



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

**DİYET UYGULAYAN VEYA SAPROPTERİN HİDROKLORİD
ALAN FENİLKETONÜRİ HASTALARI VE AİLELERİNİN STRES
DÜZEYLERİ VE YAŞAM KALİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Dilara DEMİREL

UZMANLIK TEZİ

ANKARA



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

**DİYET UYGULAYAN VEYA SAPROPTERİN HİDROKLORİD
ALAN FENİLKETONÜRİ HASTALARI VE AİLELERİNİN STRES
DÜZEYLERİ VE YAŞAM KALİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Dilara DEMİREL

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. H. Serap Sivri**

**ANKARA
2020**

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof Dr. H.Serap Sivri danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığımı beyan ederim.

Dr. Dilara Demirel

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca sakinliği, bilgi birikimi ve güleç kişiliği ile beni hep destekleyen tez danışmanım ve Hacettepe İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi başhekimi Prof. Dr. H.Serap Sivri'ye,

Öğrenciliğimden başlayarak, asistanlığımın sonuna kadar olan süreçte başarılarıyla, disiplinleriyle, öğrenme ve öğretme sevgileriyle beni kendilerine hayran bırakan, kendime güvenimi kaybettiğimi hissettiğimde bana ilham veren ve rol modellerim olan Prof. Dr. Ayşegül Tokatlı , Prof. Dr. Göknur Haliloğlu, Prof. Dr. Seza Özen, Prof. Dr. Özlem Tekşam ve Prof. Dr. Ateş Kara'ya,

Tez yazım sürecinde yanımda olmaları dahi yeten can arkadaşlarım Selin Binay, Ezgi Türkoğlu Kalay ve Buğra Yüksel'e,

Geç bulduğum, çok sevdiğim ve desteklerini her an hissettiğim Derya ve Mehmet Akif İyidiker çiftine,

Her soruma sabırla cevap veren, tezimin her aşamasında bana büyük yardımları dokunan Klinik Psikolog Arda Yamaç Karaboncuk'a,

Benim için yapmayacağı şey olmayan canım annem ve artık yanımda olamasa da beni gözlediğini ve koruduğunu bildiğim canım babama,

Bu zor ve stresli dönemde desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Doruk Demirel'e ve ailemizin diğer yarısı Boncuk ve Minnie'ye

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Dilara Demirel Ankara, 2020

ABSTRACT

Demirel D. Evaluation of stress levels and quality of life of phenylketonuria patients on diet and/or sapropterin hydrochloride therapy and their parents, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis, Ankara, 2020.

Phenylketonuria is an autosomal recessive inherited disease caused by absence of the enzyme phenylalanine hydroxylase. Serum phenylalanine levels are responsible for clinical findings. Disease control is ensured by either phenylalanine restriction on diet or on some patients increasing phenylalanine tolerance by sapropterin hydrochloride therapy. The disease is hard to cope with both for the patients and their parents because of dietary obligation, high expenditures for the formulas required for the diet, requirement of regular clinical examinations and possible development of mental disability and psychiatric disorders in case of inadequate accordance to diet. Therefore, in this study we aimed to enlighten the stress levels and life hardships of phenylketonuria patients and their parents. Between January 2020 – June 2020, each phenylketonuria patient and their parent who arrived for their regular clinical visits, except for the ones with another chronic illness, the ones with diagnosed tetrahydrobiopterin metabolism disorder and the ones who are pregnant were included. A total of 156 patients were included. Parents were asked to fill the parenting stress index, Zarit burden interview and the strengths and difficulties questionnaire and children over the age of eleven were asked to fill the Rosenberg self-esteem scale, the state-trait anxiety inventory and strengths and difficulties questionnaire. We found a significant negative correlation between Rosenberg self-esteem scale and age at diagnosis, ($r=-.27$, $p=.035$), age of the mother ($r=-.33$, $p=.009$) and age of the father ($r=-.38$, $p=.004$). There was a significant positive correlation between the state anxiety disorder and age of the patient, ($r=.36$, $p=.006$), age of the mother ($r=.29$, $p=.031$) and age of the father ($r=.38$, $p=.024$). In child form of strengths and difficulties questionnaire; emotional problems part was significantly positively correlated with serum phenylalanine levels at diagnosis ($r=.35$, $p=.036$); total points were significantly positively correlated with serum phenylalanine levels at clinical examination ($r=-.34$, $p=.004$) and social problems part was significantly negatively correlated with the age of the father ($r=-.34$, $p=.047$). We found a significant positive correlation between Zarit burden index and number of siblings ($r=.195$, $p=.023$). In parent form of strengths and difficulties questionnaire; emotional problems part was significantly positively correlated with age of the patient ($r=.217$, $p=.032$), peer problems part was significantly positively correlated with age at diagnosis ($r=.211$, $p=.037$), behavioral problems ($r=.203$, $p=.045$) and attention deficit and hyperactivity ($r=.203$, $p=.045$) parts were significantly positively correlated with serum phenylalanine levels at diagnosis. As a result greater age at and higher serum levels of phenylalanine at diagnosis cause stress on patients and parents by increasing life hardships. Mothers, fathers, healthy siblings and the patients should be psychologically evaluated and support should be provided if needed.

Anahtar Kelimeler: Phenylketonuria, stress, caregivers burden

ÖZET

Demirel D. Diyet uygulayan veya sapropterin hidroklorid alan fenilketonüri hastaları ve ailelerinin stres düzeyleri ve yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi , Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020. Fenilketonüri, fenilalanin hidrosilaz enziminin eksikliği nedeniyle olan otozomal resesif geçişli kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Hastalığın klinik bulgularından serumda fenilalanin düzeylerinin yükselmesi sorumludur. Hastalığın kontrolü diyetle fenilalanin kısıtlaması ile veya bazı hastalarda sapropterin hidroklorid tedavisi ile fenilalanin toleransının artırılması ile sağlanır. Hastaların diyet uygulaması, tedavide gerekli mamaların maliyetli olması, düzenli poliklinik kontrollerine gelinmesi, diyet uygulanmadığı durumlarda zihinsel yetersizlik ve psikiyatrik semptomlar gelişebiliyor olması nedeniyle hem hastalar hem de hastaların bakım verenleri için baş etmesi güç bir hastalıktır. Bu nedenle bu çalışmamızda hastaların ve bakım verenlerinin stres düzeylerini, yaşadıkları güçlükleri ve bunların nedenlerini aydınlatmayı amaçladık. Çalışmaya Ocak 2020-Haziran 2020 tarihleri arasında Hacettepe İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Metabolizma polikliniğine başvuran; başka bir kronik hastalığı olmayan, tetrahidrobiopterin metabolizma bozukluğu saptanmamış olan ve gebe olmayan tüm fenilketonüri hastalar ve bu hastaların ebeveynleri dahil edildi. Çalışmaya toplam 156 hasta katıldı. Ebeveynlerden anne-baba stres ölçeği, bakım verme yükü ölçeği ve güçler ve güçlükler anketini; 11 yaş ve üzerinde olan çocuk hastalardan ise Rosenberg benlik saygısı ölçeği, durumluk ve sürekli kaygı envanteri ve güçler ve güçlükler ölçeğini doldurmaları istendi. Rosenberg ölçeği ile tanı alma yaşı ($r=-.27$, $p=.035$), anne yaşı ($r=-.33$, $p=.009$) ve baba yaşı ile ($r=-.38$, $p=.004$) negatif yönlü ve anlamlı ilişki saptandı. Durumluk kaygı envanteri ile hasta yaşı ($r=.36$, $p=.006$), anne yaşı ($r=.29$, $p=.031$) ve baba yaşı ile ($r=.38$, $p=.024$) anlamlı ve pozitif yönlü ilişki saptandı. Güçler ve güçlükler anketinin hasta formunda tanı anındaki serum fenilalanin düzeyi ile anketin duygusal alt boyutu arasında ($r=.35$, $p=.036$) anlamlı ve pozitif yönlü ; kontrol muayenedeki serum fenilalanin düzeyi ile toplam puan arasında anlamlı ve pozitif yönlü ($r=-.34$, $p=.004$), baba yaşı ile anketin sosyal alt boyutu arasında anlamlı ve negatif yönlü bir ilişki ($r=-.34$, $p=.047$) saptandı. Bakım verme yükü ölçeği ile kardeş sayısı ile arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki ($r=.195$, $p=.023$) saptandı. Güçler ve güçlükler anketinin ebeveyn formunda hastanın yaşı ile anketin duygusal alt boyutu arasında anlamlı ve pozitif yönlü ($r=.217$, $p=.032$), tanı alma yaşı ile anketin akran sorunları alt boyutu arasında anlamlı ve pozitif yönlü ($r=.211$, $p=.037$), tanı anındaki serum fenilalanin düzeyi ile anketin davranış alt boyutu ($r=.203$, $p=.045$) ve dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik boyutu ($r=.203$, $p=.045$) arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki saptandı. Sonuç olarak tanı alma yaşının ileri olması ve tanı anındaki fenilalanin düzeyinin yüksek olması hastaların ve ebeveynlerinin yaşam güçlüklerini arttırmakta, stres oluşturmaktadır. Anne, baba, sağlıklı kardeş/kardeşler ve hastanın psikolojik açıdan değerlendirilmesi ve gerekli durumda destek sağlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fenilketonüri, stres, bakım verme yükü

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Etik Beyan.....	i
Teşekkür.....	ii
Abstract.....	iii
Özet.....	iv
İçindekiler.....	v
Simgeler ve Kısaltmalar.....	viii
Şekiller.....	ix
Tablolar.....	x
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Fenilalanin.....	3
2.2. Fenilalanin Metabolizması.....	3
2.3. Fenilketonürinin Tanımı.....	4
2.4. Fenilketonürinin Tarihçesi.....	5
2.5. Kalıtsal Fenilketonüri Sıklığı ve Tarama Programı.....	6
2.6. Fenilketonürinin Genetiği.....	8
2.7. Kalıtsal Hiperfenilalaninemilerin Sınıflandırılması.....	9
2.7.1.Klasik Fenilketonüri.....	10
2.7.2. Orta Derecede Fenilketonüri.....	10
2.7.3. Hafif Fenilketonüri.....	10
2.7.4. Hafif Hiperfenilalaninemi.....	10
2.7.5. Tetrahidrobiopterin Metabolizmasının Bozuklukları.....	10
2.8. Fenilketonürinin Klinik Bulguları.....	12
2.9. Tedavi.....	13
2.9.1. Diyet Tedavisi.....	13
2.9.2. Tetrahidrobiopterin Tedavisi.....	15

2.9.3. Büyük Nötral Aminoasitler.....	15
2.9.4. Enzim Replasman ve Gen Tedavisi.....	16
2.10. Fenilketonürlü Hasta İzlemi.....	17
2.11. Maternal Fenilketonüri.....	17
2.12. Fenilketonürlü Hastaların ve Bakım Verenlerinin Yaşam Kalitesi.....	18
2.12.1. Yaşam Kalitesi ve Stres.....	19
2.12.2. Yaşam Kalitesi ve Sosyoekonomik Düzey İlişkisi.....	20
2.12.3. Yaşam Kalitesi ve Zaman ve Finans İlişkisi.....	20
2.12.4. Psikiyatrik Bozukluklar.....	22
2.12.5. Yaşam Kalitesi ve Sapropterin Tedavisi İlişkisi.....	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Çalışma Planı.....	24
3.2. Çalışma Grubu.....	24
3.2.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri.....	24
3.2.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri.....	24
3.3. Çalışma Dizaynı ve Hasta Örneklerinin Toplanması.....	24
3.3.1. Değerlendirme Araçları.....	25
3.3.1.1. Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği.....	25
3.3.1.2. Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri.....	25
3.3.1.3. Güçler ve Güçlükler Ölçeği.....	26
3.3.1.4. Bakım Verme Yüğü Ölçeği.....	26
3.3.1.4. Anne-Baba Stres Ölçeği.....	26
3.4. İstatistiksel Analiz.....	26
3.5. Etik Kurul Onayı.....	27
4.BULGULAR.....	28
4.1. Demografik Özellikler.....	28
4.2. Ölçeklerin Değerlendirilmesi.....	31
4.2.1. Hastaların Ölçeklerinin Korelasyon Analizleri.....	31
4.2.2. Ebeveynlerin Ölçeklerinin Korelasyon Analizleri.....	33

4.2.3. Gruplar Arası Karşılaştırmalar.....	34
4.2.4. Ölçekler Arası İlişki.....	37
5. TARTIŞMA.....	40
5.1. Hastaların Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	40
5.2. Ebeveynlerin Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	43
6.SONUÇLAR.....	46
7.KAYNAKLAR	48
8.EKLER	
EK-1 Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği	
EK-2 Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği	
EK-3 Güçler ve Güçlükler Anketi 2-4 Yaş Ebeveyn Formu	
EK-4 Güçler ve Güçlükler Anketi 4-17 Yaş Ebeveyn Formu	
EK-5 Güçler ve Güçlükler Anketi 11-17 Yaş Çocuk Formu	
EK-6 Anne-Baba Stres Ölçeği	
EK-7 Bakım Verme Yüğü Ölçeği	
EK-8 Etik Kurul Onam Formu	

KISALTMALAR

5HIAA	5-hidroksi indol asetik asit
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BH ₄	Tetrahidrobiyopterin
DHPR	Dihidropteridin redüktaz
DKE	Durumlu Kaygı Envanteri
FKÜ	Fenilketonüri
GGA	Güçler ve Güçlükler Anketi
GTF-SH	Guanozin trifosfat siklohidrolaz
GMP	Glikomakropeptid
HFA	Hiperfenilalaninemi
HVA	Homovanilik asit
L-DOPA	L-dihidroksifenilalanin
LAT-1	L tipi aminoasit taşıyıcısı 1
LNAA	Large nötral aminoasit
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
PAH	Fenilalanin hidroksilaz
PAL	Fenilalanin ammonia liyaz
PEG	Polietilen glikol
PKD	Pterin-4 α karbinolamin dehidrataz
PTPS	6-pürivoyil tetrahidropterin sentaz
SKE	Sürekli Kaygı Envanteri
SR	Sepiapterin redüktaz
TH	Tirozin-3-hidroksilaz
TPH	Triptofan-5-hidroksilaz

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Fenilalanin Döngüsü.....	4
Şekil 2.2. Prof. Dr. İmran Özalp.....	6
Şekil 2.3. Fenilketonüri Tarama Programının Tarihçesi.....	7
Şekil 2.4. Ulusal Yenidoğan Tarama Programı Fenilketonüri Akış Şeması.....	8
Şekil 2.5. Aromatik amino asitlerin hidroksilasyonu, tetrahidrobiyopterin sentez ve rejenerasyonu, fenilalanin metabolitlerinin oluşumu.....	11

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Hiperfenilalaninemi Görülen Tetrahidrobiyopterin Metabolizması Bozuklukları.....	10
Tablo 2.2. Fenilketonürinin Klinik Bulguları.....	12
Tablo 2.3. Fenilketonüri Tedavisinde Hedef Kan Fenilalanin Düzeyleri ve İzlem Sıklığı.....	14
Tablo 2.4. Maternal fenilketonüride görülen bulguların sıklığının genel populasyon ile karşılaştırılması.....	18
Tablo 4.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik Özellikleri.....	29
Tablo 4.2. Çalışmaya Alınan Hastaların Hastalık Özellikleri.....	30
Tablo 4.3. Hastaların Korelasyon Analizi Sonuçları.....	32
Tablo 4.4. Ebeveynlerin Korelasyon Analizi Sonuçları.....	34
Tablo 4.5. Hastaların Ölçek Puan Sıra Ortalamaları.....	35
Tablo 4.6. Ebeveynlerin Ölçek Puan Sıra Ortalamaları.....	36
Tablo 4.7. Ölçekler Arası Korelasyon Analizi.....	38

1.GİRİŞ

Fenilalanin karaciğerde fenilalanin hidroksilaz enzimi ile metabolize olan esansiyel bir aminoasittir. Bu enzim kofaktör olarak tetrahidrobiyopterin (BH₄) ihtiyaç duyar.[1] Hepatik PAH genindeki mutasyon ya da BH₄ metabolizmasındaki bir bozukluk hiperfenilalaninemiye yol açar. Enzim eksikliğinin düzeyine göre kan fenilalanin düzeylerinde değişken oranda yükseklikler olur ve düzeyi 20 mg/dl'nin üzerinde olan hastalar klasik fenilketonüri olarak adlandırılır [2].

