan FA Düzeyleri**

Bu bölümde FKÜ/HFA tanısı alarak çalışma kapsamında yer alan sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme kliniği (Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi) tarafından izlenen ve yaşları 0.20-35.30 yıl arasında değişen % 45.7'si kız, % 54.3'ü erkek 1245 FKÜ'li ve 138 HFA'li toplam 1383 bireye ait tanımlayıcı bilgiler tartışılmıştır.

Çalışmada yer alan bireylerin geniş bir yaygınlık göstererek Türkiye'nin birçok farklı ilinde doğdukları, artan merkez sayısına karşın büyük çoğunluğunun (% 54.4) Hacettepe Üniversitesi tarafından izlendiği belirlenmiştir (Tablo 4.1). Bu durumu Hacettepe Üniversitesi'nin ülkemizde FKÜ hastalığında kurulan ilk tanı ve tedavi merkezi olması ve hasta sayısının daha fazla olması ile açıklamak mümkündür.

Bu çalışmada bireylerin yaklaşık yarısının (% 47.7) 1.0-6.9 yıl yaş grubunda yer aldığı belirlenmiş (Tablo 4.3), yaş aralıklarının 0.20-35.30 yıl arasında değiştiği, ortanca değer 5.9 yıl olduğu saptanmıştır. Bireylerin çoğunluğunun küçük yaş grubunda yer alması ve artan yaşla birlikte gruptaki azalan sayı, paralelinde büyük yaş grubunda bırakılan izlem ve tedavi olasılığını ortaya koymaktadır. FKÜ'de tedavi yaşam boyudur, yaşam kalitesinin sağlanması, uygun psikososyal gelişim için erken tanı ile birlikte yaşam boyu yürütülen tıbbi beslenme tedavisi en temel hedef olarak belirtilmektedir.

FKÜ'li bireylerde, erken tanı ve yaşamın ilk günlerinde başlayan tıbbi beslenme tedavisi ile, zeka geriliği gibi geriye dönüşümsüz bulgularının önlenildiği artık kesin kabul görmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde FKÜ'li bireylerin % 58'inde tedaviye 8-14. günlerde başladığı, bireylerin % 10'unun ise 30. günden sonra tedaviye alındığı belirtilmektedir. Ülkemizde 1996 yılı verilerine göre bireylerin % 29.7'sinin ilk 15 günde, % 53.9'unun ilk bir ayda, 1998 yılı verilerine göre de % 77'sinin ilk ayda tanı aldığı ve tedaviye başladığı

belirlenmiştir. FKÜ’de izlem ve erken tedavinin topluma doğrudan ekonomik kazanç sağladığı belirtilmektedir (80).

Yapılan bir çalışmada yaşamın ilk 30 gününde tıbbi beslenme tedavisine başlayan 55 FKÜ’li bireyin önemli gelişim dönemlerinde (0-6 yaş, 7-12 yaş, >12 yaş) zihinsel durum ile kan FA düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş, yaşamın ilk 12 yılı ile 12 yaş üzeri karşılaştırıldığında FKÜ’li bireylerin erken tanı ile birlikte tıbbi beslenme tedavisine uyumunun sözel yetenek ve nedensel algılama yeteneği üzerine etkisinin önemli olduğu bulunmuştur (81).

Amerika’da yaşamlarının 65 gününden önce tedavi edilmiş FKÜ’li bireyler üzerine yapılan çalışmada, IQ, okuma, telaffuz ve aritmetikteki başarılar yönünden FKÜ’li bireylerle sağlıklı bireyler arasında fark bulunmamıştır (82).

Bu çalışmada bireylerin tanı yaşlarının 2006 yılında yenidoğan tarama programı tüm ülke genelinde başlatılmadan önce 1.00-9169.00 gün arasında değiştiği, ortanca değer ise 60.00 gün olduğu, 2006 yılından sonra ise 1.00-2040.00 gün arasında değiştiği, ortanca değer ise 2006 yılından önceki değerden daha düşük, 30.00 gün olduğu belirlenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.4). Tanı koyma yaşı en ideal gelişmiş ülkelerde 7-10 gün olarak belirtilmekte, ülkemiz koşulları düşünüldüğünde ilk hedefin ülke ortalamasını 15 günün altına indirmek olduğu önerilmektedir. Bu çalışma da 2006 yılında yenidoğan tarama programı ülke genelinde uygulanmaya başlandıktan sonraki <15 gün tanı alan birey oranı % 21.2’dir ve ülke hedefinin altındadır.

FKÜ izlem programlarındaki temel sorunlar, sağlık çalışanlarının bilgisizliği, yetersiz kan örneği (izlem laboratuvarına geç ulaşan kan örnekleri, kan verme oranının düşük olması), bireylere geç ulaşılması, yanlış veya yetersiz adres, izlem laboratuvarına örneklerin ulaşımındaki sorunlar (mevsimsel şartlar), anne-babayı ikna, etkilenen olgularda izleme ile ilgili sorunlar (cahillik, FKÜ hastalarını tedavi eden ve izleyen deneyimli merkezlerin sınırlı sayısı, düşük proteinli tıbbi ürünlerin ve aminoasit karışımlarının sağlanmasındaki zorluklar) olarak ifade edilmektedir (12).

Bu çalışmada klasik FKÜ’li bireylerin kan FA medyan değerinin (mg/dL) 0.20-28.00 mg/dL arasında değiştiği ve ortanca değerlerinin 6.15 mg/dL olduğu belirlenmiştir. Merkezler arasında en düşük kan FA medyan düzeyine sahip yaş grubu ve cinsiyetlerin değişkenlik gösterdiği, toplam da tüm klasik FKÜ’li bireylerde



ise <1 yaş grubunun en düşük (5.33 mg/dL) kan FA medyan düzeyine sahip olduğu saptanmıştır. İzlenen birey ve sağlık personeli sayısı gibi birçok etmen kan FA düzeylerini etkilemektedir.

Elbette tıbbi beslenme tedavisine uyumun değerlendirilmesinde kan FA düzeylerinin belirlenmesi en iyi ölçümdür, ancak hedef aralıkta olması gereken kan FA düzeyi sayısı veya ölçüm zamanı, sıklığı konusunda uzlaşa belirtilmemiştir. Kan FA ölçümleri düzenli aralıklarla alınmadığında yanıltıcı olabilmekte, bazı FKÜ'li bireyler kan örneği alınmadan önceki dönemde FA alımlarını düşürebilmektedirler. Ayrıca enfeksiyon, kan FA düzeyinde gün içindeki değişiklikler, enerji alımı ve FA'siz aminoasit karışımının tüketim zamanı, tüketim sıklığı da sonucu etkileyebilmektedir. Hafif ve orta derecedeki FKÜ'li bireylerde önerilenin üzerinde FA alımının kan FA düzeyi üzerine etkisinin daha az olduğu belirtilmiştir (83).

Bu çalışmada yer alan klasik FKÜ'li bireylerin kan FA medyan değerleri (mg/dL) ile tanı yaşları (gün) ve yaşları (yıl) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki gösterilmiştir ( $p < 0.005$ ) (Tablo 4.6). FKÜ'de artan yaşla birlikte gelişen sosyal yaşam beraberinde uyumsuzluğu getirdiği verilerimizde de doğrulanmıştır. Ayrıca tanı yaşı da, gelişen beyin hasarı, tıbbi beslenme tedavisine uyum zorluklarını da beraberinde getirerek yüksek kan FA düzeylerine neden olabileceği de verilerimizle doğrulanmıştır.

İngiltere'de 2002'de 3, Avustralya'da 1 merkezin katıldığı çalışmada, <4 yaş bireylerin % 30'unda, 15-19 yaşta ise % 80'inde kan FA düzeylerinin hedef değerlerin üzerinde olduğu, kontrolün yaşla bozulduğu saptanmıştır. Almanya ortak çalışmasında FKÜ'li bireylerin % 47'sinin ilk 9 yıl boyunca önerileri izlediği ve tıbbi beslenme tedavisine uyumun iyi olduğu belirlenmiştir. Belçika, Danimarka, Almanya, İtalya, Hollanda, Norveç, Polonya, İspanya, Türkiye ve Birleşik Amerika'nın yer aldığı çalışmada <1 yaş bireylerin % 88'inin ulusal ve uluslararası hedef kan değerlerine sahip oldukları saptanmıştır. Çalışmalarda kan FA düzeyinin yaşla arttığı gösterilse de, Avrupa'daki FKÜ merkezlerindeki güncel veriler uyumun adolesan bireylerde geliştiğini de önermektedir (84).

Bu çalışmada <1.0 (yıl) yaş grubunda Hacettepe Üniversitesi'nde izlenen kız ve erkek bireylerin kan FA medyan ortanca değerlerinin (sırası ile 5.78 ve 5.88 mg/dL), diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen kız ve erkek

bireylerden (sırası ile 4.39 ve 3.01 mg/dL), 1.0-6.9 yaş grubunda ise sadece erkek bireylerin kan FA medyan ortanca değerlerinin (6.98 mg/dL), diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen erkek bireylerden (5.58 mg/dL), istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu, 7.0-12.9 ve 13.0-18.9 yaş grubunda da sadece Hacettepe Üniversitesi'nde izlenen kız bireylerin kan FA medyan ortanca değerlerinin (sırası ile 5.85 mg/dL ve 7.08 mg/dL), diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen kız bireylerden (sırası ile 7.40 mg/dL ve 11.40 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir (p<0.005) (Tablo 4.7). Hacettepe Üniversitesi'nde izlenen FKÜ'li birey sayısının diğer merkezlere göre çok daha fazla olmasının sonucu, yetersiz zaman ve izlem sıklığı ile sonuçlanarak yüksek kan FA düzeylerinin ortaya çıkmasına neden olabildiği, buna karşın büyük yaş grubunda ise verilerle de ortaya konduğu üzere izlenen birey sayısındaki azalmaya paralel olarak kan FA düzeylerinde iyileşme sağlandığı da gösterilmiştir.

Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Ünitesi yaş gruplarına uygun kan FA düzeyleri önerilerine göre, diğer merkezlerde önerilere uygun medyan kan FA (mg/dL) düzeylerine sahip FKÜ'li bireylerin dağılımları değerlendirildiğinde, genel olarak yaş gruplarına göre uygun kan FA düzeylerinin % 60 'ın üzerinde sağlandığı, hedef düzeyleri yakalama orana en yüksek Dışkapı, en düşük ise Dokuz Eylül'ün sahip olduğu saptanmıştır (Tablo 4.9).

Ayrıca çalışmada bireylerin izlendikleri Hacettepe ve Diğer Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Merkezleri'ne ve yaşa göre son 3 yıldaki izlem sıklıkları değerlendirildiğinde, merkezler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı, 1.0-6.9 (yıl) yaş grubunun en yüksek izlem sıklığına (7.00) sahip olduğu saptanmıştır (Tablo 4.8). (<1 yaş (yıl) grubu bireylerde çalışma yapıldığı süreye kadar ki izlem sıklıkları değerlendirilmiştir).

## 5.2. FKÜ'li Bireylerin Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Özellikler

Bu bölümde çalışma kapsamında sekiz pediatrik beslenme ve metabolizma merkezi tarafından izlenen 1245 FKÜ'li ve 138 HFA'li toplam 1383 FKÜ'li bireyin antropometrik ölçümlerine ait veriler tartışılmıştır. HFA'li birey toplam bireylerin % 9.9'unu oluşturduğu, yaş ve merkezlere göre sınıflandırıldığında da grupları etkilemediği belirlenmiş, antropometrik özellikler de tüm veriler birlikte değerlendirilmiştir.

Almanya'da yapılan ve FKÜ'li bireylerin boy uzunluğu ve vücut ağırlıklarının sağlıklı popülasyonla kıyaslandığı bir çalışmada, yaşamın ilk yıllarında FKÜ'li bireylerin boy uzunlukları ve vücut ağırlıklarının anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. Boy uzunluğu 12 yaşta, vücut ağırlığı ise 9 yaşta normal değerlere erişmiştir. Boy uzamasındaki geriliğin diyetine uyan bireylerde, diyetine uymayan bireylere kıyasla daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Almanya'daki FKÜ'li bireylerin somatik geriliklerinden ise elzem besin öğeleri alımındaki düşüklüğün sorumlu olabileceği düşünülmüştür (85).

Gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de malnutrisyon önemli bir sağlık sorunudur. Türkiye'de yapılan çalışmalarda bodurluk (stunting) % 7.6-47.3, zayıflık (wasting) % 1.1-11.0, düşük kiloluk (underweight) % 3.7-63.5 arasında değiştiği gösterilmiştir. Yurt dışında yapılan çalışmalarda da bu sıklıklar değişiklik göstermektedir. Monarrez ve ark. (86) malnutrisyon sıklığını kısalık % 57.1, zayıflık % 3.5 ve düşük kiloluk % 36.4 olarak bulmuşlardır. Araceli ve ark. (86) 4-6 yaşlardaki çocukların % 28.8'inin kısa ve % 0.9'unun zayıf olduğunu göstermişlerdir.

Bu araştırmada beş yaş altı bireyler yaşa göre vücut ağırlığı z-skor değerlerine göre sınıflandırıldığında % 73.3'ünün normal olduğu, % 19.4'ünde büyüme sorunu belirlenmiş, yaşa göre boy veya yaşa göre BKİ değerlendirilmesinin daha doğru olacağı gösterilmiş, % 4.6'sının düşük kilolu, % 2.7'sinin çok düşük kilolu olduğu saptanmıştır. Yaşa göre boy uzunluğu z-skor değerlerine göre sınıflandırıldığında ise % 82.6'sının normal, % 8.8'inin kısa, % 6.5'inin çok kısa, % 2.1'inin ise çok uzun olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.10). Bireylerin yaşa göre boy değerlendirmelerinin genel olarak standartlara uygun olduğu gösterilmiştir. Ayrıca beş yaş altı bireyler boya göre vücut ağırlığı z-skor değerlerine göre sınıflandırıldığında % 70.9'unun

normal, % 19.1'inin kilo riski, % 6.2'sinin kilolu, % 2.1'inin şişman, % 1.1'inin zayıf, % 0.6'sının ise çok zayıf olduğu saptanmıştır (Tablo 4.10). Hem malnutrisyon hem de obezitenin göstergesi yaşa göre BKI z-skor değerlerine göre sınıflandırıldıklarında da 67.9'unun normal, % 19.6'sının kilo riski, % 6.6'sının kilolu, % 1.3'ünün zayıf, % 1.3'ünün çok zayıf, % 3.3'ünün ise şişman olduğu saptanmıştır (Tablo 4.10).

Beş yaş altı bireylerin genel olarak yaşa göre boy, boya göre vücut ağırlığı, yaşa göre BKI ( $\text{kg/m}^2$ ) değerlendirmelerinin standartlara uygun olduğu, büyüme yetersizliği veya üst sınırlarda olma durumunun düşük yüzdelerde olduğu gösterilmiştir. Yaşla, kan FA medyan değeri (mg/dL) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki olduğu bulgusu ile paralel olarak, küçük yaşlarda uygun kan FA (mg/dL) düzeylerinin sağlanmasının normal büyüme ile ilişkilendirilebileceği önerilmiştir.