Fenilalanin hidroksilaz eksikliği otozomal resesif geçişlidir. Bu nedenle akraba evlilik oranlarının yüksek olduğu ülkemizde hiperfenilalaninemi sıklığı ve ortalama 4500 canlı doğumda bir görülmektedir. Türkiye'de ulusal yenidoğan tarama programı 1994 yılından beri yürütülmekte ve bu sayede hastalar erken dönemde saptanabilmektedir [3]. Taramanın yapılmadığı, tanının geç konulduğu veya tedavinin geç başlandığı bireyler gelişimsel gerilik, değişik derecelerde zihinsel yetersizlik, nöropsikiyatrik bozukluklar, cilt bulguları ile başvurabilirler[4].

Fenilketonüri hastalığının tedavisinde en önemli unsur fenilalaninden kısıtlı diyet uygulamasıdır ve bu tedavi ömür boyu sürmelidir. Tedavinin hedefi kan fenilalanin düzeyini önerilen aralıklarda tutabilmektir, 12 yaşından küçük çocuklar için 6 mg/dl sınır kabul edilirken, 12-18 yaş arası çocuklarda ve erişkinlerde 10 mg/dl sınır kabul edilir[5]. Bu amaçla hastaların diyet uyumlarının izlemi için belirli aralıklarla kan fenilalanin düzeylerinin ölçülmesi, fizik muayene değerlendirmelerinin yapılması ve klinik izlemleri gereklidir. Diyet uygulamasının dışında bazı hastalar tetrahidrobiyopterin içeren farmakolojik ajanı oral yolla alarak da kısmen veya tamamen normal beslenebilir[6].

Yiyecek kısıtlaması konusunda duygusal zorlanma, çevrenin baskısı ile uygun diyeti vermekte zorlanma, diyet ürünlerinin temininin güçlüğü, diyet ürünlerinin yüksek maliyetli oluşu, sosyal ortamlarda diyete uymada zorlanma gibi nedenler diyet uyumunu

güçleştirmektedir[7]. Ayrıca diyet uyumunu sağlamak için hastaların veya bakım verenlerinin finansal ve zamansal açıdan kayıpları çok olmaktadır [8]. Bu nedenle fenilketonüri hastalarının ve ailelerinin yaşam kalitelerinin düşük ve stres düzeylerinin yüksek olduğu varsayılabılır. Bu nedenle planladığımız çalışmamızda fenilketonüri tanısı alan ve BH₄ metabolizma defekti olmayan hastalar ve ebeveynlerinin yaşam kalitesi ve stres düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

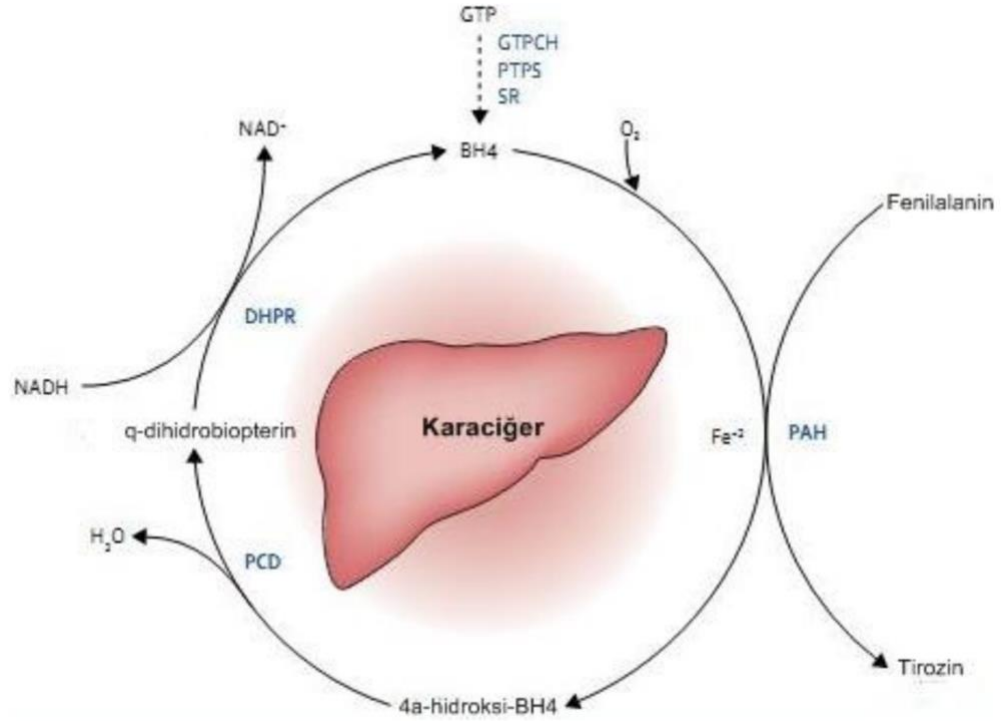
2.1 Fenilalanin

Fenilalanin insanlar için esansiyel olan (organizmanın işlev görebilmesi için dışarıdan alınması gereken) bir aminoasittir. Karaciğerde, tetrahidrobiyopterin kofaktör olduğu fenilalanin hidroksilaz enzimi aracılığıyla tirozine dönüştürülür. Tirozinin öncülü olan bu aminoasit dolayısıyla, dopamin ve noradrenalin üretilebilmesi için de gereklidir. Birçok protein ve enzimin sentezlenebilmesinde önemli rol oynar [1].

Enzim aktivitesinde olan bozukluklar sonucunda, fenilalanin vücutta birikir ve idrarla fenilpirüvik asit olarak atılır [2]. Fenilalanin hidroksilaz enziminin eksikliği sonucunda serum ve beyinde biriken fenilalaninin yol açtığı fenilketonüri gelişim basamaklarında gerilik, değişik derecelerde zihinsel yetersizlik, mikrosefali, egzema benzeri döküntüler, otizm, yaygın gelişimsel bozukluk, tekrarlayıcı davranışlar ve psikiyatrik semptomlara yol açar [9].

2.2. Fenilalanin Metabolizması

Fenilalanin metabolizmasında hız kısıtlayıcı basamak olma özelliğini taşıyan fenilalanin hidroksilaz enzimi (PAH), tetrahidrobiyopterin (BH₄), demir ve moleküler oksijenin kofaktör olduğu bir tepkime ile fenilalaninin tirozine dönüşümünü sağlar. Fenilalanin hidroksilaz enzimi karaciğerde bulunmaktadır [10]. Bu enzimin veya kofaktörünün eksikliği kanda fenilalanin birikimine ve tirozinin esansiyel bir aminoasit gibi davranmasına neden olur. Kanda yükselen fenilalanin büyük nötral aminoasit taşıyıcısı (LAT1) aracılığıyla beyine geçer. Bu durum tedavisiz kalırsa ilerleyici zihinsel yetersizlik ve buna ek olarak otizm spektrum bozukluğu, nöbetler, motor kayıplar ve psikiyatrik semptomlara yol açabilir [2]. Fenilalaninin ve kofaktörü olan BH₄'ün karaciğerdeki metabolizması Şekil 2.1'de görülmektedir.



Şekil 2.1 Fenilalaninin döngüsü. GTPCH: Guanozin trifosfat siklohidrolaz, PTP5: 6-pürivoyil tetrahidropterin sentaz, SR: Sepiapterin redüktaz, PCD: Pterin-4 α karbinolamin dehidrataz, DHPR: Dihidropteridin redüktaz, PAH: Fenilalanin hidroksilaz [2]

2.3. Fenilketonürinin Tanımı

Hiperfenilalaninemi (HFA), vücutta fenilalaninin tirozine dönüşümünden sorumlu olan fenilalanin hidroksilaz enziminin veya bu tepkimenin kofaktörü olan tetrahidrobiopterinin (BH₄) eksikliği sonucunda serumda fenilalanin düzeyinde artış görülmesini tanımlar. Serum fenilalanin düzeyinin 2 mg/dl (120 μ mol/L) üzerinde olmasına hiperfenilalaninemi denilir [11].

Fenilketonüri (PKU; MIM] 261600 otozomal resesif bir hastalık olup, metabolik komponenti (HFA) ve önemli bir klinik komponenti (zihinsel yetersizlik) olan bir fenotipe sahiptir. Kromozom 12q23.2 üzerinde bulunan ve L-fenilalanin hidroksilaz enzimini

kodlayan, fenilalanin hidrosilaz (PAH) genindeki mutasyonlar bu hastalığa yol açmaktadır[12].

2.4. Fenilketonürinin Tarihçesi

Fenilketonüri ilk kez Norveçli bir doktor ve biyokimyacı olan Asbjørn Følling tarafınca 1934 yılında tanımlanmıştır [13]. Følling klinikte gözlemediği; zihinsel yetersizlik, motor güçlükler ve cilt anomalileri olan 6,5 yaşında kız ve 4 yaşında erkek, iki kardeşin idrar tetkikini keton açısından incelerken; idrar örneklerine ferrik klorid eklediğinde (keton varlığında idrarda morumsu, olmadığında kahverengimsi- kırmızımsı renk değişikliği olur) idrarın koyu yeşil renk aldığını görmüştür. Sonrasında buna yol açan maddenin fenilpirüvik asit olduğunu saptayan Følling, o dönem bu maddeye ‘aptal asidi’ (idiotic acid) ismini vermiş ve günümüzde fenilketonüri olarak adlandırılacak hastalığı “oligophrenia phenylpyruvica” olarak ilk kez bildirmiştir [14].

İngiltere’de Dr. Horst Bickel 1953 yılında bu hastalarda dört haftalık fenilalanin içermeyen diyetle beslenme sonucunda kilo kaybı olduğunu görmüş, serum ve idrarda fenilalanin düzeyinin normale döndüğünü, idrarda fenilpirüvik asit atılımının durduğunu gözlemlemiştir. Hastaların gelişim basamaklarında düzelme görülmüştür. Diyete fenilalanin eklendiğinde 24 saat içerisinde hastalarda nörolojik gerileme olduğu gözlenmiştir. Daha sonra bu hastaların diyetlerine kısıtlı miktarda fenilalanin içeren mama eklediğinde, biyokimyasal sonuçların hala normal olduğunu ve hastaların uygun kilo alımının olduğunu gözlemlemiştir [15]. Gruter ise 1963 yılında, bu diyetin uzun dönemdeki sonuçlarının hiperaktif çocuklarda sakinleşme, apatik olan çocuklarda ise daha aktif hal alma şeklinde olduğunu bildirmiştir [16].

Dr. Robert Guthrie’nin 1963 yılında büyük popülasyonlarda hiperfenilalaninemiye tespit edebilmek için basit bir test geliştirmesi sonucunda, fenilketonüri ilk taranan hastalık olabileme şansını elde etmiştir [17]. Woo ve arkadaşları [12] tarafınca 1983 yılında

PAH geninin 12. kromozomdaki yeri gösterilmiştir. Şimdilerde Fenilketonüri etkili ve akılcı bir tedavinin olduğu ilk genetik hastalıklarından biri olarak görülmektedir.

2.5. Kalıtsal Fenilketonüri Sıklığı ve Tarama Programı

Guthrie'nin 1963 yılında "Guthrie Yöntemi" olarak adlandırdığı, bakteriyel inhibisyon yolu ile fenilalanin düzeyini ölçen yöntemi bulması üzerine, yenidoğanlarda fenilketonüri taraması başlatılmıştır [17]. Ülkemizde fenilketonüri yenidoğan tarama programı, Prof.Dr. İmran Özalp (Şekil 2.2) öncülüğünde 1981 yılında pilot çalışma yapılmış, 1983 yılında çerçevesi genişletilerek Ankara ilindeki çeşitli Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniklerinde ve Hacettepe Hastanelerinde doğan çocuklar, 1986 yılından itibaren de Ankara ve civar illerinden gelen örneklerle Hacettepe Üniversitesi'nde başlatılmış ve o dönemden beri çeşitli şekillerde yürütülmüştür [3].