Bu araştırmada beş-on yaş bireyler yaşa göre vücut ağırlığı z-skor değerlerine göre sınıflandırıldığında % 54.8'inin normal, % 15.4'ünün kilolu, % 16.0'sının zayıf, % 5.9'unun çok zayıf, % 7.9'unun ise şişman olduğu saptanmıştır. Ayrıca Hacettepe'de izlenen düşük zayıf bireylerin (% 13.9), diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen zayıf bireylerden (% 18.7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az olduğu gösterilmiştir ( $p < 0.005$ ) (Tablo 4.11). Bu durumu Hacettepe'de izlenen bireylerin düşük proteinli özel tıbbi ürünlere ulaşılabilirliğinin daha yüksek olması ve ülkemizde sadece Ankara'da etkin, uygulamalı bir pişirme sınıfının varlığı ile ilişkilendirilmek olanaklıdır. Beş-on yaş dönemi, aileye daha az bağımlı yaşam ve okulla gelişen sosyal hayatla birlikte, hastalığın farkındalığının arttığı ilk süreç olarak nitelendirilmektedir. Bu dönemde aynı zamanda enerji ve besin öğeleri gereksinimleri de artmaktadır. Yüksek protein içeriğine sahip besinlerin yerini düşük proteinli özel tıbbi besinlerin almaması, ailelerin bu konuda yetersiz bilgi ve yeteneğe sahip olmaları bireylerde yetersiz enerji alımı olarak sonuçlanmakta ve düşük kiloluluk olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu araştırmada beş-on yaş bireyler yaşa göre boy uzunluğu z-skor değerlerine göre sınıflandırıldığında % 46.2'sinin normal, % 23.8'inin kısa, % 18.1'inin çok kısa, % 8.4'ünün uzun, % 3.5'inin ise çok uzun olduğu saptanmıştır. Ayrıca Hacettepe'de izlenen uzun (% 10.4) ve kısa bireylerin (% 27.5), diğer pediatrik metabolizma ve

beslenme merkezlerinde izlenen uzun (% 5.2) ve kısa bireylerden (18.7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu gösterilmiştir ( $p < 0.005$ ) (Tablo 4.11). FKÜ'li bireylerde kısa boyluluk, FA'siz aminoasit karışımlarının yetersiz miktarda, uygun doz ve sürede tüketilmemesi ile ilişkilendirilmektedir. FA'siz aminoasit karışımları, FKÜ'de etkin tıbbi beslenme tedavisinin en önemli özelliklerindedir, gelişen besin sanayii ile toz olarak üretime seçenek olarak özellikle daha büyük yaştaki bireyler için tablet, sıvı şekiller, tad değişikliğinin sağlanması için özel aromalar geliştirilmiştir. Böylelikle FKÜ'li bireylerin FA'siz aminoasit karışımlarına uyumlarının artacağı ve boy kısalığı durumunun da ortadan kalkacağı önerilmektedir.

Bu araştırmada beş-on yaş bireyler yaşa göre BKİ z-skor değerlerine göre sınıflandırıldığında 54.8'inin normal, % 24.5'inin kilolu, % 11.3'ünün şişman, % 7.2'sinin zayıf, % 2.2'sinin ise çok zayıf olduğu saptanmıştır (Tablo 4.11). Beş yaş altı bireyler ile karşılaştırıldığında şişmanlık durumunun (% 2.1) daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yapılan son çalışmalarda, tıbbi beslenme tedavisinde şeker, nişasta ve yağın serbest olarak tüketilmesi ve düşük proteinli özel tıbbi ürünlerin yüksek enerji içerikleri nedeni ile FKÜ'li bireylerde artan obezite riskine dikkat çekilmektedir. Bu araştırma bulguları bu verileri doğrulamaktadır.

Bu araştırmada on-on dokuz yaş bireyler yaşa göre boy uzunluğu z-skor değerlerine göre sınıflandırıldığında % 43.8'inin normal, % 30.6'sının kısa, % 19.2'sinin çok kısa, % 4.1'inin uzun, % 2.3'ünün ise çok uzun olduğu saptanmıştır. (Tablo 4.12). Beş yaş altı bireyler ile karşılaştırıldığında kısa boyluluk durumunun (% 8.8), bu yaş grubunda oldukça yüksek (% 30.6) olduğuna dikkat çekilmiştir. Boy kısalığının aynı zamanda kronik malnutrisyon göstergesi olduğu, FKÜ'li bireylerde artan yaşla birlikte diyet uyumsuzluğa paralel olarak, kısa boyluluk durumunun özellikle FA'siz aminoasit karışımlarının yetersiz tüketiminin sonucu olabileceğine dikkat çekilmiştir.

Bu araştırmada on-on dokuz yaş bireyler yaşa göre BKİ z-skor değerlerine göre sınıflandırıldığında % 55.9'unun normal, % 19.5'inin kilolu, % 12.1'inin zayıf, % 8.1'inin şişman, % 4.4'ünün çok zayıf olduğu saptanmıştır. (Tablo 4.12).

On dokuz yaş üzeri bireyler BKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) sınıflamasına göre, % 66.3'ünün normal, % 18.2'sinin kilolu, % 9.1'inin şişman, % 6.4'ünün ise zayıf olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.13). Artan yaşla birlikte şişmanlık durumunun azaldığı

gösterilmiş, özellikle 5-10 yaş grubu için şişmanlığın daha çok risk oluşturduğuna dikkat çekilmiştir.

Bu araştırmada yaşa göre boy uzunluğu z skor sınıflandırmasına göre çok uzun, uzun, normal ve çok kısa olarak tanımlanan Hacettepe’de izlenen bireylerin kan FA medyan ortanca değerlerinin (mg/dL) (sırası ile 11.41, 10.49, 6.61 ve 6.69 mg/dL), diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen bireylerin kan FA medyan ortanca değerinden (mg/dL) (sırası ile 4.92, 4.54, 5.50 ve 5.44 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p<0.005$ ) (Tablo 4.18). Ayrıca yaşa göre BKİ z skor (ve BKİ sınıflamaları) göre kilo riski, normal ve çok zayıf olarak tanımlanan Hacettepe’de izlenen bireylerin kan FA medyan ortanca değerlerinin (mg/dL) (sırası ile 6.12, 6.45 ve 13.45 mg/dL), diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen bireylerin kan FA medyan ortanca değerinden (mg/dL) (sırası ile 4.60, 5.50 ve 6.25 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, zayıf olarak tanımlanan bireylerin ise (sırası ile 5.20 ve 5.82 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.19). Kan FA (mg/dL) düzeylerinin de büyüme üzerine etkisi doğrulanmıştır.

FKÜ’li çocukların büyümesinin sağlıklı çocuklarla aynı olup olmadığını değerlendirmek için NCHS standartları ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, yaşa göre boy uzunlukları ortalamaları, FKÜ’li kız ve erkeklerde NCHS büyüme eğrilerinin 50.persentil değerine yakın bulunmuştur. Serum FA düzeyleri dikkate alındığında, gruplar arasındaki farklılığın diyetle uyum derecesi ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. FA düzeyi ile boy uzunluğu ve baş çevresi arasında bir ilişki bulunamazken, kızlarda FA düzeylerinin yüksek olması, vücut ağırlığının fazla olması ile ilişkili bulunmuştur (87).

Büyüme durumu üzerine, yaş ve kan FA medyan değerinin (mg/dL), merkezler arasındaki farklı etkileri, FKÜ’li bireylerde büyümenin genetik etmenler gibi birçok etmeden de etkilenebileceği durumunu ortaya koymuştur. Ayrıca, Hacettepe ve diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezleri arasında kan FA medyan değeri (mg/dL) gibi etmenlerin büyüme üzerine oluşturduğu farklılıklar, ülkemizde kabul edilmiş ortak bir FKÜ tıbbi ve tıbbi beslenme tedavisi rehberinin eksikliğini de doğrulamıştır.

### 5.3. Ülkemizde FKÜ'li Bireyler İçin Tıbbi ve Tıbbi Beslenme Uygulamaları

Bu bölümde FKÜ'de tanı, tedavi, izlem ve uygulamaların saptanması amacı ile yenidoğan taraması ve tanı, FKÜ'li bireylerde tıbbi ve tıbbi beslenme tedavisi, FKÜ'li bireylerde büyüme-gelişme ve beslenme durumunun değerlendirilmesi, FKÜ'li bireylerde tedaviye uyum, FKÜ'li bireylerde izlem alt başlıklarından oluşan anket formuna pediatrik metabolizma ve beslenme kliniğinde çalışan sağlık personeli (16 doktor, 15 diyetisyen) tarafından verilen yanıtlar tartışılmıştır.

FKÜ'li bireylerin, metabolizma uzmanı (çocuk ve yetişkin), bu konuda uzmanlaşmış diyetisyen, hemşire, çocuk gelişim uzmanı ve psikologdan oluşan ekip tarafından gerçekleştirilmesi önerilen tedavi şartları, karmaşık tıbbi beslenme tedavisi, farmaokolojik ve diğer tedavi koşulları konularını kapsayan eğitime yaşamları boyunca gereksinimleri olduğunun altı çizilmektedir. Kalıtsal metabolik hastalıklar, birçok sistemi ilgilendiren hastalıklardır ve geniş yelpazede diğer klinisyenlerin işbirliğine gereksinim duyulmaktadır (88).

Kalıtsal metabolik hastalığa sahip bireylerin tanıdan tedaviye kadar, uzman bir ekip tarafından izlenmesi gerekmektedir. Birleşik Krallıklarda, tüm merkezler yeni tanı ve tarama teknikleri, yeni tedaviler ve uzayan yaşam süresi konularında işbirliği halindedir. Yapılan bir derlemede Birleşik Krallıklardaki 24 merkez değerlendirilmiş, merkezlere kayıtlı yaklaşık 10000 birey saptanmış ve sayının her geçen gün arttığı bildirilmiştir. Sonuçlar 5600 çocuk, 3300 yetişkin bireyin uzman bir ekip tarafından izlenmediğini göstermiştir. Yeni tanı teknikleri, daha etkin tedavi ve yenidoğan tarama programları geliştikçe gereksinimin her geçen gün daha da karşılanamaz duruma geldiği, uzmanlaşmış ekiplerin bir araya getirilmesinin kaçınılmaz olduğunun altı çizilmiştir (88).

Yapılan bir çalışmada FKÜ'li bireyleri izleyen yetişkin ve pediatrik grup arasındaki işbirliği, multidisipliner grubun ayrıntılı bilgisi, özellikle genetik olmak üzere diğer gruplar ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Birleşik Krallıklarda, doğumsal metabolik hastalıklarda çeşitli dallarda uzmanlığa sahip 24 merkez tanımlanmıştır. Metabolik hastalıklar konusunda uzmanlaşmış ekibin doktor, hemşire, diyetisyen ve laboratuvar teknisyeninin 24 saat, haftasonu dahil nöbet tutmasının gerekliliği belirtilmiştir. Toplamda 46 sağlık uzmanı tanımlanmış, bu bireylerin 35'inin

diyetisyen, 29'unun hemşire olduğu, sırası ile zamanlarının % 52, % 61 ve % 78'inin tıbbi tedavi, tıbbi beslenme tedavisi ve hemşirelik hizmetlerine ayırdıkları saptanmıştır. Bu oranlar içinde en yüksek oranın Londra'ya ait olduğu, ordaki merkezin tam zamanlı çalışma nedeni ile de ortalamayı çok etkilediği, Londra dahil edilmediğinde, çalışma süresinin son derece az olduğu ve haftada yarım günden aza düşeceğine dikkat çekilmiştir (88).

Sıklıkla iletişim halinde olunan diğer merkezler, kardiyoji, nefroloji, hepatoloji, karaciğer nakli, cerrahi, hematoloji, kemik iliği nakli, nöroloji, nörocerrahi, endokrin, dermatoloji, oftalmoloji, genetik ve obstetrik olarak sıralanmıştır (88).

Beş merkezde hemşire ve diyetisyen desteğinin olmadığı belirtilmiştir. Merkezler yeterli kapasiteye sahip olmadıkları (özellikle tıbbi beslenme tedavisi danışmanlığı) veya hasta sayısının çok fazla olması nedeni ile hastaya geri dönemediklerini ifade etmişlerdir. Birleşik Krallıklar'da 18930 bireyin kalıtsal metabolik hastalıklar konusunda uzmanlaşmış ekibe gereksinimi olduğu saptanmıştır (88).

Etkin tedavi için,

- Koordineli, bütünleştirici pediatrik, yetişkin ve laboratuvar servislerine,
- Multidisipliner ekibin ve kapsamlı bir acil servis desteğinin sağlanmasına,
- Periferdeki hastanelerin destek ve paylaşımın gerekliliğine,
- Tıp eğitimi içinde metabolik hastalıklar konusunda eğitim verilmesine,
- Klinik ve laboratuvar veri bankasına gereksinim duyulduğunun altı çizilmiştir (88).

Birçok sağlık personeli, bu alanda uzun yıllardır yoğun olarak çalışmasına karşın bu konuda özel olarak programlanmış eğitimlere gereksinim olduğu vurgulanmıştır (88).

Bu çalışmada yer alan sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinde toplam 23 doktor, 15 diyetisyenin çalıştığı, bu merkezler tarafından 1988 FKÜ'li, 780 HFA'li toplam 2768 bireyin izlendiği belirtilmiştir. Ancak Dokuz Eylül Üniversitesi'nde hasta yoğunluğu nedeni ile 4 gastroenteroloji asistanının, Erciyes Üniversitesi'nde ise 1 endokrin asistanının dönemsel olarak destek sağladığı, bunun



yanısıra Osmangazi ve Dışkapı'da da dönemsel bir desteğin olduğu ifade edilmiştir. Tüm merkezlerde FKÜ'li bireylerin tedavilerinden sorumlu diyetisyenlerin sadece metabolik hastalıklar konusunda çalışmadıkları, genel olarak destek sağladıkları belirlenmiştir. Ayrıca, çocuk gelişimci, sosyal hizmet uzmanı ve psikologun hiçbir merkezde kliniğe özel olmadığı, diğer bölümlerden destek alındığı, sadece hemşirenin pediatrik metabolizma ve beslenme ekibinin içinde olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde araştırma yapıldığı tarihlerde çalışan doktor başına düşen FKÜ/HFA'li birey sayısının en fazla Hacettepe (458), diyetisyen başına en fazla hasta düşen merkezin ise Dokuz Eylül (350) olduğu gösterilmiştir. Tüm merkezlerde diyetisyenlere düşen hasta sayısının, doktorlardan daha fazla olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.21).

FKÜ'li bireyleri pediatri ve kalıtsal metabolik hastalıklar konusunda deneyimli uzman bir diyetisyen takip etmelidir. Anne-babaya FKÜ tedavisindeki diyet prensiplerini öğreterek, yaşamın erken döneminde tedavinin yaşam boyu süreceğinin farkında olmalarını sağlar, diyetin besinsel yeterliliğini değerlendirir, çocuğa diyetin sorumluluğunun verilmesi konularında aileyi yönlendirir, biyokimyasal izlem sonuçları hakkında aile ile iletişim halinde olur, okuldaki ara öğünler ve menü konusunda okul yönetimi ile, düşük potteinli tıbbi besinler konusunda eczacı ile, metabolik hastalıklar üzerine ilgili pediatristle iletişim halindedir, ev ziyaretlerinin yapılmasını sağlar, metabolik kontrole göre diyetini düzenli olarak ayarlar, serbest besinleri, FA değişimlerini, aminoasit karışımlarını anlatır, genç kızlarda gebelik boyunca tedavinin devamlılığının sağlar (89).