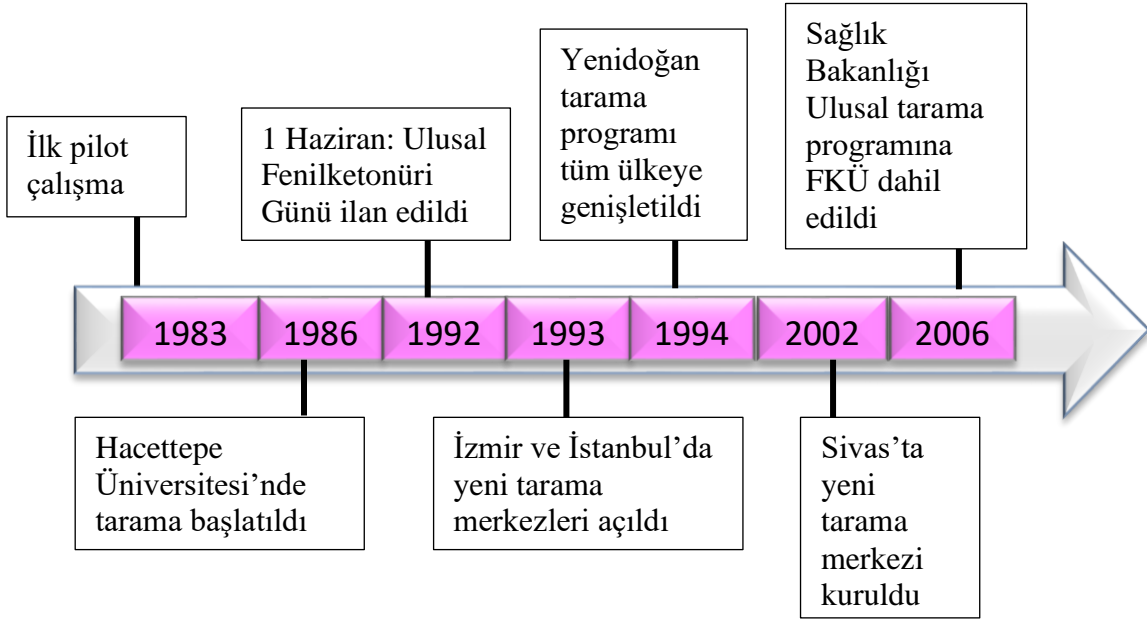


Şekil 1.2 Prof.Dr. İmran Özalp

Yenidoğan taraması için önce 36 ilde olacak şekilde başlatılan program, 1990 yılında tüm il merkezlerini ve 1994 yılında tüm ülkeyi kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Tüm yenidoğan bebeklerden alınan örnekler Hacettepe Üniversitesi, İstanbul Üniversitesi, Dokuz Eylül Üniversitesi ve Cumhuriyet Üniversitesi'ne gönderilerek fenilalanin

yüksekliği açısından değerlendirilmesi yapılmıştır. Fenilketonüri, 2006 yılında konjenital hipotiroidi ile birlikte ulusal yenidoğan tarama programına alınmıştır[18]. (Şekil 2.3)

Yenidoğan taramasında kan örneklerinin uygun alınması ve taşınması sonuçların doğruluğu açısından önem taşımaktadır. Kan alınması için bebeklerin topuğunun plantar (taban) yüzlerinin medial (iç) veya lateral (dış) kısımları kullanılmalıdır. Kan alma kağıdının tek yüzüne ve işaretli alanın tamamını kaplayacak ve her iki yüzünden de eşit büyüklükte kan lekesi izlenecek şekilde , kan örneği alınmalıdır. Kan alındıktan sonra düz bir zemin üzerinde oda sıcaklığında (18-22°C) 2-3 saat bekletilerek kurutulmalı , örnek kuruduktan sonra nem almayacak şekilde zarf içine konularak İl Sağlık Müdürlüğüne (İSM) ulaştırılana kadar kurumdaki bir buzdolabında kutu içinde bekletilmelidir[19].



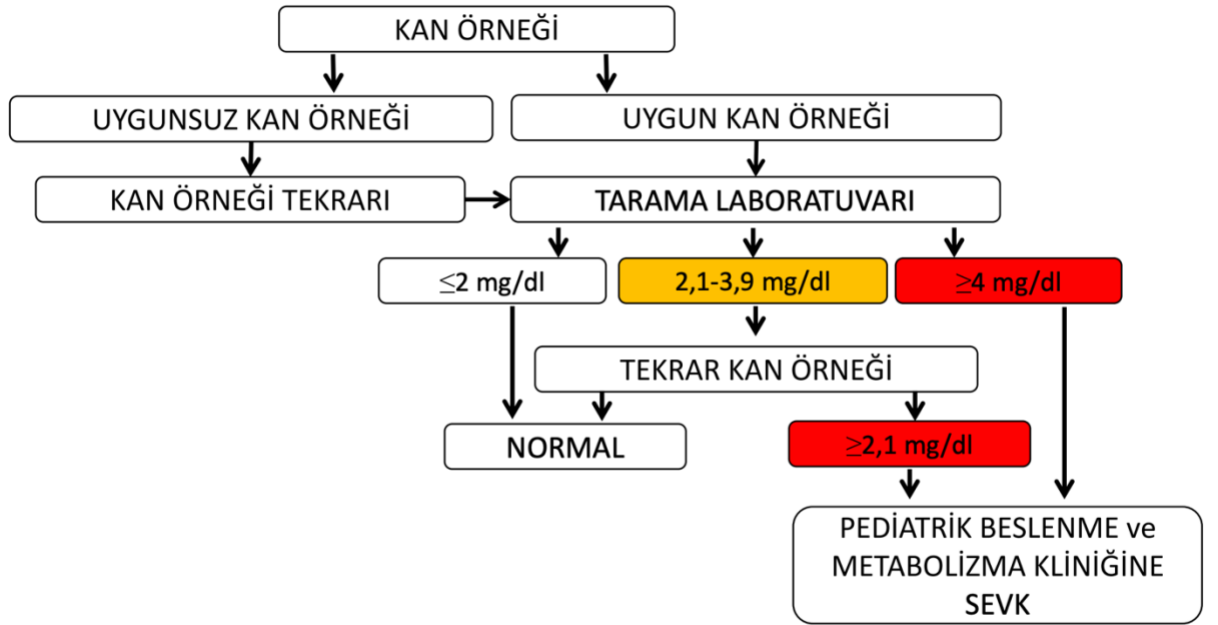
Şekil 2.3 Fenilketonüri Tarama Programının Tarihçesi

Hastalığın sıklığı Avrupa'da ortalama 1/10.000 iken A.B.D.'de 1/15.000'dir [20,21]. Dünya'da fenilketonüri sıklığının en düşük olduğu yer olan Finlandiya'da

1/100.000 olan bu oran, akraba evliliğinin çok sık görüldüğü bir ülke olan Türkiye’de 1/4000’dir [2,18,22].

Fenilketonüri için yapılan tarama kanda fenilalanin düzeyinin ölçümüne dayanmaktadır ve kan fenilalanin düzeyi $>120 \mu\text{mol/L}$ olan tüm vakaları saptar. Bu nedenle primer fenilalanin hidroksilaz enzim eksikliğinin; piterin defektleri, yüksek protein alımı, karaciğer hastalığı veya tedavi gerektirmeyen hiperfenilalaninemilerden ayırt edilmesi gereklidir [5].

Tarama programında fenilalanin yüksekliği saptanan vakalar metabolizma kliniklerine yönlendirilmektedir. (Şekil 2.4)



Şekil 3.4 Ulusal Yenidoğan Tarama Programı Fenilketonüri Akış Şeması [19]

2.6.Fenilketonürinin Genetiği

Fenilalanin hidroksilaz (PAH) kodlayan gen 13 ekzon ve 12 introndan oluşur, 100 kb genetik bilgi içermektedir ve 12. kromozomda (q22-24.1) yer alır. PAH eksikliği ile

ilişkilendirilen 950'den fazla PAH varyantı mevcuttur. Bu varyantların büyük bir kısmı (%60) missens mutasyon olup, proteinin yanlış katlanmasına ve/veya katalitik fonksiyonlarda bozukluğa yol açar [5].

Fenilketonüri kalıtsal, otozomal resesif geçişli bir hastalık olduğu için; hastalığının oluşabilmesi için her iki allelde mutasyon meydana gelmelidir, heterozigot olan bireylerde hastalık kliniği gözlenmez[2]. Mutasyonun yeri ve doğası PAH enzim aktivitesi düzeyini etkiler, bu nedenle hastanın hiperfenilalaninemi fenotipi de etkilenir. Enzim aktivitesinin çok az oluşu veya hiç olmayışı klasik fenilketonüri hastalığına yol açmaktadır. Diğer mutasyonlar enzim aktivitesini kısmen etkileyerek hafif fenilketonüri veya hafif hiperfenilalaninemiye yol açar. Mutasyonların kabaca %5'i PAH aktivitesinde değişikliğe neden olmaz [2]. PAH enziminin kofaktör olarak BH₄'e ihtiyaç duyması nedeniyle, hiperfenilalaninemi vakalarının %1-2'si BH₄ biyosentezi veya yenilenmesinde görev alan enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır[2].

Klasik ve hafif hastalıkla ilişkilendirilen mutasyonlar şimdilerde iyi bilinmektedir. c.1066-3C N T mutasyonu hariç, kısmi rezidüel PAH enzim aktivitesi olanlar sıklıkla hafif fenotiplerle ilişkilendirilir. Genotip fenotip ilişkisinde tutarsızlık olan mutasyonlar R261Q homozigot mutasyonu veya R261Q/R158Q mutasyon kombinasyonu, homozigot L48S mutasyonu, L48S/R158Q mutasyon kombinasyonu ve Y414C/R408W mutasyon kombinasyonudur[12].

2.7. Kalıtsal Hiperfenilalaninemilerin Sınıflandırılması

Serumda normal fenilalanin konsantrasyonu 50–110 µmol/L arasında olmalıdır. Serum fenilalanin düzeyinin 120 µmol/L'nin üzerinde olmasına hiperfenilalaninemi denir[11]. Hastalığın klinik özellikleri hafif fenilalaninemiden, klasik fenilketonüriye

kadar değişkenlik gösterir. Bu klinik özellikler serum fenilalanin düzeyine, enzim aktivitesine ve biyokimyasal fenotipe göre şu şekilde sınıflandırılır [2,23]:

2.7.1.Klasik FKÜ: Kan fenilalanin düzeyi, serbest protein alırken 20 mg/dl'nin üzerindedir ve enzim aktivitesi %1'den azdır. Hastaların tolere edebildikleri günlük fenilalanin miktarı 20 mg/kg'dır.

2.7.2.Orta derecede (moderate) FKÜ: Kan fenilalanin düzeyi 10-20 mg/dl arasındadır ve enzim aktivitesi normalin %1'inden fazladır. Hastaların tolere edebildikleri günlük fenilalanin miktarı 20-25 mg/kg'dır.

2.7.3.Hafif (mild) FKÜ: Kan fenilalanin düzeyi 6-10 mg/dl arasındadır ve enzim aktivitesi normalin %5'inden fazladır. Hastaların tolere edebildikleri günlük fenilalanin miktarı 20-25 mg/kg'dır

2.7.4.Hafif (mild) Hiperfenilalaninemi (HFA): Kan fenilalanin düzeyi 2-6 mg/dl arasındadır ve enzim aktivitesi %30'un üzerindedir. Hastalara fenilalanin kısıtlaması yapılması gerekmez, serbest diyet uygulanmaktadır.

2.7.5.Tetrahydrobiyopterin metabolizması bozuklukları: Fenilalanin hidroksilaz enzimin kofakörü ile ilişkili bozukluklardır. BH₄'e yanıt veren hiperfenilalaninemilerdir. Tetrahydrobiyopterin sentezinde veya rejenerasyonunda bozukluk olabilir Tetrahydrobiyopterin metabolizmasında yer alan ve hiperfenilalaninemiye neden olan enzimler Tablo 2.1'de görölmektedir.

Segawa hastalığı ve Sepiapiterin redüktaz eksikliği de BH₄ metabolizmasındaki bozukluklardan kaynaklanır ancak hiperfenilalaninemiye yol açmaz [2].

Tablo 2.1 Hiperfenilalaninemi Görülen Tetrahydrobiyopterin metabolizması bozuklukları [24]

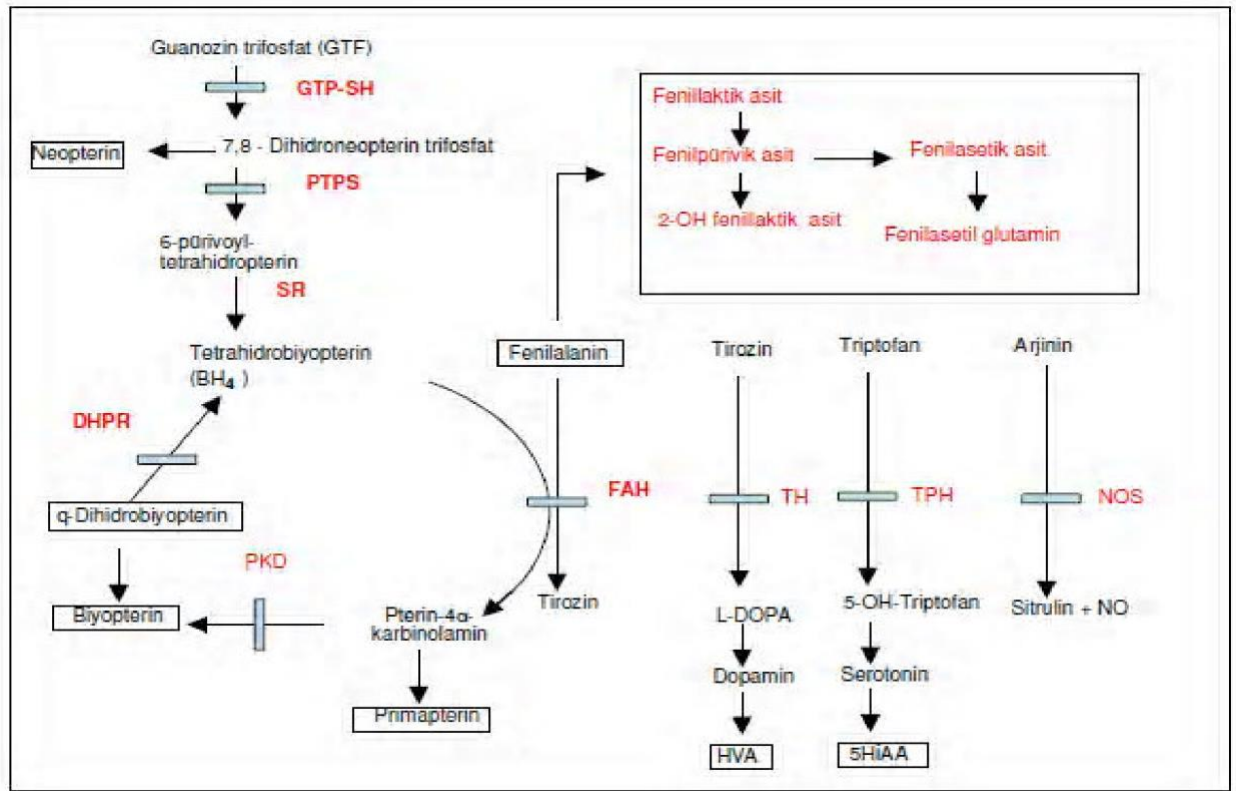
BH₄ sentezinde bozukluk:

- Guanozin trifosfat siklohidrolaz (GTF-SH) eksikliği
- 6-pürivoyil tetrahydropterin sentez (PTPS) eksikliği

BH₄ rejenerasyonunda bozukluk:

- Pterin-4 α -karbinolamindehidrataz (PKD) eksikliği
- Dihidropteridin redüktaz (DHPR) eksikliği

Tetrahydrobiyopterin eksikliği tanısı ulusal yenidoğan tarama programında fenilalanin yüksekliği saptanan hastalara ağızdan BH₄ yükleme testi yapılması, idrar veya serum pteridin düzeylerinin ölçümü ve dihidropteridin redüktaz (DHPR) serum aktivitesinin ölçümü ile koyulur. BH₄ aynı zamanda tirozin ve triptofanın enzimatik hidroksilasyonunda da kofaktör olduğu için (Şekil 2.4) , bu hastalarda nörotransmitter biyosentezinde (dopamin, epinefrin, norepinefrin, serotonin) bozukluk da gözlenir ve hastalarda hiperfenilalaninemi bulgularına açık renkli saç, psikomotor gerilik ve ilerleyici nörolojik bozukluklar eklenir[25].



Şekil 4.5 Aromatik amino asitlerin hidroksilasyonu, tetrahydrobiyopterin sentez ve rejenerasyonu, fenilalanin metabolitlerinin oluşumu. GTF-SH: Guanozin trifosfat siklohidrolaz, PTPS: 6-pürivoyl tetrahidropterin sentaz, SR: Sepiapterin redüktaz, PKD: Pterin-4αkarbinolamin dehidrat, DHPR: Dihidropteridin redüktaz, FAH: Fenilalanin hidroksilaz, TH: Tirozin-3-hidroksilaz, TPH: Triptofan-5-hidroksilaz, L-DOPA: L-dihidroksifenilalanin, HVA: Homovanilik asit, 5HIAA: 5-hidroksi indol asetik asit, NOS: Nitrik oksit sentaz, NO: Nitrik oksit [26,27]

2.8. Fenilketonürinin Klinik Bulguları

Doğumda normal olan bebekler beslenmeye başladıktan sonra kan fenilalanin düzeylerinde olan yükselmeyi takiben, fenilalaninin hem kendisi hem de metabolitleri beyin dokusunda birikmeye başlar[6]. Bunun sonucunda da tedavisiz kalan hastalarda zihinsel yetersizlik meydana gelir. Tabloya elektroensefalogram (EEG) anomalileri ve nöbetler de eklenebilir [28]. Nörolojik bulgulardan tremorlar, hiperrefleksi ile ve özellikle anksiyete ve depresyon başta olmak üzere psikiyatrik belirtilerle karşılaşılabilir [29]. Cilt bulgularından ek sık egzema ile karşılaşılır ancak bu hastalarda enfeksiyöz cilt bulguları, dermatozlar, kafeole lekeleri ve nevüs flammeus gibi hiperpigmente lezyonlar, atopik dermatit ve skleroderma da bildirilmiştir ve ayrıca bu hastaların cilt, %60 vakada saç ve gözler açık renklidir [30,31]. Hastalarda fare idrarı - küf kokusu olabilir[32]. Konjenital kalp hastalığı sıklığının da normal popülasyona göre artmış olduğu gözlenmiştir [33]. Bu bulguların görülme sıklığı tarama programlarının yaygınlaşması nedeni ile çok azalmıştır. (Tablo 2.2)

Tablo 2.2 Fenilketonürinin Klinik Bulguları	
Nörolojik	Zihinsel yetersizlik, nöbetler, tremor, hiperrefleksi
Cilt	Açık saç rengi, açık göz rengi, egzema, enfeksiyöz bulgular, dermatozlar, hiperpigmentasyon, atopik dermatit, skleroderma
Psikiyatrik	Depresyon, anksiyete
Kardiyovasküler	Konjenital kalp hastalıkları
Diğer	Fare idrarı, küf kokusu

2.9. Tedavi

Fenilketonürinin klasik tedavisi düşük fenilalaninli diyet ile fenilalanin içermeyen L-aminoasit desteklerinin kombinasyonundan oluşur. Bazı merkezler kazein glikomakropeptid veya büyük nötral aminoasitleri de diyete ek birer seçenek olarak tercih etmektedir. Tetrahidrobiopterine yanıt vererek farmakolojik tedavi ile izlenen hastalar da mevcuttur. Enzim replasmanı ve gen tedavisi de geleceğin tedavileri olarak değerlendirilmektedir[5].

Erken tedavinin sağlanması ve tedavinin ideal şekilde ve yaşam boyu sürdürülmesi ana amaçtır. Yaşamın ilk yıllarındaki tedavinin, sonraki yıllara göre etkisinin çok daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle Avrupa Fenilketonüri Yönergesi'nin önerisi tedavinin 10.günden önce başlatılması ve yenidoğan tarama programlarının buna göre düzenlenmesi şeklindedir[5].

2.9.1. Diyet Tedavisi

Diyet tedavisi 1953 yılında Bickel ve arkadaşları tarafınca tanımlandığından beri, fenilketonüri hastalığının tedavisinde hala etkin bir yöntem olarak kullanılmaktadır[15]. Bu tedavi doğum itibariyle başlamalı ve ömür boyu sürdürülmelidir. Diyet tedavisi doğal proteinin kısıtlanması, düşük fenilalanin içeren yiyecekler ve fenilalanin içermeyen L-aminoasit destekleri şeklinde üç grup olarak düşünülebilir. Bu hastalar diyetlerinden proteinden zengin et, balık, yumurta ve süt ürünleri gibi gıdaları katı bir şekilde kısıtlamalı; düşük protein içeren buğday, hububatlar, patates, bezelye gibi gıdaların alımını sınırlandırmalıdır[34]. Fenilalanin esansiyel bir aminoasit olduğu için vücudun anabolizmasında görev alır. Bu nedenle büyümenin çok önemli olduğu çocukluk döneminde daha yüksek oranda olmak üzere belli oranlarda diyete dahil edilmelidir. Fenilalanin eksikliği bulguları iştahsızlık, saç dökülmesi, cilt döküntüleri, büyümede yavaşlama ve hatta ölüm şeklinde olabilir. Bu nedenle gereksiz veya fazla oranda kısıtlamalardan kaçınılmalıdır[5].

Bu şekilde diyet kısıtlaması yapılması gerek tat açısından, gerek maddi açıdan, gerekse hastalarda oluşabilecek vitamin, mineral eksiklikleri açısından güçtür. Tat olarak kısmen daha güzel ve kalori içeriği yüksek mamalar sayesinde diyet uyumu arttırılmaya çalışılmaktadır[35]. Diyet alan hastaların kan fenilalanin düzeyleri takip edilmelidir. İzlem sıklığı ve hedef düzeyler değişkenlik göstermektedir. Kliniğimizin izlem planı Tablo 2.3'te görülmektedir.

Tablo 2.3 Fenilketonüri Tedavisinde Hedef Kan Fenilalanin Düzeyleri ve İzlem Sıklığı [6,36]		
Yaş (Yıl)	Hedef Kan Fenilalanin Düzeyi ($\mu\text{mol/L}$)	Ölçüm Sıklığı
<1	120-240	1/ay (anne sütü alan bebeklerde: 1/hafta)
1-3	120-360	2 ayda 1
4-10	120-360	4-6 yaş: 2 ayda 1 7-10 yaş: 3 ayda 1
11-16	<720	2/yıl
Erişkin (>16)	<900	1/yıl
Maternal fenilketonüri	120-300	1/hafta

Glikomakropeptid (GMP), peynir üretimi sürecinde elde edilen whey kaynaklı doğal bir proteindir. İçerdiği fenilalanin, tirozin ve triptofan düzeylerinin çok düşük olması nedeniyle fenilketonüri hastalarının diyetinde kullanılmaya başlanmıştır[37]. Çocuklarda yapılan bir çalışmada GMP kullanımının VKİ ve vücut ağırlığında artış sağlamakla birlikte antropometrik ölçümlerde fark yaratmadığı ve daha önemlisi serum fenilalanin düzeyini, içerdiği eser fenilalanin nedeni ile arttırdığı gösterilmiştir[38]. Bir

başka meta analizde ise GMP kullanımının serum fenilalanin düzeyini azaltmada katkısının olmadığı gösterilmiştir [37]. Ancak literatürdeki çalışma sayısı oldukça azdır. GMP'ler fenilketonüri hastalarının diyetlerindeki doğal protein miktarını arttırmada faydalı olabilir.

2.9.2. Tetrahidrobiopterin (BH₄) Tedavisi

Biyopterin tedavisinin etkinliği 1982 yılından beri bilinmekte ve BH₄ metabolizma bozukluklarında kullanılmaktadır [39]. Tetrahidrobiopterin piyasada sapropterin dihidroklorid olarak bulunur ve fenilketonüri tedavisinde kullanılmaktadır [5]. Hastaların bu tedavi ile fenilalanin toleransları artırılabilir, bu da diyet konusunda esneklik kazandırır. Fenilketonürisi olan hastalarda BH₄ yanıtılılığının değerlendirilebilmesi için BH₄ yükleme testi yapılmaktadır. Başlangıç serum fenilalanin konsantrasyonuna kıyasla 8.saatte %30 veya 24.saatte %50 azalma olması sonucunda test pozitif kabul edilir ve bu hastaların BH₄tedavisinden fayda göreceğini öngören bir durumdur. Hafif FKÜ hastalarının %60-70'inde belirgin yanıt gözlenmiştir[34,40].

Kliniğimizde yapılan çalışma sonucunda da hastaların mutasyonlarında değişkenlik olması ve heterojenlik gözlenmesi nedeni ile tedaviye yanıtın BH₄yükleme testi ile belirlenmesi önerilmiştir [41]. Bu tedavinin en faydalı olduğu kısım; tedaviden fayda gören hastalarda , diyet tedavisinin yol açtığı güçlüklerin azaltılabiliyor olmasıdır.

2.9.3. Büyük Nötral Aminoasitler

Fenilketonüri tedavisinde en zor kısım diyete uyumun sağlanmasıdır, düşük fenilalanin içeren diyete uyumsuzluk sonucunda yükselen serum fenilalanin düzeyleri sinir sistemi için toksiktir. Ergenlik dönemi ve erişkin yaşta diyetin sürdürülmesi daha da güçleşir. Uygun tedavi olmadığında şiddetli zihinsel yetersizlik gözlenir. Zihinsel yetersizliğin nedeni yüksek serum konsantrasyonunda kan beyin bariyerinden taşıyıcısı (LAT1 – L type aminoacid transporter 1) aracılığıyla geçen fenilalaninin sinir sisteminde

birikmesidir. Bu taşıyıcının en yüksek afinitesi fenilalanine olmakla beraber, diğer büyük nötral aminoasitler (LNAA) de bu taşıyıcı aracılığıyla santral sinir sistemine geçer [42]. Çalışmalar LNAA tedavisinin beyin fenilalanin düzeylerini azalttığı, serum fenilalanin konsantrasyonlarını azaltabileceği ve sadece tirozin ve triptofan tedavisinin biyokimyasal ve nöropsikiyatrik bozuklukları düzeltmede yeterli olmadığını göstermiştir [43]. Tedavide toplam protein ihtiyacı 0,8-1 gr/kg olarak hesaplanır ; bunun %20-30'u LNAA, %70-80'i doğal protein olacak şekilde verilir [44]. Büyük nötral aminoasitler diyet uyumu iyi olmayan erişkin fenilketonüri hastalarında iyi bir seçenektir[45].

2.9.4. Enzim Replasman ve Gen Tedavisi

Fenilalanin ammonia liyaz (PAL) enzimi; bitkilerde bulunan ve fenilalanini trans sinamik asit ve amonyağa dönüştürülen bir enzimdir. Enzimin fenilalanini yıktığının keşfi ile fenilketonüri hastalarında kullanımı söz konusu olmuştur[46]. PAH enzimi elde etmesi güç ve biopterin kofaktörüne ihtiyaç duyan bir enzimken, PAL elde etmesi kolay ve kofaktöre ihtiyaç duymayan bir enzimdir. Oral, subkütan ve intraperitoneal formları denenmiştir. İnsanda kullanımı için konak immün yanıtı ve proteaz direncini engellemek amacıyla polietilen glikol (PEG) ile birleştirilmiştir [47]. Çalışmalarda hastanın enzim aktivite düzeyinden bağımsız olarak enzim replasman tedavisinin serum fenilalanin düzeylerini düşürmede etkili olduğu gösterilmiştir ancak henüz sadece erişkin hastalar için kullanım onayı mevcuttur [48].

Fenilketonüri monogenik bir hastalık olması nedeniyle gen tedavisi için uygun bir adaydır. Fareler üzerinde yapılan ve adenovirüsün vektör olarak kullanıldığı çalışmalar umut vericidir[49]. Gen düzenleme teknikleri aracılığıyla (CRISPR/Cas9 vb) PAH genindeki mutasyonları onarabilecek veya PAH genini DNA'ya ekleyebilecek tedaviler ve intravenöz veya subkütan yolla verilerek karaciğeri hedefleyecek RNA için çalışmalar sürmektedir [47].

2.10. Fenilketonürlü Hasta İzlemi

Fenilketonüri tanılı hastaların izlemine, hastalığın sınıflandırmasına ve aldıkları tedavilerin türüne göre farklı şekillerde devam edilmektedir. Hastaların çoğunluğu fenilalaninden kısıtlı diyet ile izlenmektedir. Bu diyete ek olarak alınması gereken fenilalanin içermeyen L-aminoasit desteklerinin uygun şekilde kullanılmaması veya yetersiz kullanılması sonucunda demir, çinko, selenyum, vitamin B12 gibi mikrobelerin düzeylerinde eksiklik olabilir. Ayrıca bu hastalarda çeşitli nedenlere ikincil olarak kemik mineral dansitesinde azalma ve buna bağlı kemik kırıkları görülebilmektedir. Hastalığın iyi kontrolünün sağlanamaması sonucunda nörokognitif ve psikososyal problemlerle karşılaşılır. Bu nedenle fenilketonüri tanılı hastalarda rutin fizik muayene ve serum fenilalanin takibi dışında da izlem gerektiren unsurlar mevcuttur [5].

Hastaların serum fenilalanin düzeyleri, beslenme durumları, büyüme parametreleri, gelişim basamakları, hemoglobin, ferritin, mikrobelerin düzeyleri, kemik mineral dansiteleri, klinik durumları belli aralıklarla değerlendirilmelidir. Nörokognitif ve psikiyatrik değerlendirmeler hastanın klinik ihtiyacına göre belirlenir. Yaşam kalitelerini değerlendirmek ve gerekli psikososyal desteği vermek de tedavinin bir parçasıdır [5].