Bu araştırmada, sağlık uzmanları tarafından izlenen FKÜ ve HFA'lı birey sayılarının ancak 1245 FKÜ'li, 138 HFA'li toplam 1383 bireyin verilerine ulaşılabilmiştir. Bu hasta sayıları ülkemizde pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen FKÜ'li bireylerin yaklaşık % 62.6'sını, HFA'li bireylerin % 17.7'sini, toplamda ise yaklaşık % 49.9'unu temsil etmektedir. FKÜ'li bireylerin ailelerinin bazılarının dosyalarını yanlarında götürmeleri, dosyaların veri toplama sürecinde pediatrik metabolizma ve beslenme kliniklerinden başka kliniklerde (gastroenteroloji, endokrin gibi) olmaları nedeni ve araştırmacının sürekli aynı merkezde olmamasını neden olarak göstermek olanaklıdır. Bunun yanısıra, sağlık uzmanlarının bilgisayar ortamında kayıtlı net ve güncel bir veri tabanı olmaksızın

izledikleri birey sayılarını sözel ve tahmini ifade etmeleri de gerçekte hasta sayılarının tam olarak bilinmemesine neden olmaktadır.

### **5.3.1. FKÜ’de Yenidoğan Taraması ve Tanı Uygulamaları**

Çalışma kapsamında yer alan iki pediatrik metabolizma ve beslenme merkezi dışında (Ege ve Erciyes), tamamında yenidoğan tarama programı ile ilgili sıkıntılar yaşandığı ve programdaki aksaklıklar nedeni ile geç tanı sorunu ile karşılaşıldığı saptanmış, tarama programı ile ilgili en sık sorun olarak, FKÜ tanısı alan bireylere ulaşma ve geri-dönüşte sorunlar olduğu belirtilmiştir.

Bu araştırma da 2006 yılında ülke genelinde uygulanan yenidoğan tarama programı yapılandırıldıktan sonra tanı alan bireyler değerlendirildiğinde, tanı yaşı ortanca değer 30 gün olarak belirlenmesi bu durumu doğrular yöndedir. Günümüzde halen, ülkemizde tarama programı hedef düzeylere ulaşamamıştır.

FKÜ’li bireyler, doğduklarında normal görünürler ve fiziksel bir bulgu ortaya çıkmadığı için ailelerde başlangıçta sıklıkla tedaviyi red sorunu yaşanabilmektedir. Çalışma kapsamında yer alan iki pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinde (Hacettepe ve Erciyes), FKÜ’li bireylerin ailelerinde tedaviyi reddetme durumunun yaşandığı, neden olarakta yaşamın ilk günlerinde FKÜ’li bireylerde görünür herhangi bir bulgunun olmaması gösterilmiştir.

Bu çalışmada merkezlerin tamamında klasik FKÜ için kan FA (mg/dL) düzeyi tanımlaması aynı iken, orta derecede FKÜ, hafif derecede FKÜ ve HFA için tanımlamaların merkezler arasında farklılıklar gösterdiği saptanmıştır (Tablo 4.22). Tanımlama farklılıklarının, tedavi uygulamalarındaki farklılıklar olarak karşımıza çıkmasının kaçınılmaz olduğuna dikkat çekilmiştir.

### **5.3.2. FKÜ’li Bireylerde Tıbbi ve Tıbbi Beslenme Tedavisi Uygulamaları**

Çalışmada yer alan yedi pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinde tıbbi beslenme tedavisinin yanısıra LNAA ve tek bir merkez dışında (Dışkapı) BH4 tedavilerinin de uygulandığı saptanmış, BH4 tedavisi uygulanan bireylerin yaş grupları arasında farklılıklar gösterilmiştir (okul öncesi, okul çağı, adolesan, yetişkin).

İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi 1993’de hafif HFA’li bireylerin FA’dan kısıtlı tıbbi beslenme tedavisi gerektirecek düzeyde nöropsikolojik yönetici işlev bozukluğuna sahip olabileceğine dikkat çekerek FA düzeyleri  $>400\mu\text{mol/L}$  olan tüm bireylerin tedavi edilmesini önermiştir (20).

Bu çalışmada merkezlerin yarısında  $>400\ \mu\text{mol/L}$ ’nin tıbbi beslenme tedavisine başlangıç için kesişim değeri kabul edildiği, yarısında da FKÜ’li bireylerin 1 hafta sonra kontrole çağrıldıkları saptanmıştır (Tablo 4.23).

De Castro ve ark. (90) FKÜ bilgisini değerlendirdiği çalışmada annelerin % 32’sinin çocuklarının hastalığının adını bilmediği, % 45’inin tedavi konusunda yeterli bilgisinin olmadığı, % 53’ünün de çocuklarını klinik izlem için götürmeleri gerektiğini bilmedikleri gösterilmiştir. Anne-babalardaki bu bilgi eksikliğinin nedenleri arasında aileye hiçbir zaman yeterli bilgi verilmemesi, verilen bilginin aile tarafından anlaşılmamış olması veya duyuşal ve zihinsel nedenlerle verilen bilginin anlaşılmasına karşın uygulanmamış olabileceği varsayılmaktadır. Etkinliğin sağlanmasında doktor, diyetisyen, hemşire, hasta işbirliğinin gerekli olduğu, farklı dönemlerde bireyin bilgi düzeyini değerlendiren eğitimlerin yapılmasının gerekliliği vurgulanmıştır (90).

Bu çalışmada da yer alan sağlık uzmanlarının tamamı FKÜ’de etkin tıbbi beslenme tedavisinde göz önünde bulundurulması, atlanmaması gereken ilk konuyu bireyi tedavi planı içine çekecek etkin eğitim ve bununla birlikte kan FA düzeylerinin ölçüm sıklığı, klinik izlem olarak belirtmişlerdir.

Bu çalışmada pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinde çalışan sağlık uzmanlarının yaş gruplarına göre tıbbi beslenme tedavisinde hedef olarak kabul ettikleri kan FA (mg/dL) düzeyleri değerlendirildiğinde, merkezlere göre hedef olarak kabul edilen kan FA düzeyleri arasında tüm yaş grupları için farklılıklar olduğu saptanmıştır (Tablo 4.24). Bu durum ülkemizde FKÜ’de tıbbi beslenme tedavisi uygulamalarındaki farklılığı net olarak ortaya koymuş, bireylerin tedavi merkezi değişikliği yaşamak zorunda kaldığı durumlarda (göç, ulaşım gibi) FKÜ’li birey/ailede yaşanacak karmaşa ve tedaviye uyumda zorluklara dikkat çekilmiştir.

Etkin tedavide başarıyı sağlamada bireylere temel olarak iki görev düşmektedir: İlki FA içeriği yüksek besinlerin alımının kısıtlanması, ikinci ise doğal besin kısıtlanmasının sonucu olarak oluşabilecek protein ve vitamin/mineral

eksikliklerini engellemek için FA'siz aminoasit karışımlarının tüketilmesidir. Tedavinin kabul edilebilirliği, gereken aminoasit alımının azaltılması, karışımın tadının daha iyi duruma getirilmesi, vitamin ve minerallerin tablet olarak tüketilmesi ile artmaktadır. Beş yıllık süreç boyunca yeni bir FA'siz aminoasit karışımının uzun dönemdeki güvenilirliği, etkinliği ve kabul edilebilirliği 4-10 yaşlar arasındaki 25 FKÜ'li bireyde değerlendirilmiştir. Tedaviye uyum 4 günlük besin tüketim kaydı ve tedavi ürünlerinin tüketilen miktarlarının kayıtlarının tutulması ile izlenmiştir. Çalışmanın başlangıcından sonuna kadar belirlenen ortalama protein tüketimi 0.7 g/kg'dan, 1.2 g/kg'a çıkmış, ayrıca tüketilen FA'siz aminoasit karışımı alımında da belirgin düşüş gösterilmiştir. Bulgular tedavi için yaklaşımın güvenli, etkin, uygun tatta, kabul edilebilir FA'siz aminoasit karışımı ile olması gerektiğini göstermiştir (91).

Diyete uyumu güçleştiren nedenler, FA'siz aminoasit karışımları ile yeterli protein alınması için fazla miktarlarda tüketilmeleri gerekliliği, hazırlama ve saklama güçlüğüdür. Ez ziyaretleri ile hazırlama şeklinin anlatımı ve ayrıca tadı daha iyi olan ürünlerin, meyveli, unlu bar ve kapsüller şeklinde hazırlanmış protein kaynaklarının kullanımının daha kolay olduğu bulunmuştur (92).

Bu çalışmada pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinden sadece birinde (Dokuz Eylül), tıbbi beslenme tedavisinin temel bileşeni FA'siz aminoasit karışımının temini konusunda ailelerin sorun yaşadıkları belirtilmiş, sorun olarak da ailelerin sosyal güvencelerinin olmaması nedeni ile alamamaları gösterilmiştir. Merkezlerinin tamamında, FKÜ'li bireylerin ailelerine ilk tıbbi beslenme tedavi planları anlatılırken, FA'siz aminoasit karışımının nasıl hazırlanacağını uygulamalı olarak anlatıldığı ifade edilmiştir.

Ayrıca pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinden üçünde (Hacettepe, Dokuz Eylül, Cumhuriyet), tatlarının kötü olması, okul çağı döneminde bireyler, okul, arkadaş, çevre baskısı, mama algısı nedenleri ile FA'siz aminoasit karışımlarının tüketiminde sorun yaşandığı belirtilmiştir.

Önerilerin aksine bazı hastalar günlük aminoasit karışımlarını günde 1 veya 2 öğün olarak tüketmektedirler. Bu kan FA'deki hızlı değişiklikler, katabolizma ve idrar nitrojen kayıplarına neden olabilmektedir. Genç çocuklarda bildirilen kusma ve diare gibi bazı gastrointestinal semptomlardan da sorumlu olabilmektedir. Yeni

doğan döneminde günde 8 kez, bir yaşa kadar olan dönemde 6 kez ve 1 yaş sonrası ise günde en az 3-4 kez verilmesi önerilmekte, gün boyunca küçük dozlarda verilmesinin kan FA düzeyi kontrolü üzerinde daha etkili olduğu görülmektedir. Okul çağı çocuklar ve genç erişkinler aminoasit karışımlarını arkadaşlarının önünde okulda veya işte almayı reddetmektedirler (52).

Yaşları 1-11 arasında 16 FKÜ'li çocukta günlük aynı miktarda FA'siz aminoasit karışımının 24 saatlik süreçte farklı zamanlarda verilmesinin, plazma FA'nine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada FA'siz aminoasit karışımı, 10 saatte 3 eşit doza bölünerek (plan 1), 14 saatte 3 eşit doza bölünerek (plan 2), 14 saatte 4 eşit doza bölünerek (plan 3) ve 24 saatte 6 eşit doza bölünerek (plan 4) verilmiştir. Her bir çalışma planında dört saatte bir kan örnekleri alınmıştır. Altıncı ve yedinci günde besin tüketim kayıtları alınarak diyet uyumları değerlendirilmiştir. En yüksek ve en düşük FA düzeyleri arasında günlük ortalama fark 1. planda 140 mikromol/L, 2. planda 100 mikromol/L, 3. planda 120 mikromol/L, 4. planda ise 40 mikromol/L olarak belirlenmiştir. Dördüncü planda, tüm FA düzeylerinin % 97'sinin 120 mikromol/L'nin altında olduğu, hiçbir düzeyin 40 mikromol/L'nin altına düşmediği gösterilmiştir. Sonuçta FA'siz aminoasit karışımının gün içinde dağıtılmasının plazma FA düzeylerinde durağanlık ve düşme oluşturduğu, diyet FA toleransında gelişme ile sonuçlanabildiği ifade edilmiştir (93).

Bu çalışmada sağlık uzmanlarının tamamı, FA'siz aminoasit karışımlarını >1 yaş bireylerde en az günde 3 öğün tüketilmesini ve mama, su, nişasta, şeker karışımı olarak hazırlanmasını önerdiklerini belirtmişlerdir. Bunun yanısıra tüm merkezlerde, özellikle adolesan yaş grubu bireylerde (12-18 yaş) FA'siz aminoasit tabletlerini de önerildiği belirtilmiştir.

Diyet proteininin birincil işlevi, büyüme, doku proteinlerinin onarımı ve nitrojen içeren ürünlerin sentezi için amino asitleri sağlamaktır. Yetersiz protein alımı özellikle elzem aminoasitlerin, net protein yıkımı ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca günümüzde özel gereksinimleri söz konusu olan bireylerde protein miktarından çok kalitesi konusunda tartışmalar sürmektedir (63).

Bu çalışmada yer alan sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinde. FKÜ'li bireyler için yaş gruplarına göre önerilen protein miktarlarının merkezler arasında farklılıklar gösterdiği saptanmış (Tablo 4.25), bu durumun büyüme-gelişme

ve etkin metabolik kontrolü etkileyeceğine dikkat çekilmiştir. Ayrıca, önerilen protein miktarının FKÜ'li bireyin kan FA düzeyi ve FA toleransına bağlı olarak, % 60-80'inin FA'siz aminoasit karışımından gelmesinin hedeflendiği belirtilmiştir.

Geniş bir yelpazede yol gösterici kitaplar olmasına karşın, düşük proteinli özel tıbbi ürünlerin pişirilmesinde birçok sorun vardır. Kuru, sert ve tatsız olmaları nedenleri ile hastalar tarafından kolay kabul edilmemektedirler. Ayrıca özel pişirme yöntemleri, zaman ve çeşitli pişirme cihazları gerektirmektedir. Düşük proteinli özel un karışımlarını yoğurmak, kıvamını tutturmak zordur, sonuç olarak pişirmedeki başarısızlık oranı yüksektir. Enerji içeriği yüksek düşük proteinli özel tıbbi besinlerin tüketimindeki azalma açlığa, açlık durumu da diyetle uyumsuzluk gibi sorunları beraberinde getirmektedir (52).

Bu çalışmada yer alan sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinden biri dışında (Dışkapı), tamamında FKÜ'li bireylerin düşük proteinli özel tıbbi ürünlerle ilgili,

- düşük proteinli özel tıbbi ürünlere ulaşamama,
- sosyal güvence nedeni ile ürünleri alamama,
- tatlarının kötü olması nedeni ile tüketememe,
- annelerin nasıl pişirileceğini bilmeme, değişim listeleri ile uyum sağlayarak planlayamama sorunlarının yaşandığı saptanmıştır.

FKÜ'de tıbbi beslenme tedavisinde önerilen besin miktarları, farklı merkezlerin kendilerine özgü olarak geliştirdikleri besinlerin FA içeriklerine bağlı olarak planlanmış FA değişim sistemi ile hesaplanmaktadır. Bu durum, tüketilmesi önerilen besinlerin tartılmasının gerekliliği nedeni ile uyumluluk konusunda zorluklarla sonuçlanabilmektedir (6).

Bu çalışmada yer alan sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinden altısında (Hacettepe, Dokuz Eylül, Erciyes, Çukurova, Cumhuriyet, Osmangazi) FKÜ'de tıbbi beslenme tedavisinin bileşeni olan besin değişimlerine uyum konusunda birey ve ailelerin sorun yaşadıkları, sıklıkla hangi besin grubu olduğu sorgulandığında ise ekmek, sebze ve meyve grubu olmak üzere tüm besin değişimlerine uyumda sorun yaşandığı belirtilmiştir.

Yapılan bir çalışmada, FKÜ'li birey ve anne-babalarının diyetle FA alımını belirlemek için hangi yöntemin kullandıkları ve bu yöntemlerin metabolik uyum ile

ilişkisi 0-29 yaş 327 Hollanda'lı bireyde anket yöntemi ile değerlendirilmiştir. Üç farklı yaş grubuna göre (10, 10-15, 16 yaş) 188 kişinin yer aldığı değerlendirmede, 75'inin tam ölçümleri (tartı), 75'inin tahminleri, 38'inin de her iki yöntemi de kullandıkları belirlenmiştir. Diyetle FA alımını hesaplayan birey sayısının yaşla artış gösterdiği, çocukluk döneminde tahmin yerine daha çok tam ölçümlerin kullanıldığı belirtilmiştir. Ayrıca FA düzeyleri açısından her iki yöntem arasında bir fark bulunmamış, günlük uygulamalarda "göz kararı"nın kolaylığına dikkat çekilmiştir. Hayatın ilk dönemlerinde tam ölçüm deneyiminin yararlı olacağı, ancak ilerleyen yaşlarda kazanılan pratikle tahmin yönteminin uygun olabileceği belirtilmiştir (94).

On Avrupa merkezinde izlenen genç FKÜ'lü bireylerin kan FA düzeylerinin farklı uygulamalara karşın benzediği gösterilmiş ve hiçbir uygulamanın bir diğerinden daha iyi olduğu belirtilmemiştir. Birçok FKÜ merkezi FA içeren besinlerin tartılmasını önermesine karşın, bireyler veya yakınlarının göz kararı porsiyon büyüklüğü aldıkları belirlenmiştir. Bunun yanı sıra FA değişimlerinde tartım yapmamak için geliştirilen yöntemlerin de kontrollü çalışmalarda başarısız olduğu gösterilmiştir (63).

Bu çalışmada pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde çalışan sağlık uzmanlarının tamamı FKÜ'li bireylerin tıbbi beslenme tedavilerine, besin değişimlerine uyumlarını artırmak, besin miktarlarını daha net belirlemek için mutfak tartısı kullandıklarını belirtmişler, ancak beş merkezde (Hacettepe, Ege, Dokuz Eylül, Çukurova, Dışkapı) besin değişimlerini anlatırken ortalama ölçüler kullanıldığında birey/ailenin uyumunun daha etkin olduğu ifade etmişlerdir.

FKÜ'li bireylerde ailenin diyetle ilgili yanlış uygulamaları, tek düze hazırlanan besinler, değişim listelerinin anlaşılmasına bağlı her öğünde aynı besinlerin tüketilmesi, çocuğun aşırı ısrarlarla ilgiyi her an üzerinde hissetmek istiyor olabilmesi açlığa, doymamaya neden olan etmenlerdir (17).

Bu çalışmada da sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinden ikisi dışında (Dışkapı ve Erciyes), tamamında FKÜ'li bireylerin önerilen beslenme programı ile doymadıkları saptanmış, doymama nedeni olarak,

- düşük proteinli özel tıbbi ürünlerin alınmaması,
- ailenin tükettiklerinden istenmesi belirtilmiştir.

Boşaltma diyetleri, kan FA düzeyi yüksek olan bireylerde 3-7 gün arasında dokularda biriken FA'ini boşaltmak için uygulanan diyetlerdir. Uygulanmasındaki temel amaç, kan FA düzeyini uygun sınırlara çekmek (2-6 mg/dL) ve böylece beyin hasarını önlemektir. Diyet düzenlenirken tüm protein gereksinmesi FA'siz aminoasit karışımlarından sağlanır. Enerji en yüksek düzeyde verilir, vitamin, mineral ve eser element desteği de FA'siz aminoasit karışımlarından karşılanır. FA, boşaltma diyeti esnasında kandaki düzeyinin yüksek olması nedeni ile hiç verilmez veya yaş gruplarına özgü tıbbi beslenme planı ayarlanarak miktarı azaltılır (17).

Bu çalışmada pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinde çalışan sağlık uzmanlarının tamamının, FKÜ'li bireylerde yüksek kan FA düzeylerinin izlendiği durumlarda boşaltma diyeti uyguladıkları, ancak farklı kan FA düzeylerinde boşaltma diyeti önerdikleri (Hacettepe 12 mg/dL, Ege, Dışkapı 12-15 mg/dL, Cumhuriyet, Erciyes, Osmangazi 15-20 mg/dl, Dokuz Eylül, Çukurova >20 mg/dL) saptanmıştır.

FKÜ tanısı konur konmaz, annelere emzirme konusunda psikolojik ve teknik desteğin sağlanmasının gerekliliği belirtilmekte, anne sütünün düşük FA ve zengin LCPUFA içeriği nedeni ile daha iyi bilişsel ve davranışsal gelişim sağlayacağına dikkat çekilmektedir (47).

Bu çalışmada yer alan sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinden, etkin kontrol sağlanamama endişesi nedeni ile bir tanesi dışında (Dışkapı), tamamında FKÜ tanısı konulduktan sonra da anne sütünün verilme durumunun devamının sağlandığı, uygulama olarak önce FA'siz aminoasit karışımı, daha sonra anne sütü verildiği saptanmıştır.

Bu çalışmada yer alan sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinden dördünün (Dışkapı, Hacettepe, Dokuz Eylül, Osmangazi) PUFA önerdikleri FKÜ'li bireyler olduğu, ancak önerilen yaş grupları arasında (yenidoğan, okul öncesi bireyler, okul çağı bireyler, maternal FKÜ) farklılıklar olduğu saptanmıştır.

Çalışmada yer alan sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinin tamamı FKÜ'li bireylerde tıbbi beslenme tedavisi için kliniklerine özgü bir protokolleri olduğunu belirtmişlerdir. Her bir merkezin ayrı ayrı protokollerinin olmasının, karşılaştırılabilir çalışmaların planlanmasına engel olacağına,



birey/ailelerde karmaşa yaşanmasına ve uygulamaların güvenirliği konusunda kuşkulara zemin hazırlayabileceğine dikkat çekilmiştir.

### **5.3.3. FK'li Bireylerde Büyüme-Gelişme ve Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi Konusundaki Uygulamalar**

Çalışmada yer alan sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinin tamamında, FK'li bireylerin büyüme-gelişme durumlarını izlemede doktor veya hemşireler tarafından yapılan vücut ağırlığı, boy uzunluğu antropometrik ölçümlerinin kullanıldığı saptanmıştır.

Sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinin dördünde (Erciyes, Cumhuriyet, Ege, Osmangazi) sağlık personelinin gözlemleri ve antropometrik ölçümler doğrultusunda FK'li bireylerde herhangi bir beslenme sorunu ile karşılaşmadığını, 3 merkezde (Dokuz Eylül, Hacettepe, Dışkapı) malnutrisyon, 1 merkezde de (Hacettepe) obezite ile sıklıkla karşılaşıldığı belirtilmiştir.

FK'li bireylerin beslenme durumlarını değerlendirmek için, antropometrik ölçümlerinin doğru referansla karşılaştırılmasının önemi bilinmektedir. Ulusal veri olmadığında, özel bir alan ve zamanda büyüyen çocukların kohort değerlendirmesinden öteye gidilememektedir. Ayrıca büyüme verileri değişik populasyonlarda, değişik ölçütler uygulanarak yapıldığında büyük farklılıklar göstermekte, en iyi büyümeyi tanımlamada keşişim değerleri değişmektedir. DSÖ 2007 büyüme eğrileri en iyi evre ve sağlık koşulları altında anne sütü alan ve sağlıklı çocukları kapsadığı için referans değil standart olarak tanımlanmaktadır. FK'li bireylerin vücut kompozisyon ölçümlerinin gerekliliği her geçen gün artmakta ve vücut kompozisyonlarının ölçümünün, tıbbi beslenme tedavisini değerlendirmede en etkin yol olduğu vurgulanmaktadır (63).

### 5.3.4. FKÜ'li Bireylerde Tedaviye Uyum Konusundaki Uygulamalar

FKÜ de en önemli sorun diyete uyumda yaşanabilmekte, FKÜ'li çocuklara yasaklanan besinler aileler tarafından da tüketilmemekte veya kilitli dolaplarda saklanmakta ve FKÜ'li bireylerden gizli olarak tüketilmektedir. Örneğin bir anne kızının dolaptan habersiz bir şey almasını engellemek için, dolabın kapağına bir zil yerleştirerek, böylece çocuğun dolabın kapağını açma girişiminden haberdar olduğunu belirtmiştir. Çocuğa aşırı koruyucu davranışlar göstermek, engellemek yerine eğitsel yaklaşım çok daha etkindir. Kan FA izlemlerinin sonuçları çocukla paylaşılmalı, ufak kaçamakların dahi sonucu etkilediği gösterilmelidir. Anne-babanın durumu kabullenmesi de, çocuğun uygun davranışlar geliştirmesinde son derece önemlidir. Yaşamın ilk aylarında, çocuk sadece kendine verilenleri tüketmekte ve hiçbir sorun gözlenmemektedir, yürümeye başladığı andan itibaren dışarıda bırakılan bisküvi veya ekmeğe kolayca ulaşabilmektedir. FKÜ çocuğun anlayabileceği etkin sözcüklerle anlatılmalı, normal büyüme-gelişmesi, zihinsel gelişimi için diyetin gerekliliği vurgulanmalıdır. >14 yaş FKÜ'li bireylerin değerlendirildiği bir toplantıda FKÜ bilgisinin son derece yetersiz olduğu, temel ilkelerin bilinmesine karşın, neden ve etki arasındaki ilişkinin kurulamadığı belirlenmiştir. Bireyler FKÜ'yi, besinlerin sindirimde görevli bir şeyin eksikliği, diyeti ise beyin için tehlike oluşturabileceği için uygulanması gerekir olarak ifade etmişlerdir. En sık ifade edilen tehlike 'normal olmamak' veya sonrasında 'zihinsel tehlikedir'. 'FKÜ bir hastalık mıdır?', sorusuna sadece bir kişinin evet yanıtı verdiği gösterilmiştir. Hepsi diyetin yaşam boyu gerekliliğini duyduğunu, ancak nedenini bilmediklerini ifade etmişlerdir. Sonuçta genç FKÜ'li bireylerin bilgilendirilmesinin en önemli sorun olduğu ifade edilmiş, FKÜ'li bireye anlatmak kadar anne-babaya da ne yapılması gerektiğini anlatmanın gerekliliği vurgulanmıştır (95).

Bu çalışmada yer alan sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinin beşinde (Hacettepe, Dokuz Eylül, Erciyes, Osmangazi, Çukurova), tıbbi beslenme tedavisine uyumsuzluğun en sık okul çağı ve adolesan dönemde, ikisinde (Cumhuriyet, Ege) sadece okul çağı dönemde, birinde ise (Dışkapı) sadece adolesan dönemde gözlemlendiği belirtilmiştir.

Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinin tamamında ülkemizde FKÜ tanı ve tedavi merkezlerinde tedavinin etkinliğini olumsuz olarak etkileyen,

düzeltilmesi gereken en önemli sorun olarak artan hasta sayısına karşın, yetersiz uzmanlaşmış sağlık personeli (özellikle diyetisyen) varlığı belirtilmiştir.

FKÜ’li bireyleri kalıtsal metabolik hastalıklar konusunda deneyimli uzman diyetisyenler tarafından izlenmelidir. Uzman diyetisyen, yaşamın erken döneminde tedavinin yaşam boyu süreceğinin farkında olmalarını sağlar, diyetin besinsel yeterliliğini değerlendirir, çocuğa diyetin sorumluluğunun verilmesi konularında aileyi yönlendirir, biyokimyasal izlem sonuçları hakkında aile ile iletişim halinde olur, okuldaki ara öğünler ve menü konusunda okul yönetimi ile, düşük proteinli özel tıbbi besinler konusunda gıda mühendisleri ile, metabolik hastalıklar üzerine ilgili pediatriistle iletişim halindedir, ev ziyaretlerinin yapılmasını planlar, metabolik kontrole göre diyetini düzenli olarak ayarlar, serbest besinleri, FA değişimlerini, FA’siz aminoasit karışımlarını anlatır, genç kızlarda gebelik boyunca tedavinin devamlılığının sağlar (96).

Ayrıca günümüzde, tedavi ve eğitim süresince görsellik, gençlerde uygulamalı yemek pişirme ve yöresel ürünlerle düşük proteinli tarifler geliştirerek, diyete ve çevreye uyum sağlamada yenilikler yapmasının önemi de vurgulanmaktadır. Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinin tamamında FKÜ’li bireylerin tedavisinde uyumu artıracak, tedaviyi etkin duruma getirebilmek için aile ve bireyi biraraya getiren koordineli eğitim uygulamaları ve pişirme sınıflarının güçlendirilmesi önerilmiştir.

### **5.3.5. FKÜ’li Bireylerde Klinik İzlem**

FKÜ’de bireyin tıbbi beslenme tedavisine uyumunun desteklenmesi, olası yanlış uygulamalar ve risklerin değerlendirilmesi için etkin klinik izlem kaçınılmazdır.

Bu çalışmada pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinin tamamında, birey/ailenin yaşam kalitesini değerlendiren testlerin, ayrıca ilk bir yaşta nöropsikolojik testler ve kemik mineral yoğunluğu ölçümünün yapılmadığı saptanmıştır. 0-3 ay, 3-6 ay, 6 ay-1 yaş grupları için izlem sıklıklarında benzerlik gösterilirken, diğer yaş gruplarında merkezler arasındaki izlem farklılıkları belirlenmiştir.

## 6. ARAŞTIRMANIN KISITLAYICI YÖNLERİ:

★Araştırmanın Türkiye'deki tüm pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde yapılmasının planlanmasına karşın, dört merkezin (İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi) çeşitli gerekçeler ile (Tablo 3.2) çalışma kapsamına alınmaması,

★Araştırmanın sekiz farklı pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinde tek bir araştırmacı tarafından yürütülmesi nedeni ile, merkezlere farklı zaman dilimlerinde ulaşılabilmesi, zaman dilimin geniş yaygınlık göstermesi,

★Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen tüm FKÜ/HFA'li bireylerin dosya kayıt bilgilerine (tanı tarihi, kan FA düzeyleri, antropometrik ölçümler) ulaşılamaması,

★Farklı pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen FKÜ/HFA'li bireylerin kan FA düzeyi ölçümlerinin farklı yöntemler ile yapılması,

★Farklı pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen FKÜ/HFA'li bireylerin antropometrik ölçümlerinin (vücut ağırlığı, boy uzunluğu) farklı bireyler tarafından alınmaması,

★Anket formunun doldurulmasında yeterince objektif olma durumunun sağlanamama olasılığı.

## 7. SONUÇLAR:

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

- 1) Sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinde toplam 23 doktor, 15 diyetisyenin çalıştığı, bu merkezler tarafından 1988 FKÜ'li, 780 HFA'li toplam 2768 bireyin izlendiği belirtilmiştir.
- 2) Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde araştırma yapıldığı tarihlerde çalışan doktor başına düşen FKÜ/HFA'li birey sayısının 173 (en fazla Hacettepe (458)), diyetisyen başına ise 184 (en fazla Dokuz Eylül (350)) olduğu gösterilmiştir. Tüm merkezlerde diyetisyen başına düşen hasta sayısının, doktorlardan daha fazla olduğu belirlenmiştir.
- 3) Bireylerin tanı yaşlarının 2006 yılında yenidoğan tarama programı tüm ülke genelinde başlatılmadan önce 1.00-9169.00 gün arasında değiştiği, ortanca değer ise 60.00 gün olduğu, 2006 yılından sonra ise 1.00-2040.00 gün arasında değiştiği, ortanca değer ise 2006 yılından önceki değerden daha düşük, 30.00 gün olduğu belirlenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).
- 4) Klasik FKÜ'li bireylerin kan FA medyan değerinin (mg/dL) 0.20-28.00 mg/dL arasında değiştiği ve ortanca değerlerinin 6.15 mg/dL olduğu belirlenmiştir. Merkezler arasında en düşük kan FA medyan düzeyine sahip yaş grubu ve cinsiyetlerin değişkenlik gösterdiği, toplam da tüm klasik FKÜ'li bireylerde ise <1 yaş grubunun en düşük (5.33 mg/dL) kan FA medyan düzeyine sahip olduğu saptanmıştır.
- 5) Çalışmada yer alan klasik FKÜ'li bireylerin kan FA medyan değerleri (mg/dL) ile tanı yaşları (gün) ve yaşları (yıl) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki gösterilmiştir ( $p<0.05$ ).
- 6) Beş-on yaş grubunda Hacettepe'de izlenen düşük zayıf bireylerin (% 13.9), diğer pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinde izlenen zayıf bireylerden (% 18.7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az olduğu gösterilmiştir ( $p<0.05$ ).
- 7) Beş yaş altı bireyler ile karşılaştırıldığında kısa boyluluk durumunun (% 8.8), on-on dokuz yaş grubunda oldukça yüksek (% 30.6) olduğuna dikkat çekilmiştir.