2.11. Maternal Fenilketonüri

Gebelikte tedavisiz izlenen ve yüksek serum fenilalanin düzeyleri olan annelerin bebeklerinde maternal fenilketonüri sendromu olarak adlandırılan durum gözlenir. Dünyada da olduğu gibi kliniğimizde yapılan çalışmada bu annelerin bebeklerinde en sık mikrosefali, zihinsel yetersizlik ve dismorfik bulgular olduğu saptanmıştır. Düşük doğum ağırlığı, konjenital kalp hastalığı ve spontan abortuslar da sık gözlenmiştir [50,51]. Dismorfik özellikler kantil anomaliler, uzun filtrum, geniş nazal köprü, düşük kulak, kulak hipoplazisi ile karakterizedir [51].

Gebelik izleminde annenin serum fenilalanin düzeyi 360 $\mu\text{mol/L}$ 'den az olmalıdır [2]. Yönergelerde izlemde haftada iki kez fenilalanin düzeyi ölçümü önerilmekle birlikte, kliniğimizde elde edilen veriler haftalık ölçümün yeterli olduğunu ancak son trimesterde daha yakın izlem ve gerekli görülürse yatırılarak izlemin uygun olduğunu göstermiştir [51].

Tablo 2.4. Maternal fenilketonürde görülen bulguların sıklığının genel popülasyon ile karşılaştırılması [52,53]

	Maternal Fenilketonüri	Genel Popülasyon
Zihinsel engellilik / gelişme geriliği	%92	%5
Mikrosefali	%73	%4,8
İntrauterin büyüme geriliği	%40	%9,6
Konjenital kalp hastalığı	%12	%0,8

2.12. Fenilketonürlü Hastaların ve Bakım Verenlerinin Yaşam Kalitesi

Doğumu hemen takiben yapılan yenidoğan tarama programı ile hastalığın hızlıca tanı koyulabilmesi sayesinde, fenilketonüri hastaları genel beceriler olarak normal aralıkta kalıp, aşağı yukarı beklenen eğitim düzeyine ulaşır ve bağımsız erişkinler olarak yaşayabilirler. Ancak bu hastalarda nöropsikolojik bozukluklar, davranışsal ve sosyal problemler gözlenebilir ve bilişsel açıdan kardeşlerine veya genel popülasyondan oluşturulan kontrol gruplarına kıyasla biraz daha düşük seviyelerde olabilirler[5].

Fenilketonüri bakım ve ömür boyu izlem gerektiren kronik bir hastalıktır. Bakım verme yükü ve hastalık yükü hakkında, fenilketonüri hastalığı olan bireyler ve yakınları üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bakım veren yükü; bakım verenin bireysel olarak algılarını yansıtan ve bakım verenlerin stres faktörlerini, duygusal semptomlarını ölçmeyi sağlayan öznel bir durumdur [54]. Zarit ve arkadaşları [55] bakım veren yükünü “bakım vermenin, duygusal, sosyal, finansal ve fiziksel açıdan bakım verenlerin üzerinde

yarattığı yan etkiler” olarak tanımlar. Hastalığın yaşam boyu diyet tedavisi gerektirmesi, diyet ve özel mamaların getirdiği maddi yük, kontrollere gelip gitmenin ve diyete uyum sağlayabilmek için öğün hazırlamanın yol açtığı zaman kaybı; bu hastalar ve bakım verenlerinin yaşam kalitesini etkileyebilir.

2.12.1 Yaşam Kalitesi ve Stres

Dünya Sağlık Örgütü yaşam kalitesini “bireyin kültürel bakış açısı ve toplumun baskın değerler sistemine göre kendi yaşam statüsü ile ilgili kişisel algısı” olarak tanımlar. [56] Tanım gereğince yaşam kalitesinin değerlendirilmesi öznedir ve bunların karşılaştırılabilirliği geliştirilen ölçekler aracılığıyla olabilir. Fenilketonürlü hastaların yaşam kalitelerini değerlendiren çalışmalarda yaşam kalitesini etkileyen faktörler çok çeşitli olmakla birlikte, çalışmaların çoğunluğunda sağlıklı bireylere kıyasla yaşam kalitesinin düşük olduğu görülmektedir.

Yaşam kalitesinin düşük olduğu çalışmalar çoğunlukta olmakla birlikte, aksini gösteren çalışmalar da vardır. Brezilya’da yapılan bir çalışmada fenilketonüri tanılı çocukların yaşam kalitesi normal popülasyonla karşılaştırılmıştır. Sonuçlarda fenilketonüri tanılı hastaların yaşam kalitelerinin, sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir [57]. İran’da yapılan başka bir çalışmada geç tanı alan fenilketonüri hastalarında zihinsel, fiziksel, sosyal ve çevresel açıdan yaşam kalitesinin ortalamasının altında olduğunu gösterilmiş ve yaşam kalitesi düzeylerinin hastaların eğitim düzeylerinden büyük oranda etkilendiğini saptanmıştır[58].

Yapılan bazı çalışmalarda hastalık nedeni ile hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesinde değişiklik gözlenmemiştir.2015 yılında Fransa, Almanya, İtalya, Hollanda, İspanya, Türkiye ve Birleşik Krallık ülkelerini içeren çok merkezli bir çalışma sonucunda diyetin güçlüklerine rağmen yaşam kalitesinde değişiklik olmadığı saptanmıştır [59]. Yine Bosch ve arkadaşları [60] diyet uygulayan hastaların yaşam kalitesinin normal olduğunu göstermiştir. Fidika ve arkadaşları [61] fenilketonürlü çocukların ebeveynlerinden oluşan 89 kişilik bir popülasyonda yaptığı çalışmada; çoğu ailenin çocuğunun metabolik hastalığıyla iyi baş edebildiğini göstermişlerdir.

Fenilketonüri hastalarının ailelerinde stres düzeyi yüksektir. Waisbren ve arkadaşlarının [62] Harvard Çocuk Hastanesi'nde yaptığı bir çalışmada 112 fenilketonüri tanılı hasta değerlendirilmiş, ebeveyn stres düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanan bu çalışmanın sonucunda ebeveynlerin %32'sinde ebeveynlik stresi olduğu saptanmıştır. Bunu etkileyen en önemli faktörler ise çocuğun gelişiminin düzeyi, çocuğun ihtiyaçlarını karşılamada zorlanma durumu ve sosyal destek ağının olup olmaması olarak saptanmıştır.

2.12.2 Yaşam Kalitesi ve Sosyoekonomik Düzey İlişkisi

Yaşam kalitesini etkileyen önemli faktörlerden biri de sosyoekonomik düzeydir. Fenilketonüri hastalarının yaşam kalitelerini sosyoekonomik düzey ile karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Kliniğimizde yapılan bir değerlendirmenin sonucunda da annenin eğitim düzeyi arttıkça, ortanca kan fenilalanin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir[63]. Alaei ve arkadaşları [64] 105 İranlı fenilketonüri çocuk hastayı değerlendirmiş ve sosyal durumun diyet uyumunu etkilediğini göstermiştir.

Iakovou ve arkadaşlarının [65] Yunanistan'da yaptığı bir çalışma, fenilketonüri tanılı hastaların annelerinin yaşam kaliteleri ve sosyal ayrımcılığa uğrama düzeylerini ölçmeyi amaçlamıştır. Toplam 110 fenilketonüri hastanın annesi tarafınca doldurulan anketler kendi içinde karşılaştırılmış ve sonucunda; ilkokulu bitirmiş olan ve toplam nüfusu 300.000'in üzerinde olan şehirlerde yaşayan annelerin yaşam kalitelerinin en yüksek olduğunu ve üniversite mezunu olan annelerin en düşük oranda sosyal ayrımcılığa maruz kaldığını saptamışlardır. En yüksek oranda sosyal ayrımcılık küçük kasabalarda yaşayan annelerde görülmüştür.

2.12.2 Yaşam Kalitesi ve Zaman ve Finans İlişkisi

Hastalığın başlıca yüklerinden biri de zamansal ve parasal açıdan getirdiği yükür. Hastane ziyaretleri, uygulanan diyetler, kullanılan ilaç veya özel mamaların temini ve hazırlanmasındaki güçlüklerin yaşam kalitesi üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir.

Macdonald ve arkadaşları [66] fenilketonürlü çocuğu olan ebeveynlerin diyet yönetimini sağlayabilmek için haftalık ek olarak medyan 19 saat vakit harcadıklarını göstermiştir. Ek harcamaların fenilketonüri ile ilgili etkinliklere katılım, hastalıkla ilgili gerekli ek malzemeler, ek seyahat harcamalar olduğu saptanmıştır. Çalışma sonucunda bakım verenlerin %21'inin iş saatlerini çocuğu ile ilgilenebilmek için azalttığı ve %24'ünün de işlerinden ayrılmak zorunda kaldığı saptanmıştır.

Bilginsoy ve arkadaşları [67] fenilketonüri diyetine uyum konusundaki engellerin zaman kısıtlılığı, yiyecek hazırlamakla ilişkili stres, kayıt tutulmasının güçlüğü ve sosyal hayata getirdiği zorluklar olduğunu saptamıştır.

Çek Cumhuriyeti'nde 174 fenilketonürlü hastanın ebeveynlerine düşük proteinli diyet uygulama amacıyla yapılan harcamalar konusunda görüşülmüş, düşük protein içeren besinlerin temin edilebilmesi için ortalama ayda 130 Avro ek harcama yapmaları gerektiği görülmüştür. Oluşan bu ekonomik yükün diyetle uyumu güçleştirdiği de saptanmıştır [68].

Eijgelshoven ve arkadaşları [69] fenilalanin kısıtlı diyetle uyum amacıyla günde erişkin hastanın 30 dakika ve bakım verenin 1 saat 24 dakika fazladan vakit ayırması gerektiğini saptamıştır. Hastaların yıllık ek harcamaları medyan 604 Avro olarak saptanmış, bunun %99'unun düşük protein içeren ürünler için harcandığını ve hastalık şiddeti arttıkça zaman ve finansal harcamaların çoğaldığını göstermişlerdir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan başka bir çalışmada; fenilketonüri tanılı 32 çocuk ve bu hastaların ebeveynlerinden oluşan 52 yetişkin ile görüşülmüş; hastalık için harcamaların çok fazla olduğu, bunun büyük kısmını düşük proteinli besinlerin oluşturduğu ve bu besinlerin satın alınması ve hazırlanması için yıllık 300 saatin üzerinde ek zaman ayırmaları gerektiği görülmüştür [70].

2.12.4 Psikiyatrik Bozukluklar

Fenilketonürlü hasta ve bakım verenlerinin yaşam kalitesini etkileyen faktörlerden biri de eşlik edebilecek olan psikiyatrik hastalıklardır. Hastalığın ve bakım verme yükünün oluşturduğu stresin yol açabileceği psikiyatrik bozukluklarla ilgili yapılan çalışmalarda hastalığın anksiyete ve depresyonla ilişkisi gösterilmiştir.

Ford ve arkadaşlarının [71] Birleşik Krallık 'ta erişkin fenilketonüri tanılı hastalar ve fenilketonürlü çocuk hastaların ebeveynlerinden oluşan 631 kişilik bir popülasyonda yaptığı çalışmanın sonucunda; çocuklarda odaklanma ve eğitimde problemler olduğunu, anksiyete, depresyon, gastrointestinal sistem problemleri, dışlanma ve insan ilişkileri ile ilgili problemlerinin de görüldüğünü; erişkinlerde ise anksiyete, depresyon ve odaklanma problemleri sık olmakla birlikte çocuklarda görülen diğer şikayetlerin de gözlenebildiğini gösterilmiştir. Bu nörobilişsel, zihinsel ve genel sağlık sorunlarının bireylerin çoğunluğunu önemli oranda etkilemekte olduğunu, sosyal yaşam, sosyal izolasyon algısı ve diyetle ilgili stigmaların geleneksel diyet tedavisiyle aşılmasının mümkün olmadığını savunmuşlardır.

Fenilketonüri tanısı olan çocukların ebeveynlerinin yaşam kalitesini ve bununla ilişkili psikolojik faktörleri değerlendiren bir çalışmada toplamda 49 hastanın ebeveynlerine yaşam kalitelerini, depresyon ve anksiyete durumlarını ölçecek anketler verilmiştir. Bu anketlerin sonucunda katılımcıların yaklaşık yarısından fazlasında depresyon, anksiyete saptanmış ve yüksek stres puanları elde edilmiştir. Yaşam kalitesi ile en yüksek oranda ilişkili faktörler bakım verenin mesleği, anksiyete ortalama puanlarının yüksek olması ve depresyon ortalama puanlarının yüksek olması olarak bulunmuştur [72].

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada hiperfenilalaninemisi olan diyet uygulayan veya uygulamayan hastaların ebeveynleri değerlendirilmiş, anksiyete açısından farklılık gözlenmemekle birlikte bu bireylerde depresyon sıklığının normal popülasyona göre

artmış olduğu görülmüştür. Depresyona yol açan en önemli etkenler hastanın diyet uyguluyor olması, gelir düzeyinin düşüklüğü ve yetersiz destek olarak saptanmıştır[73].

2.12.2 Yaşam Kalitesi ve Sapropterin Tedavisi İlişkisi

Fenilketonüri hastalarında sapropterin tedavisinin kullanımı diyetlerinde kısmen serbestleşmeyi sağlamıştır. Sapropterin kullanımının yaşam kalitesi üzerine etkisi üzerine yapılan çalışmalar mevcuttur. Çalışmaların çoğunluğunda sapropterin tedavisinin yaşam kalitesinde değişikliğe yol açmadığı görülmekle birlikte, bazı çalışmalarda olumlu yönde etkisi olduğu saptanmıştır.

Feldmann ve arkadaşları [74] sapropterin kullanımının yaşam kalitesi üzerine etkisini olmadığını göstermiştir. Ziesch ve arkadaşları [75] tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında hastalarda fenilalanin toleransı arttığı halde yaşam kalitesinde değişiklik olmadığını saptanmıştır. Hollanda'da yapılan çok merkezli bir çalışmada hastalar sapropterin tedavisi öncesi ve sonrasında değerlendirilmiştir. Çocuk hastaların yaşam kaliteleri normal olarak saptanmıştır. Erişkin hastaların yaşam kalitesi ise normal popülasyona kıyasla daha düşük bulunmuştur. Sapropterin tedavisi sonrasında, diyet kısmen serbestleştirildiğinde ise yaşam kalitesinde değişiklik saptanmamıştır [76].