- 8) Beş-on yaş grubu bireylerde şişmanlık durumunun (% 11.3), beş yaş altı bireyler ile karşılaştırıldığında (% 2.1) daha fazla olduğu gösterilmiştir.
- 9) Çalışmada merkezlerin tamamında klasik FKÜ için kan FA (mg/dL) düzeyi tanımlaması aynı iken, orta derecede FKÜ, hafif derecede FKÜ ve HFA için tanımlamaların merkezler arasında farklılıklar gösterdiği saptanmıştır
- 10) Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinde çalışan sağlık uzmanlarının yaş gruplarına göre tıbbi beslenme tedavisinde hedef olarak kabul ettikleri kan FA (mg/dL) düzeylerinin tüm yaş grupları için farklılıklar olduğu saptanmıştır.
- 11) Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinde FKÜ'li bireyler için yaş gruplarına göre önerilen protein miktarlarının merkezler arasında farklılıklar gösterdiği saptanmıştır.
- 12) Sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinden, etkin kontrol sağlanamama endişesi nedeni ile bir tanesi dışında (Dışkapı), tamamında FKÜ tanısı konulduktan sonra da anne sütünün verilme durumunun devamının sağlandığı, uygulama olarak önce FA'siz aminoasit karışımı, daha sonra anne sütü verildiği saptanmıştır.
- 13) Sekiz pediatrik metabolizma ve beslenme merkezinin beşinde (Hacettepe, Dokuz Eylül, Erciyes, Osmangazi, Çukurova), tıbbi beslenme tedavisine uyumsuzluğun en sık okul çağı ve adolesan dönemde, ikisinde (Cumhuriyet, Ege) sadece okul çağı dönemde, birinde ise (Dışkapı) sadece adolesan dönemde gözlemlendiği belirtilmiştir.
- 14) Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinin tamamında ülkemizde FKÜ tanı ve tedavi merkezlerinde tedavinin etkinliğini olumsuz olarak etkileyen, düzeltilmesi gereken en önemli sorun olarak artan hasta sayısına karşın, yetersiz uzmanlaşmış sağlık personeli (özellikle diyetisyen) varlığı belirtilmiştir.
- 15) Pediatrik metabolizma ve beslenme merkezlerinin tamamında, birey/ailenin yaşam kalitesini değerlendiren testlerin, ayrıca ilk bir yaşta nöropsikolojik testler ve kemik mineral yoğunluğu ölçümünün yapılmadığı saptanmıştır. 0-3 ay, 3-6 ay, 6 ay-1 yaş grupları için izlem sıklıklarında benzerlik gösterilirken, diğer yaş gruplarında merkezler arasındaki izlem farklılıkları belirlenmiştir.

## 8. ÖNERİLER:

- 1) Ülke çapında yaygınlaştırılmış olan yenidoğan tarama çalışmalarının sorunları değerlendirilmeli, hedeflere ulaşılabilmek için tüm eksiklikler giderilmelidir. Uzmanlaşmış sağlık çalışanları tarafından toplumun bilinçlendirilmesi hedeflenmelidir.
- 2) Tıbbi beslenme tedavisinin en önemli ögesi olan FA'siz aminoasit karışımlarının önerilen miktarlarda ve uygun aralıklarda tüketilmesinin gerekliliği vurgulanmalı, olumsuz tatları nedeni ile tüketilmemesi durumunda değişik seçenekler önerilmeli, gelişen besin sanayii ile birlikte yenilenen ürünler konusunda aileler bilgilendirilmelidir.
- 3) FKÜ'li bireylerin diyetle uyumlarını, sosyal yaşamlarını kolaylaştıran, besin çeşitliliğini sağlayan, enerji açığını önleyen düşük proteinli özel tıbbi ürünlerin pişirilmesi, tüketilmesi, değişik tarifler geliştirilmesi konusunda sağlık çalışanları ailelerle işbirliği içinde olmalı, etkin pişirme sınıfları planlanmalı, bu ürünlere kolay ulaşım için farklı satış merkezleri oluşturulmalı, marketlerde satışı desteklenmeli ve ürünlerin ülkemizde de yaygın olarak üretilmesi için girişimlerde bulunulmalıdır. Ekonomik olarak gerekli önlemler alınmalıdır.
- 4) Bireylerde geç tanı, tıbbi beslenme tedavisine uyumsuzluk, tedavinin yeterince anlaşılması, eşlik eden vitamin-mineral yetersizlikleri nedenleri ile büyüme-gelişme geriliği ortaya çıkabilmektedir. Bireylerde boy uzunluğu, vücut ağırlığı gibi antropometrik ölçümler uygun aralıklarla izlenmelidir. Ayrıca çocukluk çağı obezitesindeki artış nedeni ile, FKÜ'li çocuklarda da düzenli olarak vücut analizlerinin yapılması, vücut yağ miktarının ölçümü ve obezite riski altında olanların da saptanması, ileriye dönük kronik hastalıkların önlenmesi gerekmektedir.
- 5) FKÜ'de tıbbi beslenme tedavisi konusunun, şuan ki durumun geliştirilmesi ve diyetin kısıtlılığının en aza indirgenmesi için yeni, değişik tıbbi yaklaşımların gelişmesine uygun çalışmaların artırılmasının zorunluluk olduğu belirtilmekte, FKÜ'li bireylerin vücut kompozisyonu ve büyüme verileri ile birlikte, protein, aminoasit ve mikrobesein ögesi gereksinimleri konusunda veriye gereksinim olduğu vurgulanmaktadır. En üst düzeyde beslenme tedavisini sağlayacak beslenme yaklaşımını içeren uluslararası standartlar olması gerekmektedir.

- 6) FKÜ tedavisinin yüksek maliyeti (FA'siz aminoasit karışımları, düşük proteinli özel tıbbi ürünler, sık klinik izlem) nedeni ile, hastalığın uygun tedavisinin sağlanması için hastaların sosyal güvence altında olmaları sağlanmalıdır.
- 7) Eğitim amaçlı sosyal etkinlikler, toplantılar, pişirme sınıfları, kamplar düzenlenerek FKÜ'li bireylerin erken yaşlardan itibaren uygun beslenme alışkanlıkları kazanmaları ve bunu yaşam tarzı haline getirerek yaşam boyu sürdürmeleri sağlanmalıdır.
- 8) Ayrıca bireylerin tıbbi beslenme tedavileri konusunda sorumluluklarının artmasını sağlayarak, kendi besin tüketimlerini değerlendirebilecekleri bilgisayarlı izlem yöntemi geliştirilmelidir. Böylece tedavide önemli görev üstlenen diyetisyenlerle FKÜ'li bireyler arasında görünür bir işbirliği oluşacak ve tedavilerine uyumları artacaktır.
- 9) FKÜ'de klinik izlemin gerekliliğine karşın, ülkemizde FKÜ tanı ve izlem için etkin hizmet veren merkez sayısı halen yetersizdir. Bu durum ailelerin güçlükler yaşamasına neden olmakta, uzak mesafelerden gelen aile ve bireylerin kan FA ölçümü yapılmadan önceki günleri yolda geçmekte, yetersiz besin tüketimine neden olabilmekte ve sonuçta kan FA düzeyleri bu nedenlerden etkilenebilmektedir. Kalıtsal metabolizma hastalıkları ile ilgilenen tanı ve tedavi merkezlerinin etkin ve uzmanlaşmış bir ekip organizasyonu ile yaygınlaştırılması bu konuda oluşabilecek olumsuzlukları engelleyecektir.
- 10) Artan merkez sayısına paralel olarak, bu merkezlerde çalışan sağlık personelinin güncel paylaşımlarını, tedavideki son uygulamaları, çalışmalarını, klinikte sıklıkla yaşadıkları sorunlarını paylaşabilecekleri, ortak bir veri tabanı planlanmalıdır. Ayrıca bu veritabanında, kliniklerde izlenen bireylere ait bilgilerin (tanı tarihleri, kan FA düzeyleri, antropometrik ölçümleri gibi) yer alması sağlanarak, bireylerin göç, ulaşım gibi nedenlerle değişik merkezlerde de izlem kolaylığı sağlanmalıdır.
- 11) Yenidoğan taramasından başlayarak, klinisyenlerin kalıtsal metabolik hastalıklarda uygun ve etkin önerilerde bulunabilecekleri, olumsuz sonuçların ortaya çıkmasını veya hızlanmasını engelleyebilecekleri tanımlanmış rehberlerin gerekliliği kaçınılmazdır. Metabolik hastalıklarda tıbbi ve tıbbi beslenme tedavisi



konusunda diyetisyen ve klinisyenlerin kullanabilecekleri rehberlerin sağlanması son derece acil bir gereksinimdir.

Klinik önerileri içeren rehberlerin, özel durumlarla karşı karşıya gelindiğinde düzenli uygulamaların yapılması için klinisyen, hasta ve aileleri bir arada değerlendiren öneriler içermesi özellikle vurgulanan konulardır.

Kalıtsal metabolik hastalıklar konusunda geliştirilecek rehberlerin,

- Metabolik hastalıklar konusunda çalışan diyetisyenler başta olmak üzere bu konudaki tüm sağlık ekibini kapsayan doğumsal metabolik hastalıklar konusundaki önerileri tanımlaması,
- Klinik uygulamalar ve merkezler arasında farklılıkları azaltması,
- Tıbbi ve tıbbi beslenme tedavisi önerilerini biraraya getiren uzlaşıları içermesi,
- Beslenme tedavisi veya diğer tedaviler konusunda klinisyenleri başarıya götürecek öneriler içermesi,
- Bireyin metabolik veya genetik değişikliklerde tıbbi beslenme tedavisindeki kalite tanımlarını içermesi,
- Hedef kan FA düzeylerine yönelik öneriler geliştirilmesi, yaşam boyu daha etkin bir denetim sağlanabilmesi için yaş gruplarına (yenidoğan, çocukluk, adolesan dönem, yetişkinlik) özgü uygun aralık sınıflandırmaları içermesi,
- Uygun kan FA düzeylerinin sağlanmasının yanısıra, beslenme yetersizliklerinin giderilmesi, aşırı kiloluluk ya da obezitenin önlenmesi konularını da içermesi,
- Bireyin yaşam kalitesinin geliştirilmesi ve klinisyenin etkinliğinin artırılması konusunda öneriler içermesi,
- Bireyin yaşam kalitesinin artırılarak, tıbbi, eğitim ve sosyal giderlerinin azaltılması konusunda net öneriler içermesi gerekmektedir.

**KAYNAKLAR**

- 1) Prasad C, Dalton L, CDE R, Levy H. Role of diet therapy in management of hereditary metabolic diseases. *Nutr Research* 18 (2):391-402, 1998.
- 2) Blau N, Spronsen F.J, Levy H.L. Phenylketonuria. *Lancet* 376 (9750):1417-27, 2010.
- 3) Scriver R.C, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia:Phenylalanine Hydroxylase deficiency.In: Scriver CR, Beaudet AL,Sly WS, Vale D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (8th ed). New York:McGraw-Hill Inc., 1667-1724, 2001.
- 4) Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Paci S, Riva E. Phenylketonuria:nutritional advances and challenges. *Nutr&Metabolism* 9:7, 2012.
- 5) Köksal G, Gökmen H. Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi. Hatiboğlu Yayınları: 124, 2000.
- 6) Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, Walter J. Minireview. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet and Metab* 104:31-9, 2011.
- 7) Spronsen FJ, Ahring K, Gizewska M. PKU-What is daily practice in various centres in Europe. *J Inherit Metab Dis* 32:58-64, 2009.
- 8) Ahring K, Belanger-Quintana A, Dokoupil K, Özel H ve ark. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clin Nutr* 28(3):1-6, 2009.
- 9) Portnoi P, MacDonald A, Watling R, Clarke B.J. A survey of feeding practices in infants with phenylketonuria. *J Human Nutr and Dietetics* 12:287-92, 1999.
- 10) Werner, E.R., Blau, N.,Thony, B. Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology. *Biochem J*, 438 (3): 397-414, 2011.
- 11) Lidsky AS, Law ML, Morse HG ve ark. Regional mapping of the phenylalanine hydroxylase gene and the phenylketonuria locus in the human genome, *Proc Natl Acad Sci* 82:6221-6225, 1985.
- 12) Mitchell J.J, Trakadis Y.J, Scriver C.R. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine* 13(8):697-705, 2011.

- 13) Centerwall S.A, Centerwall W.R. The discovery of Phenylketonuria: The story of a young couple, two retarded children, and a scientist. *Pediatrics* 105:89-103, 2000.
- 14) Hanley W.B. Minireview. Non-PKU mild hyperphenylalaninemia (MHP)-The dilemma. *Mol Genet Metab* 104(1-2):23-6, 2011
- 15) Targum S.D, Lang W. Research to practice. Neurobehavioral problems associated with phenylketonuria. *Psychiatry (Edgement)* 7(12):29-32, 2009
- 16) Özalp İ, Coşkun T, Ceyhan M ve ark. Yirmibirbin yenidoğanda fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi insidansı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 28:257-65, 1985.
- 17) Özalp İ, Coşkun T, Tokatlı A, Tokol S, Özgüç M, Köksal G, Erdem G, Yurdakök M. Neonatal screening in Turkey: 7 years experience in a developing country. *Screening* 4:139-147, 1995.
- 18) Güneral F, Özalp İ, Tatlıdil H. Heterozygous carriers of classical phenylketonuria in a sample of the Turkish population: detection by a spectrofluometric method. *J Inherit Metab Dis* 15(2):293-4, 1992.
- 19) Özbaş Sema. Türkiye’de yenidoğan tarama programı. Uluslararası Katılımlı IX. Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongre Kitabı, s:19, 2011.
- 20) Levy H.L. Phenylketonuria: Old disease, new approach to treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96:1811-3, 1999.
- 21) Hendriksz C.J, Walter J.H. Update on phenylketonuria. *Current Pediatrics* 14, 400-6, 2004.
- 22) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 108:972-82, 2001.
- 23) Duran G.P, Rohr F.J, Slonim A, Güttler F, Levy H.L. Necessity of complete intake of phenylalanine-free amino acid mixture for metabolic control of phenylketonuria. *J Am Diet Assoc.* 99:1559-63, 1999.

- 24)** Clarke T. R. J. Hyperphenylalaninaemias. 'Inborn Metabolic Diseases' (Ed. J.Fernandes, J.M. Saudubray, G. Va den Berghe, 3rd edition), Verlag Berlin Heidekberg, Germany, 169-184, 2000.
- 25)** Nagasaka H, Tsukahara H, Takatani T, Sanayama Y, Takayanagi M et al. Cross-sectional study of bone metabolism with nutrition in adult classical phenylketonuric patients diagnosed by neonatal screening. *J Bone Miner Metab* 29(6):737-43, 2011.
- 26)** Yılmaz Ö.Z. Yenidoğan tarama programı ile saptanmış hiperfenilalaninemili 260 hastanın demografik, klinik, antropometrik, nöropsikolojik yönden değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, 1996.
- 27)** Lord J, Thomason M.J, Littlejohns P, Chalmers R.A, Bain M.D, Addison G.M, Wilcox A.H, Seymour C.A. Secondary analysis of economic data:a review of cost-benefit studies of neonatal screening for phenylketonuria. *J Epidemiol Community Health* 53:179-86, 1999.
- 28)** Khemir S, Asmi M, Sanhaji H, Feki M, Jemaa R et al. Phenylketonuria is still a majör cause of mental retardation in Tunisia despite the possibility of treatment. *Clin Neu and Neurosurgery* 113:727-30, 2011
- 30)** Özalp İ. VIII. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolik Hastalıklar Kongre Kitabı, Sayfa: 146, 27-30 Nisan, 2005.
- 31)** Altunsu Tanju. Fenilketonüri taramasının dünü ve bugünü.VI. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongre Kitabı, s:122, 2008
- 32)** Zhang D, Li W, Zhang J, Tang W, Qian C et al. Study on urinary metabolic profile of phenylketonuria by micellar electrokinetic capillary chromatography with dual electrochemical detection-Potential clinical application in fast diagnosis. *Analytica Chimica Acta* 694:61-6, 2011
- 33)** Belanger-Quintana A, Burlina A, Harding C.O, Muntau A.C. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 104:19-25, 2011.
- 34)** Surtess R, Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 159(Suppl 2):109-113, 2000

- 35) Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Fiori L. Phenylketonuria: Dietary and therapeutic challenges. *J Inherit Metab Dis* 30(2):145-52, 2007
- 36) Dixon M. Breastfeeding in metabolic disease: how successful is this?. Dietitians Meeting, VIII International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Cambridge.
- 37) Rijn M, Bekhof J, Dijkstra T, Smit P, Moddermam P. A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 162:323-6, 2003.
- 38) Thompson S. Dietary requirements in phenylketonuria, 'Protocol for the use of XP Analog in Dietary Management of Phenylketonuria'. SHS International Limited, Australia, 1-2, 1996.
- 39) Przyrembel H, Bremer H. Nutrition, physical growth and bone density in treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 159 (Suppl 2):129-135, 2000.
- 40) Uzun M, Özer G, Yüksel B, Burgut R. Geç tanıli fenilketonüri olgularında büyüme, gelişme ve beslenme durumunun değerlendirilmesi. *Çukurova Ü Tıp Fak Derg* 24(4):138-145, 1999.
- 41) Fisberg R.M, Silva-Fernandes M.E, Schmidt B.J. Nutritional evaluation of children with phenylketonuria. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 117(5):185-91, 1999.
- 42) Ernest A.E, McGabe E.R.B., Neifert M.R. Guide breast-feeding the infants with phenylketonuria. DHHS Publication. HAS 79-5110, Washington. US Government Printing Office, 1979.
- 43) Francis D.E.M. Phenylketonuria 'Diets for sick children'. (Ed. B. Clayton). Blackwell Scientific Publications, London, 224-262, 1987.
- 44) The Ross Metabolic Formula System Nutrition Support Protocols, 3rd Edition, June, 1997.
- 45) Arnold L.G, Vladutiu C, Kirby R.S, Blakely E.M, DeLuca J.M. Protein insufficiency and linear growth restriction in phenylketonuria. *J Pediatr* 141:243-6, 2002.
- 46) MacDonald A, Rocha J.C, van Rijn M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 104:10-8, 2011.

- 47) MacDonald A, Rylance GW, Asplin D, Hall SK, Booth IW. Does a single plasma phenylalanine predict quality of control in phenylketonuria?. *Arch Dis Child* 78:122-6, 1998.
- 48) MacDonald A, Rylance G, Asplin D, Hall SK, Denmeade R, Booth IW. Timing of protein substitute in PKU. Inborn Errors Review Series, SHS, Number 8, March 1998.
- 49) Schulpis K.H, Kalogerakou M, Gioni V, Papastamataki M, Papassotiriou I. Glutamine, ornithine, c, trull, ne and arginine levels in children with phenylketonuria: The diet effect. *Clin Bio* 44:821-5, 2011.
- 50) P.B Acosta, S Yannicelli, B Marriage, R Steiner, B Gaffield, V Lewis, S Cho. Protein status of infants with phenylketonuria undergoing nutrition management. *J American Coll Nutr* 18(2):102-7, 1999.
- 51) MacDonald A, Ferguson C, Rylance G ve ark. Are tablets a practical source of protein substitute in phenylketonuria?. *Arch Dis Child* 88:327-9, 2003.
- 52) Spronsen F, Dijk T, Smit P A, Rijn M, Reijngoud D ve ark. Phenylketonuria: plasma phenylalanine responses to different distributions of the daily phenylalanine allowance over the day. *Pediatrics* 97(6):839-845, 1996.
- 53) Owada M, Aoki K, Kitagawa T. Taste preferences and feeding behaviour in children with phenylketonuria on a semisynthetic diet. *Eur J Pediatr* 159:846-50, 2000.
- 54) Ferguson C, Morris A.M. Changes in serum phenylalanine after overnight fasts in youngsters with phenylketonuria. *J Human Nutr and Dietetics* 12:213-8, 1999.
- 55) Gokmen-Ozel H, Ferguson C, Evans S, Daly A, MacDonald A. Does a lower carbohydrate protein substitute impact on blood phenylalanine control, growth and appetite in children with PKU? *Mol Genet Metab* 104:64-7, 2011
- 56) Van Rijn M, Hoeksma M, Sauer J.J.P, Modderman P, Reijngoud D et al. Diurnal variations in blood phenylalanine of PKU infants under different feeding regimes. *Mol Genet Metab* 104:68-72, 2011.

- 57) MacDonald A, Cochrane B, Woperets H, Loveridge N. Specific prebiotics in a Formula for infants with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 104:55-9, 2011
- 58) Yi HL S, Singh R.H. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 8(4):2008
- 59) Kaufman Seymour. A model of human phenylalanine metabolism in normal subjects and in phenylketonuric patient. *Proc.Natl.Acad.Sci* 96:3160-4, 1999.
- 60) Baysal A. Beslenme. Ankara, Hatiboğlu Yayınevi, Haziran, 1999.
- 61) Smith I, Brenton DP. Hyperphenylalaninemias. Fernandes J, Saudubray J-M, Van den Berghe (eds). *Inborn Metabolic Diseases:Diagnosis and Treatment* (2nd ed.)Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 147-60, 1995.
- 62) Giovannini M, Agostoni C, Biasucci G ve ark. Fatty acid metabolism in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 155 (suppl 1), 132-5, 1996.
- 63) Cleary M. The addition of fat to a protein substitute designed for Children with pku. A compilation of papers from the sixth international dietitians metabolic meeting SSIEM, Praque, Czech Republic, September, 2001.
- 64) Sanayama Y, Nagasaka H, Takayanagi M, Ohura T, Sakamoto O et al. Experimental evidence that phenylalanine is strongly associated to oxidative stress in adolescents and adults with phenylketonuria. *Mol Genet and Metab* 103:220-235, 2011.
- 65) Yi S.H.L, Kalbe J.A, Evatt M.L, Singh R.H. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of supplemental docosahexaenoic acid on cognitive processing speed and executive function in females of reproductive age with phenylketonuria: A pilot study. *Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids* 85:317-27, 2011ç.
- 66) Schulpis K.H, Karakonstantakis T, Bartzeliotou A, Karikas G.A, Papassotiriou I. The associations of serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins with selected trace elements and minerals in phenylketonuric patients on diet. *Clin Nutr* 23:401-7, 2004.
- 67) Lage S, Bueno M, Andrede F, Prieto JA, Delgado C et al. Fatty acid profile with phenylketonuria and its relationship with bone mineral density. *J Inherit Metab Dis.* (10): 2010.

- 68) Hanley W.B. Adult phenylketonuria. *Am J Med* 117:590-5, 2004.
- 69) Sitta A, Vanzin C.S, Biancini G.B, Manfredini V, Oliveira A.B et al. Evidence that L-carnitine and selenium supplementation reduces oxidative stress in phenylketonuric patients. *Cell Mol Neurobiol* 31(3):429-36, 2010
- 70) Özenoğlu Aliye. Fenilketonüride Diyet Tedavisi ve Düşük Proteinli Yemek Tarifleri. 2005.
- 71) MacDonal A, Rylance G, Asplin D, Booth IW. Practical and social aspects of PKU and diet. Inborn Errors Review Series. No:13. Dietary management of inborn errors of metabolic diseases. Royal College of Physicians, London. 7 March, 2003.
- 72) Belanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo A.M, MacDonald A et al. Diet in phenylketonuria: A snapshot of special dietary costs and reimbursement systems in 10 international centers. *Mol Genet Metab* 105:390-4, 2012.
- 73) MacDonald A, Rylance G, Davies P, Asplin D, Hall S.K, Booth I.W. Free use of fruits and vegetables in phenylketonuria. *J Inherit.Metab.Dis.* 26:327-338, 2003.
- 74) Spronsen F. J. Phenylketonuria management from an European perspective: A commentary. *Mol Genet Metab* 100 (2010):107-110.
- 75) Schweitzer-Krantz S, Burgard P. Survey of guidelines for the treatment of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 159(2):70-73, 2000.
- 76) Ahring K, Belanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM et al. Blood phenylalanine control in phenylketonuria:a survey of 10 European centres. *Eur J Clin Nutr* 1-4, 2010.
- 77) Fisch O.R, Matalon R, Weisberg S, Michals K. Phenylketonuria:Current dietary treatment practices in the United States and Canada. *J Am Coll Nutr* 16(2):147-51, 1991.
- 78) SPSS 15.0 for Windows İstatistik Paket Programı
- 79) T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Türkiye’de Okul Çağı Çocuklarında (6-10 yaş grubu) Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) Projesi Araştırma Raporu, Ankara, Temmuz, 2011.



- 80)** Durham-Shearer S, Lilburn M, Lee P. Producing an educational resource pack for adolescents and adults with pku. A Complilation of Papes From The Sixth International Dietitians Metabolic Meeting SSIEM, Praque, Czech Rebuplic, September, 2001.
- 81)** Jusiene R, Kucinskas V. Psychological adjustment of children with congenital hypothyroidism and phenylketonuria as related to parental psychological adjusment. *Medicina* 40(7):663-7, 2004.
- 82)** Rawlinson D, Cochrane B, Ferguson C, Macdonald A, Robertson L, Wyk K, Weetch E. The development of a self management package for Children with PKU. Inborn error review series No:14. Dietary management of metabolic disease. Royal College of Physicians, London. 12 March 2004.
- 83)** Bekhof J, Spronsen F, Crone R.M, Rijn M, Oudshoorn G.M.C, Verkerk H.P. Influence of knowledge of the disease on metabolic control in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 162:440-2, 2003.
- 84)** Jancar J. Increased life expectancy in people with untreated phenylketonuria. *J Int Disabilty Res* 42:97-9, 1998.
- 85)** Buhrdel P, Dabritz S, Theile H. Effect of dietary measures on body weight and height of children with phenylketonuria in East Germany. *Pediatr* 209 (1):26-9, 1997.
- 86)** Coşkun M, Tomak L, Peşken Y, Süren C, Ordulu F, Kaynar E, Ünal Ö, Kömür M.E. Samsun il merkezindeki beş yaş altı çocuklarda malnutrisyon prevalansı ve etkileyen bazı faktörler. *Türkiye Klinikleri*, 1999.
- 87)** Holm V.A, Kronmal R.A, Williamson M, Roche A.F. Physical growth in phenylketonuria : growth of treated Children in the PKU collabrative study from birth to 4 years of age. *Pediatrics* 63(5):700-7, 1979
- 88)** Burton H, Sanderson S, Shortland G, Lee P. Needs assessment and review of services for people with inherited metabolic disease in the United Kingdom. *J Inherit Metab Dis* 29:667-76, 2006

- 89)** Akroyd RMD, Lowe J, McMahon C, Webster DR, Wilson CJ. 2nd New Zealand National Dietetic Study Day for PKU. Inborn error review series No:14. Dietary management of metabolic disease. Royal College of Physicians, London. 12 March 2004.
- 90)** Marteau T.M, Johnston M, Plenicar M, Shaw R.W. Development of a self-administered questionnaire to measure women's knowledge of prenatal screening and diagnostic tests. *J Psychosomatic Res* 32 (4/5):403-8, 1988
- 91)** Prince A.P, McMurry M.P, Buist R.M. Treatment products and approaches for phenylektonuria:improved palatability and flexibility demonstrate safety, efficacy and acceptance in US clinical trials. *J Inher. Metab. Dis.* 20:486-98, 1997.
- 92)** MacDonald A, Rylance G, Davies P, Asplin D, Hall S.K, Booth I.W. Administration of protein substitute and quality of control in phenylketonuria: A randomized study. *J Inher. Metab. Dis.* 26:319-26, 2003.
- 93)** Stafford J, Cleary M, Mumford M. Group Clinic Model for Management of PKU. Inborn Error Review Series No:14. Dietary management of inborn errors of metabolic diseases. Royal College of Physicians London. 12 March 2004.
- 94)** Rijn M, Jansma J, Brinskma A, Bakker H.D, Boers G.H.J et al. A survey of natural protein intake in Dutch phenylketonuria patients: insight into estimation or measurement of dietary intake. *JADA* 108:1704-7, 2008.
- 95)** Gassio R, Campistol J, Vilaseca M.A, Lambruschini N, Cambra F.J, Fuste E. Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet?. *Acta Paediatr* 92:1474-8, 2000.
- 96)** Akroyd RMD, Lowe J, McMahon C, Webster DR, Wilson CJ. 2nd New Zealand National Dietetic Study Day for PKU. Inborn error review series No:14. Dietary management of metabolic disease. Royal College of Physicians, London. 12 March 2004.



Sayı: B.30.2.HAC.0.05.07.00

1732

5 Eylül 2012

**ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

**Toplantı Tarihi : 28 AĞUSTOS 2012 SALI**

**Toplantı No : 2012/08**

**Proje No : LUT 12/83 (Değerlendirme Tarihi 26.07.2012)**

**Karar No : LUT 12/83 - 10**

Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Gülden Köksal'ın sorumlu araştırmacısı olduğu Uzm. Dyt. Tuğba Küçükkaşap'ın tezi olan LUT 12/83 kayıt numaralı ve "Türkiye'de Fenilketonüri Hastalığında Tanı, Tedavi, İzlem ve Uygulamaların Saptanması" başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten Akarsu

(Başkan)

9 Prof. Dr. Songül Vaizoğlu

(Üye)

2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken

(Üye)

10. Prof. Dr. Melahat Görduysus

(Üye)

KATILMADI

3. Prof. Dr. Hakan S. Orer

(Üye)

11. Doç. Dr. R. Köksal Özgül

(Üye)

4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu

(Üye)

12. Doç. Dr. Cansın Saçkesen

(Üye)

KATILMADI

5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer

(Üye)

13 Doç. Dr. Ayşe Lale Doğan

(Üye)

KATILMADI

6. Prof. Dr. Meral Aksoy

(Üye)

14. Doç. Dr. S. Kutay Demirhan

(Üye)

KATILMADI

7. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay

(Üye)

15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl

(Üye)

8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal

(Üye)

16. Av. Meltem Onurlu

(Üye)

KATILMADI

KATILMADI

**EK-2: TÜRKİYE' DE FENİLKETONÜRİ HASTALIĞINDA TANI, TEDAVİ, İZLEM VE UYGULAMALARIN SAPTANMASI NA YÖNELİK ANKET FORMU**

“Pediatrik Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği”nde çalışan sağlık personeli sayısı:

	<u>Sayı</u>
Doktor	.....
Diyetisyen	.....
Hemşire	.....
Çocuk gelişimci	.....
Sosyal hizmet uzmanı	.....
Psikolog	.....