Tedavinin yaşam kalitesine olumlu yönde etki ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Cazzorla ve arkadaşları [77] sapropterin kullanan hastaların yaşam kalitesini, diyet uygulayanlara kıyasla anlamlı oranda yüksek saptamıştır. Yine benzer bir çalışmada 37 fenilketonürlü hastanın yaşam kalitesi tedavi öncesinde değerlendirilmiş, bunların 11'inin sapropterin tedavisine yanıt verdiği saptanmış ve bu hastalar kısmen diyetlerini serbestleştirebilmiş ve hastaların tamamı 1 yıl sonrasında tekrar aynı ölçekle değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda sapropterin tedavisi alan hastaların yaşam kaliteleri anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. [78]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Metabolizma Bilim Dalı'nda Ocak 2020 – Haziran 2020 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya fenilketonüri tanısıyla izlenen diyet tedavisi veya Sapropterin hidroklorid tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir. Bu hastaların ve ailelerinin yaşam kaliteleri ve stres düzeylerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

3.2. Çalışma Grubu

3.2.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

- Fenilketonüri tanısı ile izlenen, BH₄ metabolizma bozukluğu saptanmamış olan ve diyet tedavisi alan veya sapropterin hidroklorid ile tedavi edilen hastalar
- Fenilketonüri dışında herhangi bir sağlık problemi olmayanlar
- Zihinsel yetersizliği olan hastaların ebeveynleri
- Onam formunu imzalayanlar

3.2.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

- BH₄ metabolizma bozukluğu olanlar
- Fenilketonüri dışında sağlık problemi olanlar
- Gebeler
- Onam formunu imzalamayanlar

3.3. Çalışma Dizaynı ve Hasta Örneklerinin Toplanması

Araştırma örneklemini Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Metabolizma Bilim Dalı'nda izlenen fenilketonüri hastalarından oluşturulmuştur. Katılımcılar Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda fiziksel olarak değerlendirildikten sonra;

katılımcılara ve ebeveynlerine, yaşam kaliteleri ve stres düzeylerinin değerlendirecek ölçekler uygulanmıştır. Bölümde fenilketonüri hastalarından rutin kontrol amacıyla üç ayda bir fenilalanin düzeyi için kan örneği alınmaktadır. Hastalardan rutin kontrole geldiklerinde alınan kan tetkiki sonucu ve diğer kontrollerinde alınan kan tetkiklerinin sonuçları veri tabanından elde edilmiştir.

3.3.1. Değerlendirme Araçları

3.3.1.1. Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği

Morris Rosenberg tarafınca 1960 yılında geliştirilen bu ölçek benlik saygısını değerlendiren bir ölçek olup toplamda 10 maddeden oluşmaktadır. Olumlu ve olumsuz yüklü maddeler içeren likert tipi ölçekte 0-1 puan yüksek benlik saygısı, 2-4 puan orta benlik saygısı, 5-6 puan düşük benlik saygısı olarak değerlendirilmektedir. Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği'nin uyarlama, geçerlik ve güvenilirlik çalışması Çuhadaroğlu [79] tarafından yapılmıştır.

3.3.1.2. Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri

Çocukların durumluk ve sürekli kaygılarını ölçen bir envanterdir. Spielberger ve ark. tarafınca 1983 yılında geliştirilmiştir. Kaygı düzeyini durumluk yani çocuğun kendisini o anda nasıl hissettiğini değerlendiren 20 ve sürekli yani genel olarak kendisini nasıl hissettiğini değerlendiren 20 ,toplam 40 soruluk iki ankette oluşur. Ölçek üçlü likert tipindedir ve belirti şiddetine göre 1-3 arası puan ile değerlendirilmektedir. Ölçeklerden alınabilecek en düşük puan 20, en yüksek puan 60 puandır; daha yüksek puanlar daha yüksek kaygı olduğunu göstermektedir. Çocuklar için Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri'nin uyarlama, geçerlik ve güvenilirlik çalışması Özusta [80] tarafından yapılmıştır.

3.3.1.3. Güçler ve Güçlükler Ölçeği

Bu ölçek çocukların sosyal, duygusal ve davranışsal güçlüklerini değerlendirmek amacıyla Goodman tarafınca 1997’de geliştirilmiştir. Dört-17 yaş arası için ebeveyn formu ve 11-17 yaş arası için çocuk formu mevcuttur. Toplam 25 sorudan oluşur. Güçler ve Güçlükler Ölçeği’nin uyarlama, geçerlik ve güvenilirlik çalışması Güvenir ve ark. [81] tarafından yapılmıştır.

3.3.1.4. Bakım Verme Yüğü Ölçeği

Bu ölçek Zarit ve arkadaşları tarafından 1980 yılında geliştirilmiştir. Bakım verenlerin yaşadığı sıkıntıları ölçmeyi amaçlayan, 22 sorudan oluşan beşli likert tipi bir ölçektir. Yanıtlar 0-4 arasında puanlanır. Ölçekten en az 0, en fazla 88 puan alınabilmektedir. Puanın yüksekliği, yaşanan sıkıntının yüksekliğine işaret eder. Bakım Verme Yüğü Ölçeği’nin uyarlama, geçerlik ve güvenilirlik çalışması İnci ve ark. [82] tarafından yapılmıştır.

3.3.1.5. Anne - Baba Stres Ölçeği

Bu ölçek anne ve babaların çocukları ile ilişkilerinde yaşadıkları stresi ölçmeyi amaçlar. Toplam 16 sorudan oluşan dördümlü likert tipi bir ölçektir. Ölçekten en az 16, en fazla 64 puan alınabilmektedir. Ölçekten alınan yüksek puan, anne baba stresinin yüksek olduğunu göstermektedir. Anne-Baba Stres Ölçeği’nin uyarlama, geçerlik ve güvenilirlik çalışması Özmen ve ark. [83] tarafından yapılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Analizler Hacettepe Üniversitesi’nin lisanslı ürünü olan IBM SPSS Statistics 23 programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği, $n < 50$ olduğu durumlarda Shapiro-Wilk, $n > 50$ olduğu durumlarda Kolmogorov-Smirnov testi ile

incelendi. Niteliksel değişkenler için sayı ve yüzde, niteliksel değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük değerler verildi. Ölçek puanlarının kesikli sayısal veri türünde olması ve normallik varsayımı genellikle sağlanamadığı için, parametrik olmayan bir katsayı olan Spearman korelasyon katsayısı ile ilişkiler incelendi ve p değerlerine bakıldı. Anlamlılık düzeyi olarak 0,05 alındı, p değeri 0,05'ten küçük olan ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kategori sayısı iki olduğunda, kategorilerde puanlar normal dağılım gösteriyorsa "İki Ortalama Arasındaki Farkın Anlamlılık Testi (Independent Samples t Test)" yapıldı, ortalama ve standart sapmalar verildi. Normal dağılım varsayımının sağlanmadığı durumlar için ise "Mann-Whitney U Testi" yapıldı, ortanca ve çeyrekler verildi. Kategori sayısı ikiden fazla olan değişkenler için genel olarak kategorilerde normal dağılımın sağlanmadığı görüldü, bu nedenle "Kruskal Wallis Testi" uygulandı. Kruskal Wallis testinin uygulandığı durumlarda, anlamlı çıkan sonuçlar için hangi kategorilerde fark olduğuna "Dunn Çoklu Karşılaştırma Testi" ile bakıldı.

3.5. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (No: GO 20/296).

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Metabolizma polikliniğine Ocak 2020 ile Haziran 2020 tarihleri başvuran toplam 156 fenilketonüri tanılı hastadan alınan veriler değerlendirilmiştir.

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya alınan 156 hastanın başvuru anında ortalama yaşı 10.9 yıl (± 8), ortanca yaşı 10 (0.6-35) idi. Hastaların %53.2'si erkek, %46.8'i kız , erkek/kız oranı 1.13 (83/73) idi.

Muayene anında annelerin ortalama yaşı 37.8 yıl (± 9), ortanca yaşı 37 (20-64), babaların ortalama yaşı 40.9 yıl ($\pm 9,4$), ortanca yaşı 41 (17-68) idi. Hastaların anne ve babaları içinde, akraba evliliği olanların oranı %52.9 idi. Ortalama kardeş sayısı 1.23 ($\pm 1,2$) olarak tespit edildi. Toplam 9 hastanın, birer kardeşi de fenilketonüri tanılı olup; bahsi geçen toplam 18 kardeş çalışmaya dahil edildi.

Annelerin eğitim düzeyleri %2.6 okuryazar değil, %3.3 okuryazar, %30.1 ilköğretim mezunu, %15 ortaokul mezunu, %26.1 lise mezunu ve %22.9 üniversite mezunu şeklinde idi. Annelerin %40.5'inin sürücü ehliyeti vardı.

Gelir düzeyi aylık 3000 TL altında olanlar tüm örneklemin %38.6'sı , 3000-6000 TL arası olanlar %37.9'u, 6000-9000 TL arası olanlar %18.3'ü , 9000 tl üzerinde olanlar %5.2'si idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

Özellik	n (%)
Hasta sayısı	156
Cinsiyet (Kız/Erkek)	73 (46.8) /83 (53.2)
Yaş (yıl)	
Ortalama ± SD	10.9±8.8
Ortanca (aralık)	10 (0.6-35)
Anne yaşı (yıl)	
Ortalama ± SD	37.8±9
Ortanca (aralık)	37 (20-64)
Baba yaşı (yıl)	
Ortalama ± SD	40.9±9.4
Ortanca (aralık)	41 (17-68)
Kardeş sayısı	
Ortalama ± SD	1.23±1.2
Ortanca (aralık)	1 (0-7)
Anne-Baba arasında akrabalık	
Var	81 (52.9)
Yok	72 (47.1)
Anne eğitim düzeyi	
Okur yazar değil	4 (2.6)
Okur yazar	5 (3.3)
İlköğretim	46 (30.1)
Ortaokul	23 (15)
Lise	40 (26.1)
Üniversite	35 (22.9)
Annenin ehliyeti	
Var	62 (40.5)
Yok	91 (59.5)
Gelir düzeyi (aylık)	
3000 TL'den az	59 (38.6)
3000-6000 TL	58 (37.9)
6000-9000 TL	28 (18.3)
6000 TL'den fazla	8 (5.2)

Tanı alma yaşı ortalama yaşı 3.2 ay (± 10), ortanca yaşı 0,6 ay (0,07-96) idi. Hastaların % 49.4'ü klasik tip, %24.4'ü moderate tip, %26.3'ü mild tip fenilketonüri tanılarıyla izlenmekteydi. Hastaların tanı anındaki serum fenilalanin düzeyleri ortalama 20.61 mg/dl (± 11.82), poliklinik muayenesine kontrole geldiklerinde ölçülen serum fenilalanin

düzeyleleri ortalama 7.71 mg/dl (± 5.91), median serum fenilalanin düzeyleleri ortalama 7.49 mg/dl (± 5.25) idi. Diyet alanlar hastaların %85.3'ü, almayanlar %14.7'siydi. Tüm hastaların içinde diyete uyum gösterenlerin yüzdesi %72.4, uymayanların % 12.8 idi. Hastaların %18.6'sı sapropterin dihidroklorid tedavisi alırken, %81.4'ü almamaktaydı. 6 hasta hem sapropterin dihidroklorid tedavisi almakta hem de diyet uygulamaktaydı. Sapropterin tedavisi alan hastaların 7si (%24) moderate hastalık, 22si (%76) mild hastalıktı. Tüm mild tip hastalar içerisinde sapropterin yanıtı 22 hasta (%53.6) , moderate tip hastalar içerisinde 7 hasta (%18.4) mevcuttu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan hastaların hastalık özellikleri

Özellik	n (%)
Tanı alma yaşı (ay)	
Ortalama \pm SD	3.2 \pm 10
Ortanca (aralık)	0.6 (0.07-96)
Hastalık tipi	
Klasik	77 (49.4)
Moderate	38 (24.4)
Mild	41 (26.3)
Tanıda anında serum fenilalanin düzeyi (mg/dl)	
Ortalama \pm SD	20.61 (± 11.82)
Ortanca (aralık)	18.16 (4.03-59.48)
Kontrol muayenede serum fenilalanin düzeyi (mg/dl)	
Ortalama \pm SD	7.71 (± 5.91)
Ortanca (aralık)	6.3 (0.4-27.73)
Medyan serum fenilalanin düzeyi (mg/dl)	
Ortalama \pm SD	7.49 (± 5.25)
Ortanca (aralık)	5.94 (37.9)
Diyet alma durumu	
Var	133 (85.3)
Yok	23 (14.7)
Diyete uyma durumu	
Var	113 (72.4)
Yok	20 (12.8)
Diyet uygulamıyor	23 (14.7)

Sapropterin dihidroklorid alma durumu	
Var	29 (18.6)
Yok	127 (81.4)
Sapropterin dihidroklorid yanıt durumu	
Mild tip (n=41)	22 (53.6)
Moderate tip (n=38)	7 (18.4)
Klasik tip (n=77)	0 (0)

4.2. ÖLÇEKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.2.1. Hastaların Ölçeklerinin Korelasyon Analizleri

Hastalara uygulanan ölçekler Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği, Durumlu-Sürekli Kaygı Envanteri ve Güçler ve Güçlükler Anketi ile alt boyutları olan duygusal sorunlar, davranış sorunları, dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik, akran sorunları ve sosyal davranışlar şeklindedir.

Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği'nden hastaların aldığı ortalama puan 22.19 (± 5.77), ortanca puan 23 (4-30) idi. Hastanın yaşı ile ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=.195$). Tanı alma yaşı ile ölçek puanları arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptandı ($r=-.27$, $p=.035$). Tanı anında serum fenilalanin düzeyi ($p=.436$), kontrol muayene esnasında serum fenilalanin düzeyi ($p=.065$) ve medyan serum fenilalanin düzeyi ($p=.27$) ile anlamlı ilişki saptanmadı. Anne yaşı ($r=-.33$, $p=.009$) ve baba yaşı ile ($r=-.38$, $p=.004$) anlamlı ve negatif yönlü ilişki saptandı. Kardeş sayısı ile anlamlı ilişki bulunamadı ($p=.352$)

Durumlu Kaygı Envanteri'nden hastaların aldığı ortalama puan 29.61 (± 6.93), ortanca puan 29 (20-56) idi. Hasta yaşı ile ölçek puanları arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptandı ($r=.36$, $p=.006$). Tanı alma yaşı ile ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=.14$). Tanı anında serum fenilalanin düzeyi ($p=.11$), kontrol muayene esnasında serum fenilalanin düzeyi ($p=.15$) ve medyan serum fenilalanin düzeyi ($p=.25$) ile anlamlı ilişki saptanmadı. Anne yaşı ($r=.29$, $p=.031$) ve baba yaşı ile ($r=.38$, $p=.024$) anlamlı ve pozitif yönlü ilişki saptandı. Kardeş sayısı ile anlamlı ilişki bulunamadı ($p=.91$)

Sürekli Kaygı Envanteri'nden hastaların aldığı ortalama puan 33.36 (± 8.51), ortanca puan 32 (20-58) idi. Hasta yaşı ile ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=.062$). Tanı alma yaşı ile ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=.082$). Tanı anında serum fenilalanin düzeyi ($p=.18$), kontrol muayene esnasında serum fenilalanin düzeyi ($p=.27$) ve median serum fenilalanin düzeyi ($p=.19$) ile anlamlı ilişki saptanmadı. Anne yaşı ($p=.36$) ve baba yaşı ile ($p=.61$) anlamlı ilişki saptanmadı. Kardeş sayısı ile anlamlı ilişki bulunamadı ($p=.17$)

Güçler ve güçlükler anketinin alt basamakları ve toplam puanı ayrı olacak şekilde değerlendirildi. Yaş ve tanı alma yaşı açısından anlamlı sonuçlar saptanmadı. Tanı anındaki serum fenilalanin düzeyi ile anketin duygusal alt boyutu arasında ($r=.35$, $p=.036$) anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki saptandı. Kontrol muayenedeki serum fenilalanin düzeyi ile toplam puan arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki ($r=-.34$, $p=.004$) saptandı. Median serum fenilalanin düzeyleri , anne yaşı ve kardeş sayısı ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. Baba yaşı ile anketin sosyal alt boyutu arasında negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki ($r=-.34$, $p=.047$) saptandı. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Hastaların korelasyon analizi sonuçları

	Rosenberg	DKE	SKE	GGA duygusal	GGA davranış	GGA DEAH	GGA akran	GGA sosyal	GGA toplam
Yaş	-.165	.358*	.067	-.105	.150	-.055	-.004	-.269	-.008
Tanı alma yaşı	-.266*	.195	.231	.097	.193	-.055	.148	-.235	.115
Tanı anındaki fenilalanin düzeyi	-.100	.214	.179	.351*	.230	.243	-.208	-.018	.215
Median fenilalanin düzeyi	-.141	.154	.176	.200	.074	.063	.116	.125	.166
Kontrol muayenedeki fenilalanin düzeyi	-.234	.191	.146	.281	.233	.178	.211	-.094	.338*
Annenin yaşı	-.329*	.289*	.068	.015	.225	-.007	-.007	-.243	.034
Babanın yaşı	-.287*	.376*	.123	.115	.185	.102	.192	-.338*	.157
Kardeş sayısı	-.120	-.015	.182	.022	-.037	-.152	.326	-.038	.019

DKE: Durumluk kaygı envanteri , SKE: Sürekli kaygı envanteri, GGA: Güçler ve güçlükler anketi, DEAH: Dikkat eksikliği ve aşırı aktivite

** $p<0.05$*

4.2.2. Ebeveynlerin Ölçeklerinin Korelasyon Analizleri

Ebeveynlere uygulanan ölçekler anne-baba stres ölçeği, bakım verme yükü ölçeği ve güçler ve güçlükler anketi ile alt boyutları olan duygusal sorunlar, davranış sorunları, dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik, akran sorunları ve sosyal davranışlar şeklindedir.

Anne baba stres ölçeğinden alınan ortalama puan 24.64 (± 7.5), ortanca puan 23 (8-46) idi. Hastanın yaşı ($p=.82$), ve tanı alma yaşı ($p=.23$), ile ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tanı anında serum fenilalanin düzeyi ($p=.094$), kontrol muayene esnasında serum fenilalanin düzeyi ($p=.96$) ve medyan serum fenilalanin düzeyi ($p=.52$) ile anlamlı ilişki saptanmadı. Anne yaşı ($p=.57$) ve baba yaşı ile ($p=.27$) anlamlı ilişki saptanmadı. Kardeş sayısı ile anlamlı ilişki bulunamadı ($p=.41$).

Bakım Verme Yükü Ölçeği'nden alınan ortalama puan 21.07 (± 12.5), ortanca puan 20 (0-55) idi. Hastanın yaşı ($p=.36$), ve tanı alma yaşı ($p=.57$), ile ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tanı anında serum fenilalanin düzeyi ($p=.055$), kontrol muayene esnasında serum fenilalanin düzeyi ($p=.32$) ve medyan serum fenilalanin düzeyi ($p=.1$) ile anlamlı ilişki saptanmadı. Anne yaşı ($p=.99$) ve baba yaşı ile ($p=.72$) anlamlı ilişki saptanmadı. Kardeş sayısı ile arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki ($r=.195$, $p=.023$) saptandı.

Güçler ve Güçlükler Anketi'nin alt basamakları ve toplam puanı ayrı olacak şekilde değerlendirildi. Hastanın yaşı ile anketin duygusal alt boyutu arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki saptandı ($r=.217$, $p=.032$). Tanı alma yaşı ile anketin akran sorunları alt boyutu arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki saptandı ($r=.211$, $p=.037$). Tanı anındaki serum fenilalanin düzeyi ile anketin davranış alt boyutu ($r=.203$, $p=.045$) ve dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik boyutu ($r=.203$, $p=.045$) arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki saptandı. Median serum fenilalanin düzeyleri ve kontrol muayenedeki fenilalanin düzeyleri ile ölçekler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Anne ve baba yaşı ile ölçekler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Kardeş sayısı ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Ebeveynlerin korelasyon analizi sonuçları

	Anne- baba stres ölçeği	Bakım verme yükü ölçeği	GGA duygusal	GGA davranış	GGA DEAH	GGA akran	GGA sosyal	GGA toplam
Yaş	.077	.19	.217*	-.005	-.024	.035	.024	.087
Tanı alma yaşı	.101	.049	.177	.182	0.42	.211*	-.056	.187
Tanı anındaki fenilalanin düzeyi	.163	.142	.146	.203*	.203*	-.080	-.101	.173
Median fenilalanin düzeyi	.137	.055	.192	.068	.060	.008	.026	.110
Kontrol muayenedeki fenilalanin düzeyi	0.84	.004	.185	.156	.059	.081	-.094	-.076
Annenin yaşı	.048	-.001	.038	-.26	-.102	-.090	.119	-.063
Babanın yaşı	.094	.030	.126	.059	-.088	-.135	.164	-.034
Kardeş sayısı	.070	.195*	.071	-.050	-.132	-.074	-.020	-.022

GGA: Güçler ve güçlükler anketi
* $p < 0.05$

4.2.3. Gruplar Arası Karşılaştırmalar

Hastaların ve ebeveynlerin ölçek puanları hastalık tipine göre karşılaştırıldı. Tipler arasında ölçek puanları bakımından fark olup olmadığına, kategori sayısı 2'den fazla olduğu ve normal dağılım varsayımı sağlanmadığı için Kruskal Wallis testi ile bakıldı. Klasik tip, orta derece tip ve hafif tip arasında ölçek puanları açısından anlamlı fark görülmedi. (Tablo 4.5 ve 4.6)

Hastaların tanı alma yaşları açısından klasik tip ve hafif tip arasında farklılık olduğu görüldü ($p=0.043$). Klasik tipte olan hastaların tanı alma yaşlarının sıra ortalamaları 85,09 ay , hafif tip olan hastaların 63,5 ay olarak saptandı.

Sapropterin alma durumu açısından ölçek puanları değerlendirildiğinde güçler ve güçlükler anketinin ebeveyn formunda duygusal ($p=0.43$) , davranış ($p=0.47$) ve sosyal

($p=0.29$) alt boyutlar açısından sapropterin alan ve almayan hastalar arasında anlamlı fark saptandı.

Tablo 4.5 Hastaların ölçek puan sıra ortalamaları

Tip		n	Puan sıra ortalaması	p
Rosenberg	Klasik	31	29,82	.601
	Orta	16	35,31	
	Mild	16	32,91	
DKE	Klasik	29	32,43	.171
	Orta	13	22,12	
	Mild	15	28,33	
SKE	Klasik	30	32,55	.273
	Orta	13	28,81	
	Mild	15	24,00	
GGA duygusal	Klasik	17	22,38	.101
	Orta	7	14,79	
	Mild	12	15,17	
GGA davranış	Klasik	17	21,26	.275
	Orta	7	14,71	
	Mild	12	16,79	
GGA hiperaktivite	Klasik	17	20,44	.569
	Orta	7	17,07	
	Mild	12	16,58	
GGA akran	Klasik	17	16,68	.596
	Orta	7	20,79	
	Mild	12	19,75	
GGA toplam	Klasik	17	20,76	.470
	Orta	7	16,14	
	Mild	12	16,67	
GGA sosyal	Klasik	17	18,03	.940
	Orta	7	19,57	
	Mild	12	18,54	
	Orta	36	64,33	
	Mild	38	63,57	

DKE: Durumluk kaygı envanteri , SKE: Sürekli kaygı envanteri, GGA: Güçler ve güçlükler anketi, DEAH: Dikkat eksikliği ve aşırı aktivite

Tablo 4.6 Ebeveynlerin ölçek puan sıra ortalamaları

Tip		n	Sıra ortalaması	p
GGA duygusal - ebeveyn	Klasik	43	50,58	.506
	Orta	27	52,91	
	Mild	28	44,55	
GGA davranış – ebeveyn	Klasik	43	54,63	.128
	Orta	27	49,98	
	Mild	28	41,16	
GGA hiperaktivite - ebeveyn	Klasik	43	54,55	.056
	Orta	27	52,59	
	Mild	28	38,77	
	Total	98		
GGA akran - ebeveyn	Klasik	43	51,60	.723
	Orta	27	49,59	
	Mild	28	46,18	
GGA toplam – ebeveyn	Klasik	43	53,17	.260
	Orta	27	51,26	
	Mild	28	42,16	
GGA sosyal – ebeveyn	Klasik	43	45,09	.368
	Orta	27	52,63	
	Mild	28	53,25	
Bakım verme yükü ölçeği	Klasik	66	76,96	.084
	Orta	36	71,19	
	Mild	38	58,62	
Anne-baba stres ölçeği	Klasik	66	77,86	.127
	Orta	36	64,33	
	Mild	38	63,57	
<i>GGA:Güçler ve güçlükler anketi</i>				

Anne eğitim düzeyleri örneklem küçüklüğü nedeni ile lise altı ve lise ve üstü olarak iki grup halinde değerlendirildi. İki grup arasında ölçeklerin hiçbirinde anlamlı fark saptanmadı. Annenin sürücü ehliyeti sahibi olma durumu açısından gruplar değerlendirildiğinde güçler ve güçlükler anketinin hasta formunda davranış ($p=0.48$) ve sosyal ($p=0.25$) alt boyutları açısından anlamlı farklılık olduğu saptandı.

Gelir düzeyi açısından ölçek puanları karşılaştırıldı. Gelir düzeyi 3000 TL/ay'dan daha az olan grup ile 3000-6000 TL/ay olan grup arasında durumlu sürekli kaygı envanteri açısından anlamlı fark saptandı ($p=.033$). Gelir düzeyi 3000-6000 TL/ay olan grup ile 6000-9000 TL/ay olan grup arasında güçler ve güçlükler anketi hasta formunun akran alt boyutu açısından anlamlı fark saptandı ($p=.024$).

4.2.4. Ölçekler Arası İlişki

Hastalara ve hastaların ebeveynlerine uygulanan ölçeklerin puanları Spearman korelasyon katsayısı ile karşılaştırılarak incelendi. (Tablo 4.7)

Rosenberg benlik saygısı ölçeği ile durumlu kaygı envanteri ($r=-.508$, $p<.01$) ve sürekli kaygı envanteri ($r=-.568$, $p<.01$) arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptandı. Rosenberg benlik saygısı ölçeği ile güçler ve güçlükler anketinin hastalar tarafınca yanıtlanan duygusal sorunlar ($r=-.527$, $p<.01$), davranış sorunları ($r=-.387$, $p<.05$), hiperaktivite ($r=-.480$, $p<.01$), akran sorunları ($r=-.389$, $p<.05$) ve toplam puanları ($r=-.608$, $p<.01$) ile negatif yönlü ve anlamlı ilişki saptandı.

Durumlu kaygı envanteri ile sürekli kaygı envanteri ($p<.01$, $r=.489$) arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki saptandı. Durumlu kaygı envanteri ile güçler ve güçlükler anketinin hastalar tarafınca yanıtlanan hiperaktivite ($p<.01$, $r=.618$) ve toplam puanı ($p<.01$, $r=.475$) ile pozitif yönlü ve sosyal puanı ($p<.05$, $r=.431$) ile negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptandı. Sürekli kaygı envanteri ile güçler ve güçlükler anketinin hastalar tarafınca yanıtlanan duygusal sorunlar ($p<.01$, $r=.838$), davranış sorunları ($p<.01$, $r=.512$), hiperaktivite ($p<.01$, $r=.747$) ve toplam puanı ($p<.01$, $r=.841$) ile pozitif yönlü ve sosyal puanı ($p<.05$, $r=.350$) ile negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptandı.

Tablo 4.7 Ölçekler Arası Korelasyon Analizi

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1.Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği																	
2.Durumlu Kaygı Envanteri	-.508**																
3.Sürekli Kaygı Envanteri	-.568**	.489**															
4.Güçler ve Güçlükler Duygusal -Hasta	-.527**	.341	.838**														
5.Güçler ve Güçlükler Davranış - Hasta	-.387*	.261	.512**	.439**													
6.Güçler ve Güçlükler Hiperaktivite - Hasta	-.480**	.618**	.747**	.591**	.350*												
7.Güçler ve Güçlükler Akran - Hasta	-.389*	.190	.298	.295	.191	.024											
8.Güçler ve Güçlükler Toplam - Hasta	-.608**	.475**	.841**	.844**	.635**	.758**	.490**										
9.Güçler ve Güçlükler Sosyal - Hasta	.291	-.431*	-.350**	-.278	-.500**	-.156	-.314	-.429**									
10.Güçler ve Güçlükler Duygusal - Ebeveyn	-.347*	.387*	.611**	.591**	.407*	.524**	.282	.658**	-.400*								
11.Güçler ve Güçlükler Davranış - Ebeveyn	-.534**	.365*	.593**	.627**	.541**	.480**	.385*	.713**	-.356*	.621**							
12.Güçler ve Güçlükler Hiperaktivite - Ebeveyn	-.507**	.593**	.685**	.582**	.473**	.838**	.064	.757**	-.323	.510**	.558**						
13.Güçler ve Güçlükler Akran - Ebeveyn	-.406*	.328	.540**	.456**	.351*	.570**	.275	.599**	-.117	.407**	.409**	.430**					
14.Güçler ve Güçlükler Toplam - Ebeveyn	-.524**	.534**	.732**	.652**	.566**	.788**	.274	.849**	-.393*	.812**	.797**	.804**	.682**				
15.Güçler ve Güçlükler Sosyal - Ebeveyn	.251	-.267	-.396*	-.434*	-.317	-.258	-.306	-.477**	.534**	-.214*	-.410**	-.436**	-.337**	-.428**			
16.Bakım verme yükü ölçeği	-.352*	.125	.448**	.471**	.377*	.371*	.149	.522**	-.366*	.418**	.423**	.313**	.273**	.443**	-.355**		
17.Anne-baba stres ölçeği	-.341*	.366*	.561**	.558**	.452**	.437**	.279	.632**	-.426*	.444**	.487**	.339**	.264**	.462**	-.419**	.671**	

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Bakım verme yükü ölçeği ile güçler ve güçlükler anketinin ebeveynler tarafınca yanıtlanan duygusal sorunlar ($p<.01$, $r=.418$), davranış sorunları ($p<.01$, $r=.423$) , hiperaktivite ($p<.01$, $r=.313$), akran sorunları ($p<.01$, $r=.273$) ve toplam puanı ($p<.01$, $r=.443$) ile pozitif yönlü , sosyal sorunlar ($p<.01$, $r=.355$) ile negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptandı. Bakım verme yükü ölçeği ile, anne-baba stres ölçeği arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki saptandı ($p<.01$, $r=.671$).