İzlenen klasik FKÜ’li birey sayısı

< 1 yaş	.....
Okul öncesi (1-6 yaş)	.....
Okul çağı (7-12 yaş)	.....
Adolesan (12-18 yaş)	.....
Yetişkin (>18 yaş)	.....

İzlenen HFA’li birey sayısı

< 1 yaş	.....
Okul öncesi (1-6 yaş)	.....
Okul çağı (7-12 yaş)	.....
Adolesan (12-18 yaş)	.....
Yetişkin (>18 yaş)	.....

## A. FENİLKETONÜRİDE YENİDOĞAN TARAMASI VE TANI

1) FKÜ'de yenidoğan tarama programı ile ilgili sıkıntı yaşıyor ve programdaki aksaklıklar nedeni ile geç tanı sorunu ile karşılaşılıyor musunuz?

- a) Evet
- b) Hayır

2) Yanıt EVET ise, yenidoğan tarama programı ile ilgili olarak sıklıkla hangi sorunlar ile karşılaşılıyorsunuz?

- a) Sağlık personeli bu konuda eğitimsiz
- b) Ailelere yeterli bilgi verilmiyor
- c) Aileler çocuklarının hasta olduklarına inanmıyor, tedaviyi reddediyor
- d) Halen, evde yapılan doğumlarda FKÜ taraması yapılamıyor
- e) FKÜ tanısı alan bireylere ulaşma ve geri-dönüşte sorunlar var
- f) Diğer.....

3) Yeni tanı alan FKÜ'li bireylerin ailelerinde tedaviyi reddetme sorunu yaşıyor musunuz?

- a) Evet
- b) Hayır

4) Yanıt EVET ise, tedavinin red edilmesinde temel neden nedir?

- a) Yaşamın ilk günlerinde yenidoğan FKÜ'li bireyde görünür herhangi bir bulgu olmaması
- b) Ailenin eğitim düzeyinin düşük olması, inanmaması
- c) Ailenin ekonomik sınırlamaları, hastalığın yüksek maliyeti
- d) Aileye hastalık konusunda ikna edici yeteri kadar bilgi verilmemesi
- e) Ulaşım gibi nedenler ile ailenin tedavi merkezlerine gidip-gelme güçlüğü
- f) Diğer.....

5) Yeni tanı alan FKÜ'li bireyler tıbbi beslenme tedavileri planlandıktan, aileye hastalık ve diyet programları anlatıldıktan genellikle ne kadar süre sonra ilk kontrol için çağrılıyorlar?

- a) 1 hafta
- b) 15 gün
- c) 1 ay
- d) 3 ay
- e) 6 ay
- f) Diğer.....

6) FKÜ'de metabolik kontrolün göstergesi olarak değerlendirilen kan FA düzeyi ölçümleri merkezinizde hangi yöntem ile yapılıyor?

- a) HPLC
- b) Eliza
- c) Diğer.....

7) Kan FA düzeyi ölçümü bu konuda uzmanlaşmış sağlık personeli tarafından yapılıyor mu?

- a) Evet
- b) Hayır

8) FA düzeyi ölçümü için kan nasıl alınıyor?

- a) Guthrie karta
- b) Sıvı kan

9) Kan FA düzeylerine göre FKÜ/HFA tanımlamasını nasıl yapıyorsunuz?

- a) Klasik FKÜ .....mg/dL
- b) Orta derecede FKÜ .....mg/dL
- c) Hafif derecede FKÜ .....mg/dL
- d) HFA .....mg/dL

10) FKÜ'li bireyler klinik izlem için merkezimize geldiklerinde izledikleri yolu sıralar mısınız?

- .....Kan aldırma
- .....Metabolizma doktoru ile görüşme
- .....Diyetisyen ile görüşme
- .....Hastalık ve tedavi konusunda eğitim
- .....Kan sonuçlarını alma
- .....Çocuk gelişimci ile görüşme
- .....Özel ürünlerin temini

## **B. FENİLKETONÜRİLİ BİREYLERDE TIBBİ VE TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ**

1) Merkezinizde hangi FKÜ tedavi seçeneklerini uyguluyorsunuz?

- a) Tıbbi beslenme tedavisi
- b) LNAA
- c) BH4
- d) Hepsi
- e)

Diğer.....

2) BH4 tedavisi ile izlediğiniz FKÜ'li bireyler var mı?

- a) Evet
- b) Hayır

3) Yanıt EVET ise, sıklıkla hangi yaş grubundalar?

- a) Yenidoğan (0-1 yaş)
- b) Okul öncesi (1-6 yaş)
- c) Okul çağı (6-12 yaş)
- d) Adolesan (12-18 yaş)
- e) Yetişkin (18 yaş üzeri)

- 4) FKÜ'li bireylere rutin olarak BH4 yükleme testi uyguluyor musunuz?
- Evet
  - Hayır
- 5) Hangi durumlarda/kriterlerde BH4 tedavisine karar veriyorsunuz?
- Diyete uyumsuzluk durumunda
  - Adolesan yaş gruplarında
  - BH4 yükleme testine “+” yanıt oluşanlarda
  - BH4'ün sağlanabilirliğine göre
  - Diğer.....
- 6) BH4 yükleme testine “+” yanıtı nasıl tanımlıyorsunuz?
- Kan FA düzeyinde %.....düşme.....saat sonra  
.....gün sonra  
.....hafta sonra
- 7) FKÜ'li bireylerde rutin genotip analizi yapıyor musunuz?
- Evet
  - Hayır
- 8) Yanıt EVET ise, bu tedavi planınızı nasıl etkiliyor?
- .....
- 9) Hangi kan FA düzeylerinde FKÜ'li bireyler için düşük FA'li diyet (tıbbi beslenme tedavisi) öneriyorsunuz?
- >200 umol/L
  - >400 umol/L
  - >600 umol/L
  - Diğer.....
- 10) FKÜ tanısı alan bireylerin ailelerine, tanı konur konmaz tıbbi beslenme tedavisi konusunda eğitim veriliyor mu?
- Evet
  - Hayır
- 11) Yanıt EVET ise, eğitim kim tarafından, ne kadar süre, hangi yöntem ile (anlatım, bilgisayar destekli sunum, video kaydı izleme vb.) veriliyor?.....
- 12) FKÜ'de etkin tıbbi beslenme tedavisinde göz önünde bulundurulması, atlanmaması gereken ilk konu sizce nedir?
- Özel aminoasit formülü
  - Düşük proteinli özel tıbbi ürünler
  - Kan FA düzeylerinin ölçüm sıklığı, klinik izlem
  - Kan vitamin-mineral düzeylerinin izlemi
  - Bireyi tedavi planı içine çekecek etkin eğitim
  - Diğer.....

13) Etkin tıbbi beslenme tedavisi için hedef olarak kabul ettiğiniz kan FA düzeyleri nedir?

Yenidoğanlar	.....mg/dL
Okul ncesi yaş grubu bireyler	.....mg/dL
Okul ağı yaş grubu bireyler	.....mg/dL
Adolesan yaş grubu bireyler	.....mg/dL
Maternal FK –gebelik öncesi	.....mg/dL
-gebelikte	.....mg/dL

14) FK tanısı alan bireylerde tıbbi beslenme tedavisinin temel bileşeni olan aminoasit formulasının temini konusunda aileler sorun yaşıyor mu?

- a) Evet
- b) Hayır

15) Yanıt EVET ise, yaşanan sorunlar nedir?

- a) Ailelerin sosyal güvencesi yok alamıyorlar
- b) Yaşadıkları bölgelerde aminoasit formulasını temin edemiyorlar, eczaneler bilmiyor, bulamıyorlar
- c) FK’de tıbbi beslenme tedavisinde aminoasit karışımlarının önemi yeterince kavratılmadığı için aileler önem vermiyor, almıyorlar
- d) Diğer.....

16) FK’li bireylerin ailelerine ilk tıbbi beslenme tedavi planları anlatılırken, aminoasit formulasının nasıl hazırlanacağı uygulamalı, görsel olarak anlatılıyor mu?

- a) Evet
- b) Hayır

17) FK’li bireylerde aminoasit formulasının tüketimi ile ilgili sorun yaşanıyor mu?

- a) Evet
- b) Hayır

18) Yanıt EVET ise, ne gibi sorunlar yaşanıyor?

- a) Tatları kötü, tüketmek istemiyorlar
- b) Okul ağı döneminde bireyler okul, arkadaş, evre baskısı, mama algısı nedeni ile tüketmek istemiyor, utanıyorlar
- c) Aminoasit formulasının hazırlanması zor geliyor
- d) nerilen miktar fazla geliyor, tketemiyorlar
- e) Diğer.....

19) FK’li bireyler için önerdiğiniz protein miktarı (g/kg/gün)

0-3 ay	.....
3-6 ay	.....
6 ay-1 yaş	.....
1-3 yaş	.....
4-10 yaş	.....
> 10 yaş	.....



20) Önerdiğiniz protein miktarının ne kadarının aminoasit formulasından gelmesini hedefliyorsunuz?

- a) % 20
- b) % 40
- c) % 50
- d) % 60
- e) Diğer.....

21) Aminoasit formulasını >1 yaş bireylerde günde kaç öğün tüketilmesini öneriyorsunuz?

- a) 1 öğün
- b) 2 öğün
- c) 3 öğün
- d) Diğer.....

22) Aminoasit formulasının genellikle nasıl hazırlanmasını öneriyorsunuz?

- a) Sadece su ile
- b) Mama, su, nişasta, şeker karışımı ile
- c) Meyve sularının içine karıştırılarak
- d) Diğer.....

23) Toz aminoasit formulaları dışında tablet olanları da öneriyor musunuz?

- a) Evet
- b) Hayır

24) Yanıtınız HAYIR ise neden?

- a) Tablet sayısı fazla oluyor, tüketilemiyor
- b) Toz formula kadar uygun olduğuna inanmıyorum
- c) FKÜ'li bireylerden tabletler konusunda şikayetler aldım (ne tür şikayetler.)
- d) Diğer.....

25) Yanıtınız EVET ise sıklıkla hangi hasta grubunda öneriyorsunuz?

- a) Okul öncesi yaş grubu bireyler (1-6 yaş)
- b) Okul çağı yaş grubu bireyler (6-12 yaş)
- c) Adolesan yaş grubu bireyler (12-18 yaş)
- d) Gebe FKÜ'li bireyler
- e) Diğer.....

26) İzlediğiniz FKÜ'li bireyler düşük proteinli özel tıbbi ürünler ile ilgili sorun yaşıyorlar mı?

- a) Evet
- b) Hayır

27) Yanıt EVET ise, hangi sorunları yaşıyorlar?

- a) Düşük proteinli özel tıbbi ürünlere ulaşamama
- b) Sosyal güvence nedeni ile ürünleri alamama
- c) Tatları kötü/tüketemiyor
- d) Erken yaş döneminde önerilmediği için birey alışmıyor, tatlarını sevmiyor, reddediyor
- d) Anne nasıl pişirileceğini bilmiyor
- e) Diğer.....

28) FKÜ'li aile ve bireylerde tıbbi beslenme tedavisinin bileşeni olan besin değişimlerine uyum sağlamakta sorun yaşanıyor mu?

- a) Evet
- b) Hayır

29) Yanıt EVET ise, sıklıkla hangi besin grubundaki değişimlere uyumsuzluk gözlüyorsunuz?

- a) Ekmek değişimleri
- b) Sebze değişimleri
- c) Meyve değişimleri
- d) Hepsi

30) Besin değişimlerine uyumu artırmak için uyguladığınız eğitim yöntemleri/araç-gereçler var mı, varsa neler?

- a) Evet ..... besin değişim modelleri.....pişirme sınıfları.....bilgisayar sunumları.....
- b) Hayır

31) FKÜ'li bireyler tıbbi beslenme tedavilerine, besin değişimlerine uyumlarını artırmak, besin miktarlarını daha net belirlemek için mutfak tartısı kullanıyorlar mı?

- a) Evet
- b) Hayır

32) Besin değişimlerini anlatırken, gözlemlerinizi doğrultusunda, birey/ailenin uyumu genellikle gram gibi net ölçüler belirttiğiniz de mi, yoksa ortalama ölçüler (orta boy, büyük boy, yemek kaşığı vb.) daha etkin sağlanıyor?

- a) Evet
- b) Hayır

33) İzlediğiniz FKÜ'li bireylerden önerdiğiniz beslenme programı ile doymama şikayeti alıyor musunuz?

- a) Evet
- b) Hayır

34) Yanıt EVET ise, sıklıkla hangi doymama nedeni ile karşılaşıyorsunuz?

- a) Düşük proteinli özel ürünleri alamıyor
- b) Düşük proteinli özel tıbbi ürünlerin tadını sevmiyor
- c) Sebze tüketmiyor
- d) Ailenin tükettiklerinden istiyor

35) Düşük FA içerikli tıbbi beslenme programında bireyin günlük FA toleransı doğrultusunda izin verilebilen/önerilen besinler

	<u>Hiç</u>	<u>Genellikle</u>	<u>HFA'li bireylerde</u>	<u>Bazı</u>
<u>bireylerde</u>				
Et/et ürünleri	.....	.....	.....	.....
Balık	.....	.....	.....	.....
Peynir	.....	.....	.....	.....
Yoğurt	.....	.....	.....	.....
Süt	.....	.....	.....	.....
Normal ekmek	.....	.....	.....	.....
Normal pirinç	.....	.....	.....	.....
Çikolata	.....	.....	.....	.....
Dondurma	.....	.....	.....	.....

36) FKÜ'li bireylerin beslenme programlarında önerdiğiniz enerji miktarı aynı yaş grubundaki sağlıklı bireyler ile aynı mı?

- a) Evet
- b) Hayır

37) Yanıt HAYIR ise, önerileriniz:

.....

.....

.....

38) FKÜ'li bireylerde büyüme-gelişme durumunda duraklama/gerileme veya uygun büyüme gelişme durumunu yakalayamama gibi durumlarda maltodekstrin modülü (fantomalt) desteği öneriyor musunuz?

- a) Evet
- b) Hayır

39) Yanıt EVET ise, sıklıkla hangi yaş grubunda, ne kadar miktarda öneriyorsunuz?

- a) Yenidoğan (0-1 yaş) .....ölçek/gün
- b) Okul öncesi (1-6 yaş) .....ölçek/gün
- c) Okul çağı (6-12 yaş) .....ölçek/gün
- d) Adolesan (12-18 yaş) .....ölçek/gün
- e) Yetişkin (18 yaş üzeri) .....ölçek/gün

40) FKÜ'li bireylerin beslenme programlarında kan FA düzeyine etkisi olmaması nedeni ile basit şeker tüketiminde sınırlama getirmemenin oluşturduğu sorunlar ile karşılaşılıyor musunuz?

- a) Evet
- b) Hayır

41) Yanıt EVET ise, sıklıkla ne tür sorunlar ile karşılaşıyorsunuz?

- a) Vücut ağırlığında artış
- b) Diş çürüklerinde artış
- c) Diğer.....

42) Hastalık durumlarında (enfeksiyon) FKÜ'li bireyler için beslenme önerilerinizde göz önünde bulundurduğunuz konular var mı?

- a) Evet
- b) Hayır

43) Yanıt EVET ise, nedir?

- a) Daha yüksek enerji tüketmesini sağlıyorum
- b) Düşük proteinli özel tıbbi ürün tüketimini artırıyorum
- c) Aminoasit formula miktarını artırıyorum
- d) Hepsi
- e) Diğer.....

44) FKÜ'li bireylerde yüksek kan FA düzeylerinin izlendiği durumlarda boşaltma diyeti uyguluyor musunuz?

- a) Evet
- b) Hayır

45) Yanıt EVET ise, hangi kan FA düzeylerinde boşaltma diyeti uyguluyorsunuz?

- a) 12 mg/dL
- b) 12-15 mg/dL
- c) 15-20 mg/dL
- d) Diğer.....

46) En sık hangi yaş grubunda boşaltma diyeti uyguluyorsunuz?

- a) Yenidoğan (0-1 yaş)
- b) Okul öncesi (1-6 yaş)
- c) Okul çağı (6-12 yaş)
- d) Adolesan (12-18 yaş)
- e) Yetişkin (18 yaş üzeri)
- f) Değişiyor

47) Genellikle ne kadar süre ile boşaltma diyetinin uygulanmasını öneriyorsunuz, bu diyetin içeriği nedir?

Yenidoğanlarda	.....mg/kg FA.....gün
Okul öncesi	.....mg/kg FA.....gün
Okul çağı	.....mg/kg FA.....gün
Adolesan	.....mg/kg FA.....gün
Yetişkin	.....mg/kg FA.....gün

48) Yenidoğanlarda FKÜ tanısı konulduktan sonra da anne sütünün verilme durumunun devamını sağlıyor musunuz?

- a) Evet
- b) Hayır

49) Anne sütü önerileriniz sıklıkla,

- a) Anne sütü tamamı ile serbest
- b) Anne sütünü kan FA düzeyine göre sınırlandırıp FA'sız aminoasit formulası ile birlikte verilmesi

50) Bu durumda anne sütünü verme şeklinde öneriniz,

- a) Önce anne sütü, sonra aminoasit formulası
- b) Önce aminoasit formulası, sonra anne sütü

51) Ne kadar süre anne sütüne devam edilmesini öneriyorsunuz?

- a) İlk 1 ay
- b) 2 ay
- c) 3 ay
- d) 4 ay
- e) Yenidoğanın kan FA düzeyine bağlı
- e) Diğer.....

52) FKÜ'li yenidoğanda anne sütünün verilmesini önermiyor iseniz neden:

- a) Annenin endişeli yaklaşımı
- b) Anne sütü ile metabolik kontrolü sağlamadaki zorluk
- c) Merkezimizde böyle bir deneyime sahip değiliz
- d) İzlediğimiz FKÜ'li bireyler genelde klasik FKÜ
- e) Diğer.....

53) FKÜ'li bireylerde hangi ayda tamamlayıcı besinlere başlıyorsunuz?

- a) 4. ay
- b) 6. ay
- c) Kan FA düzeyine göre (yüksek kan FA düzeylerinde ....erken, .....geç)
- d) Diğer.....

54) İlk tamamlayıcı besin olarak hangi besini öneriyorsunuz?

- a) Meyve suları
- b) Normal yenidoğan formulası
- c) Sebze çorba
- d) Düşük proteinli özel tıbbi ürün
- e) Diğer.....

55) PUFA desteği (ilaç olarak) önerdiğiniz FKÜ'li bireyler var mı?

- a) Evet
- b) Hayır

56) Yanıt EVET ise, önerme nedeniniz nedir?

- a) Yenidoğan döneminde gereksinimlerini karşılayamadıkları için
- b) PUFA'nın IQ (zeka katsayısı) üzerine etkisi nedeni ile
- c) İzlediğimiz bireylerde görme ile ilgili sorunlar yaşandığı için
- d) Yetersizliği önlemek için
- e) Diğer.....

57) Yanıt EVET ise, sıklıkla hangi yaş grubunda öneriyorsunuz?

- a) Yenidoğan
- b) Okul öncesi bireyler
- c) Okul çağı bireyler
- d) Adolesanlar
- e) Maternal FKÜ'li bireyler
- f) Diğer.....

58) Yanıt EVET ise, ne kadar miktarda, ne kadar süre ile öneriyorsunuz?

.....mg/gün.....

59) Kliniğinize özgü FKÜ'li bireylerde tıbbi beslenme tedavisi için bir protokolünüz var mı?

- a) Evet
- b) Hayır

60) Yok ise hangi protokolü uyguluyorsunuz?

- a) UK
- b) Almanya
- c) Diğer.....

**C. FKÜ'Lİ BİREYLERDE BÜYÜME-GELİŞME VE BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

1) FKÜ'li bireylerin büyüme-gelişme durumlarını izlemede hangi antropometrik ölçümleri kullanıyorsunuz?

- a) Boy uzunluğu, vücut ağırlığı
- b) Baş çevresi
- c) Üst orta kol çevresi
- d) Deri kıvrım kalınlıkları (triseps, biceps, subskapular)
- e) Hepsi
- f) Diğer.....

2) FKÜ'li bireylerin antropometrik ölçümlerini kim yapıyor?

- a) Doktor
- b) Diyet uzmanı
- c) Hemşire
- d) Aile kendisi
- e) Diğer.....

4) İzlemede kullandığınız antropometrik ölçümlerde hangi araç-gereçleri kullanıyorsunuz?

- a) Tartı
- b) Boy ölçer
- c) Kaliper
- d) Mezür
- e) Diğer.....

5) Antropometrik ölçümler dışında FKÜ'li bireylerde beslenme durumunun değerlendirilmesinde başka yöntemler kullanıyor musunuz?

- a) Evet
- b) Hayır

6) Yanıt EVET ise, hangi yöntemleri kullanıyorsunuz?

- a) Besin tüketim kaydı
- b) Kan prealbumin düzeyi
- c) Kan total protein
- d) Hb/Htc
- e) Diğer.....

7) Yanıt HAYIR ise, kullanmama nedeniniz nedir?

- a) Hasta yoğunluğu nedeni ile yetersiz zaman
- b) Antropometrik ölçümler yeterli
- c) Yüksek maliyet
- c) Diğer.....

8) Gözlemleriniz ve antropometrik ölçümler doğrultusunda FKÜ'li bireylerde sıklıkla hangi beslenme sorunu ile karşılaşılıyorsunuz?

- a) Malnutrisyon
- b) Obezite
- c) Hiçbiri
- d) Her ikisi
- e) Beslenme sorunu ile karşılaşmıyorum/uygun büyüme-gelişme

9) FKÜ'li bireylerde klinik olarak hangi besin öğelerinin yetersizlik durumunu izliyorsunuz?

- |               |               |
|---------------|---------------|
| a) B1         | g) D vitamini |
| b) B2         | h) Demir      |
| c) B6         | ı) Çinko      |
| d) B12        | i) Bakır      |
| e) Folik asit | j) Selenyum   |
| f) A vitamini | k) Diğer..... |
| g) E vitamini |               |

10) Yetersizlik durumunda bir besin desteği/ilaç öneriyor musunuz?

- a) Evet
- b) Hayır

11) Yanıt EVET ise, sıklıkla hangi besin desteğini, ne kadar miktarda, ne kadar süre ile öneriliyorsunuz?

.....mg/gün.....ay/yıl.....

12) FKÜ'li bireylerde kemik sorunları ile karşılaşılıyorsunuz musunuz?

- a) Evet
- b) Hayır

13) Yanıt EVET ise, sıklıkla ne tür kemik sorunları ile karşılaşılıyorsunuz?

- a) Düşük kemik mineral yoğunluğu
- b) Osteomalasia
- c) Raşizm/rikets
- d) Diğer.....

14) Düşük kemik mineral yoğunluğu belirlediğiniz bireylerde ne tür destek (ilaç) öneriliyorsunuz?

- a) Kalsiyum
- b) D vitamini
- c) Diğer.....



15) Düşük kemik mineral yoğunluğu belirlediğiniz bireylerde, bu durumun nedeni nedir?

- a) Ca/P emiliminin bozulması
- b) D vitamini yetersizliği
- c) Yetersiz Ca alımı
- d) Yetersiz fiziksel aktivite
- e) Aminoasit formulası ile alınan Ca'un düşük biyoyararlılığı
- f) Diğer.....

#### D. FENİLKETONÜRİLİ BİREYLERDE TEDAVİYE UYUM

1) FKÜ'li bireyler için tıbbi beslenme tedavisine uyum sizce nedir?

- a) Uygun kan FA düzeyi
- b) Uygun kan FA düzeyi+yaşam kalitesi (uygun büyüme-gelişme, IQ)

2) FKÜ'li bireylerde tıbbi beslenme tedavisine uyumu zorlaştıran en önemli etmen nedir?

Yenidoğan

- a) Sosyal güvencenin olmaması
- b) Aminoasit formulasının kötü tadı
- c) Düşük proteinli özel tıbbi ürünlere ulaşamama
- d) Ailenin yetenek/becerileri
- e) Ailenin diyeteye yeterince inanmaması
- f) Ailenin diyeteye uyumunu zorlaştıran sorunlarının (aminoasit formulasını hazırlama, düşük proteinli özel tıbbi ürünlerin hazırlanması vb.) sağlıklı personeli tarafından yetersiz zaman, mekan gibi nedenler ile çözümlenememesi
- g) Ailedeki birey sayısının fazla olması
- h) Anne-babanın yetersiz eğitim düzeyi
- i) Yeterli klinik izlemin yapılmaması/ulaşım
- j) Çevre, okul, sosyal çevre baskısı
- k) Hastalık ve tıbbi beslenme tedavisi konusunda yetersiz bilgi, eğitim
- k) Diğer.....

Çocuklar

- a) Sosyal güvencenin olmaması
- b) Aminoasit formulasının kötü tadı
- c) Düşük proteinli özel tıbbi ürünlere ulaşamama
- d) Ailenin yetenek/becerileri
- e) Ailenin diyeteye yeterince inanmaması
- f) Ailenin diyeteye uyumunu zorlaştıran sorunlarının (aminoasit formulasını hazırlama, düşük proteinli özel tıbbi ürünlerin hazırlanması vb.) sağlıklı personeli tarafından yetersiz zaman, mekan gibi nedenler ile çözümlenememesi
- g) Ailedeki birey sayısının fazla olması
- h) Anne-babanın yetersiz eğitim düzeyi
- i) Yeterli klinik izlemin yapılmaması/ulaşım
- j) Çevre, okul, sosyal çevre baskısı
- k) Hastalık ve tıbbi beslenme tedavisi konusunda yetersiz bilgi, eğitim
- k) Diğer.....

- Yetişkinler
- a) Sosyal güvencenin olmaması
  - b) Aminoasit formulasının kötü tadı
  - c) Düşük proteinli özel tıbbi ürünlere ulaşamama
  - d) Ailenin yetenek/becerileri
  - e) Ailenin diyeteye yeterince inanmaması
  - f) Ailenin diyeteye uyumunu zorlaştıran sorunlarının (aminoasit formulasını hazırlama, düşük proteinli özel tıbbi ürünlerin hazırlanması vb.) sağlıklı personeli tarafından yetersiz zaman, mekan gibi nedenler ile çözümlenememesi
  - g) Ailedeki birey sayısının fazla olması
  - h) Anne-babanın yetersiz eğitim düzeyi
  - i) Yeterli klinik izlemin yapılmaması/ulaşım
  - j) Çevre, okul, sosyal çevre baskısı
  - k) Hastalık ve tıbbi beslenme tedavisi konusunda yetersiz bilgi, eğitim
  - k) Diğer.....

3) Tıbbi beslenme tedavisine uyumsuzluğu en sık hangi yaş grubunda gözlemliyorsunuz?

- a) Yenidoğan
- b) Okul öncesi
- c) Okul çağı
- d) Adolesan
- e) Yetişkin
- f) Hepsi

4) Okula yeni başlayacak olan FKÜ'li bireyin öğretmenlerine hastalık ve tedavisi hakkında ekibiniz tarafından yazılı/sözlü bilgi veriliyor mu?

- a) Evet
- b) Hayır

5) FKÜ'li bireylerin tıbbi beslenme tedavisine uyumlarını sağlamak/artırmak için eğitim araç-gereçleri kullanıyor musunuz?

- a) Evet
- b) Hayır

6) Yanıt EVET ise, hangi araç-gereçleri kullanıyorsunuz?

- a) Kitapçık/broşür
- b) Özel tarifler
- c) Oyunlar
- d) Bilgisayar sunumları
- e) Diğer.....

7) FKÜ'li birey/aileleri bir araya getirmek, sorunlarını paylaşmalarını sağlamak ve yol göstermek amacı ile eğitim programları/günleri, kamplar, piknikler, pişirme sınıfları, etkinlikler planlıyor musunuz?

- a) Evet
- b) Hayır

8) Yanıt HAYIR ise, neden?

.....

9) FKÜ'li birey ve ailelerin özel düşük proteinli ürünleri pişirme yeteneklerini geliştirebilecekleri, uygulamaları görsel olarak izleyebilecekleri pişirme sınıfınız var mı?

- a) Evet
- b) Hayır

10) Yanıtınız EVET ise, pişirme sınıfında birey ve ailelere rehberlikte sorumlu birey kim?

- a) Doktor
- b) Diyetisyen
- c) Hemşire
- d) FKÜ bireylerin aileleri
- e) Diğer.....

11) FKÜ'li bireylerin, kan FA düzeylerini, büyüme-gelişme durumlarını, tıbbi beslenme tedavilerine uyumlarını izlemek için kullandığınız bir kayıt sisteminiz var mı?

- a) Evet
- b) Hayır

12) Yanıt EVET ise, kayıt sisteminiz nedir?

- a) Bilgisayar
- b) Hasta dosyaları
- c) Eski diyet listeleri
- d) Diğer.....

13) Ülkemizde FKÜ tanı ve tedavi merkezlerinde tedavinin etkinliğini olumsuz olarak etkileyen, düzeltilmesi gereken en önemli sorun sizce nedir?

.....

.....

.....

Sizce FKÜ'li bireylerin tedavisinde uyumu artıracak, tedaviyi etkin duruma getirecek hangi eğitim yöntemleri uygulanmalıdır?

.....

.....

.....

.....

## E.İZLEM

Sayfadaki tabloda yaş gruplarına göre izlem sıklıklarını belirtiniz.

1. 15 günde bir
2. Ayda bir
3. İki ayda bir
4. Üç ayda bir
5. Altı ayda bir
6. Yılda bir

	Yaş Grupları						MFKÜ
	0-3 ay	3-6 ay	6 ay-1 yaş	1-5 yaş	6-15 yaş	>15 yaş	
Klinik izlem							
Kan FA düzeylerinin ölçümü							
Klinik durumun değ., genel sağlık kont.							
Besin tüketim kaydının alınması							
Antropometrik ölçümler (vücut ağı., boy uz.)							
Kan vit-mineral düzeyleri							
Tam kan sayımı							
Nöropsikolojik testler							
Kemik mineral yoğunluğunun ölçümü							
Birey/ailenin tedavi konusundaki bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi							
Birey/ailenin yaşam kalitesini değerlendiren testler							

Öneriler veya eklemek istedikleriniz

.....