Anne-baba stres ölçeği ile güçler ve güçlükler anketinin ebeveynler tarafınca yanıtlanan duygusal sorunlar ($p<.01$, $r=.444$), davranış sorunları ($p<.01$, $r=.487$) , hiperaktivite ($p<.01$, $r=.339$), akran sorunları ($p<.01$, $r=.264$) ve toplam puanı ($p<.01$, $r=.462$) ile pozitif yönlü , sosyal sorunlar ($p<.01$, $r=.419$) ile negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptandı.

5.TARTIŞMA

Fenilketonüri hastalığı kronik bir hastalık olmasının yanı sıra diyet uygulanması gerekliliği nedeniyle baş etmesi güç bir hastalıktır. Hastalar diyete uymakta, özel besinleri temin etmekte, özel besinlerin ve düzenli kontrollerin getirdiği ekonomik yüklerle başa çıkmakta, sosyal yaşama uyum sağlamakta birçok güçlüklerle karşılaşmaktadır [7,8]. Hastalığın doğası gereği gözlenebilen aşırı hareketlilik, depresyon ve anksiyete gibi durumlar da hem ebeveynler hem de hastalar üzerinde yük oluşturmaktadır [69]. Bu güçlüklerin yol açtığı stres yaşam kalitesini etkilemektedir. Bu çalışmada hastalar ve ebeveynlerin karşılaştığı güçlükler ve stres durumları değerlendirilmiştir. Sonuçlar iki grup için ayrı ayrı tartışılmıştır.

5.1. Hastaların Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hasta grubunu değerlendirmek için benlik saygısı, yaşam güçlükleri ve kaygıya işaret eden ölçeklerden yararlanıldı. Benlik saygısını ölçen Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği bireyin kendisini nasıl değerlendirdiğine işaret etmektedir. Benlik saygısı yüksek olan bireylerin kendileri hakkında olumlu düşünceleri vardır ve bunun sonucunda da bu bireyler kendine güvenen, güçlükler karşısında dayanıklı olabilen kişilerdir. Benlik saygısının düşük olması ise sosyal anlamda içe kapanıklığa yol açar [84]. Hasta grubumuzun benlik saygısı ile ilgili değerlendirme sonuçlarında hastanın tanı aldığı yaş, anne yaşı ve baba yaşı değişkenleri ile negatif yönlü ilişki olduğu bulundu. Iakovou ve arkadaşlarının fenilketonüri hastalarının benlik saygısı üzerine yaptığı bir çalışmada diyet uyumu daha yüksek olan hastaların benlik saygılarının daha yüksek olduğu ve psikiyatrik destek ile benlik saygısının yükseltilebildiği gösterilmiştir[85]. Çalışmamızda benlik saygısı ölçeğinin diğer ölçeklerle olan korelasyon analizinde durumluk ve sürekli kaygı envanteriyle ve güçler ve güçlükler anketinin duygusal sorunlar, davranış sorunları, akran sorunları, hiperaktivite ve toplam puanlar ile negatif yönde korelasyon olduğu saptandı. Benlik saygısının azalması anlık veya genel olarak kaygının ve yaşam güçlüklerinin artmasına işaret etmekteydi. Buradaki etkileyen faktör hastaların benlik saygısındaki

azalmanın güçlüklerle baş edebilme becerisinde azalmaya yol açması olabilir. Brumm ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erken dönemde tedavi başlanan çocuk ve ergenlerde düşük benlik saygısı görülebildiği gösterilmiştir[86]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastanın tanı aldığı yaşı ilerli olması benlik saygısının düşük olmasına işaret etmektedir. Tanı geciktikçe ve kontrolsüz izlem süresi uzadıkça hastaların benlik saygısında düşüklük olacağı sonucuna varılabilir.

Hastaların kaygı düzeylerini değerlendirmek amacıyla kullanılan durumluk kaygı envanteri hastanın o anda nasıl hissettiğine, sürekli kaygı envanteri ise genellikle nasıl hissettiğine işaret eden ölçeklerdir ve gerginlik, sinirlilik, telaş ve tedirginlik durumlarını ölçerler[80]. Çalışmamızda sürekli kaygı ölçeği ile değişkenler arasında korelasyon olmayıp, durumluk kaygı ölçeği ile hasta, anne ve baba yaşları arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu da hastanın sürekli kaygı hissiyatı olmamakla birlikte, polikliniğe başvuru anında kaygının yaş ile doğrusal olarak arttığına işaret etmektedir. Bosch ve arkadaşlarının [87] yaptığı bir çalışmada fenilketonüri hastalarının yaşam kalitelerini etkileyen faktörlerden en etkili olanı duygusal faktörler olarak bulunmuş olup bunlar; serum fenilalanin düzeyleri, diyet uyumsuzluk konusunda hissedilen suçluluk ve gebelikteki serum fenilalanin düzeyleri olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde Morawska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da [88] çocuğun kan alımı esnasında anksiyete yaşaması ve diyet uyumsuzluğu ile ilişkisi suçluluk duygusu yaşam kalitesini en çok etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da hastaların sürekli bir kaygı yaşamamakla birlikte poliklinik başvurusu esnasında yaş arttıkça artan kaygı düzeyleri benzer şekilde serum fenilalanin düzeyleri konusundaki endişe ve diyet uyumsuzluk konusunda hissedilen suçluluktan kaynaklanıyor olabilir. Bunda hastanın yaşı arttıkça hastalık ve kendilik bilincinde, farkındalığında artış olmasının etkisi olabilir. Bu çalışmada sürekli kaygı ölçeği ile diğer ölçekler arasındaki korelasyon analizi sonucunda güçler ve güçlükler anketinin duygusal, davranış, hiperaktivite ve toplam puanları ile pozitif yönlü; sosyal sorun puanları ile negatif yönlü korelasyon bulunmuştur. Özellikle duygusal, hiperaktivite ve sosyal puanlarda güçlü korelasyon saptanmıştır. Kaygının duygusal ve sosyal sorunlara yol açması beklenilebilir bir durumdur. Smith ve Knowles

[89] tarafınca yapılan bir sistematik gözden geçirme çalışmasında fenilketonüri hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla anksiyeteye yatkın olduğu ve bir çok çalışmada hastalığın dikkat eksikliği ve hiperaktivite ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir.

Güçler ve güçlükler anketi, hastanın belli alanlarda yaşadığı güçlüklerle işaret eden bir ölçektir. Çalışmamızda hastanın tanı anındaki serum fenilalanin düzeyi arttıkça duygusal sorunların arttığı bulundu. Jusiene ve arkadaşları [90] fenilketonüri hastası çocukları sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığı bir çalışmada; fenilketonüri tanılı hastaların daha çok duygusal ve davranış problemleri yaşadığını göstermiştir. Palermo ve arkadaşlarının [91] yaptığı bir çalışmada diyeti sürdürmenin güçlüğünün duygusal sorunlara yol açtığı gösterilmiştir. Tanı anındaki serum fenilalanin düzeyi hastanın hastalığının düzeyine işaret eder ve ne kadar yüksek olursa hastalığın kontrolü o kadar güç olacak ve o kadar diyetle fenilalanin kısıtlaması yapılması gerekecektir. Bunların sonucunda tanı anındaki yüksek fenilalanin düzeylerinin duygusal sorunlara yol açması beklenebilir. Çalışmamızda anketin sosyal sorunlarla ilgili boyutunda; baba yaşı arttıkça sosyal sorunların arttığı bulundu. Anketin toplam puanı ile kontroldeki serum fenilalanin düzeyleri arasında doğrusal ilişki saptandı. Bu da hastaların yaşamda karşılaştıkları duygusal, davranışsal, akran sorunları, hiperaktivite gibi sorunların serum fenilalanin düzeyi ile ilişkisine işaret etmektedir. Morawska ve arkadaşlarının çalışmasında [88] benzer şekilde fenilketonüri semptomlarının ve sosyal etkinin; duygusal ve davranışsal güçlüklerle ilişkisi bulunmuştur.

Sapropterin kullanımının yaşam kalitesine olan etkisi ile ilgili çalışmalarda çeşitli görüşler mevcuttur. Diyetle fenilalanin kısıtlanması ihtiyacını azalttığı düşünülecek olursa, sapropterin kullanımının yaşam kalitesini arttıracığı düşünülebilir ancak literatürde yapılan çalışmaların büyük kısmında kullanan ve kullanmayan hastalar arasında yaşam kalitesi açısından anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır[75,76,77]. Çalışmamızda sapropterin kullanımı açısından hastalar değerlendirildiğinde; güçler ve güçlükler anketinin duygusal sorunlar, davranış sorunları ve sosyal sorunlar alt boyutlarında kullanan ve kullanmayan hastalar arasında anlamlı fark bulundu. Cazzorla ve

arkadaşlarının [78] çalışmasında benzer şekilde sapropterin tedavisi alan hafif fenilketonüri hastaları ile diyet tedavisi ile izlenen klasik fenilketonüri hastalarının yaşam kaliteleri açısından anlamlı fark bulunmuştur ancak bu çalışmada hafif grupta bu farkın hastalık şiddetinin daha az olması nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

5.1. Ebeveynlerin Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Fenilketonüri hastalarının ebeveynlerinin yaşam kalitesinin düşüklüğünü belirleyen faktörler ailede yüksek stres düzeyi olması , ailede depresyon veya anksiyete olması, sosyal destek yetersizliği, arkadaş çevresinin kaybı ve hasta yaşının küçük olması olarak bildirilmiştir[88]. Çalışmamızda ebeveynlere anne-baba stres ölçeği, bakım verme yükü ölçeği ve güçler ve güçlükler anketi uygulandı. Ebeveyn grubumuzda anne baba stres ölçeği diğer değişkenlerle ilişkilendirilemedi. Öte yandan bakım verme yükü ölçeği ile kardeş sayısı arasında doğrusal bir ilişki saptandı. Ailede bulunan çocuk sayısı arttıkça, bakım verme yükünün artmakta olduğu gözlemlendi. Ülkemizde fenilketonüri hastalarının yaşam güçlüklerini değerlendirmeye yönelik yapılan bir çalışmada ailelerin tekrar çocuk yapma konusunda isteksiz oldukları görülmüştür[7]. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada ailelerin sağlıklı kardeşler ve fenilketonüri hastası çocukları arasında özellikle diyet açısından güçlük yaşadıkları gösterilmiştir[74]. Alaei ve arkadaşlarının [64] yaptığı bir çalışmada ortalama fenilalanin düzeyleri ile sosyal statüyü etkileyen bazı faktörler karşılaştırılmış; aile büyüklüğü açısından herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda da kardeş sayısındaki artışın hastaların median serum fenilalanin düzeyleri ile ve anne-baba stres ölçeği ile ilişkisi gösterilememiştir. Buradan aile büyüklüğünün hastaların izleminde aksaklığa yol açmadığı ancak ailenin yaşamında güçlük oluşturduğu sonucu çıkarılabilir.

Fenilketonüri hastalığının doğası gereği fenilketonüri tanılı hastalarda dikkat eksikliği ve davranış problemleri görülebilmektedir[72]. Ford ve arkadaşlarının [72] çalışmasında ayrıca fenilketonüri hastası çocukların sosyal dışlanma ve ilişki problemleri yaşadıkları gösterilmiştir. Çalışmamızda güçler ve güçlükler anketinin davranış sorunları ve dikkat

eksikliği ve hiperaktivite alt boyutları ile tanı anındaki fenilalanin düzeyi arasında doğrusal bir ilişki bulundu ve yine benzer şekilde tanı alma yaşının ileri olması ile akran sorunlarının arttığı görüldü. Tanı anında yüksek serum fenilalanin düzeyleri klinik şiddetli hastalık veya geç tanı ile ilişkilidir. Bu nedenle daha şiddetli hastalık durumu veya geç tanı koyulması durumunda hastaların davranışsal ve dikkat ile ilgili problemleri olacağı , geç tanı koyulması durumunda ayrıca akran sorunları olacağı varsayılabilir.

Fenilketonüri hastalığında sosyal statünün etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalar mevcuttur. Alaei ve arkadaşları [64] sosyal statünün diyet uyumuyla ilişkisini göstermiştir. Anne ve babanın eğitim düzeyi, evlilik durumu ve çalışma durumu ile medyan fenilalanin düzeyleri arasında doğrusal ilişki saptanmıştır. Cotugno ve arkadaşları [92] annenin eğitim düzeyi azaldıkça, fenilalanin alımının arttığını; kliniğimizde yapılan çalışmada Özel ve arkadaşları [93] annenin bilgi düzeyi ile medyan serum fenilalanin düzeyinin ters orantılı olduğunu göstermiştir. Mahmoudi ve arkadaşları [72] bir çalışmada bakım verenlerin yaşam kalitesi ile en çok ilişkili faktörlerden birini bakım verenin işi olarak bildirmiştir. Bu çalışmada sosyal statüyü belirten göstergeler olarak annenin eğitim düzeyi, annenin sürücü ehliyeti olup olmaması ve aylık gelir düzeyini kullanıldı. Annenin eğitim düzeyi ile ilgili herhangi bir değişkenle ilgili önemli farklılık bulunamadı ancak annenin sürücü ehliyeti varlığı veya yokluğu açısından güçler ve güçlükler anketinin davranış sorunları ve sosyal sorunları arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü. Annenin ulaşım konusunda bağımsız olması, annenin işlerini kendisinin becerebileceğini ve özerkliğini gösteren bir durum olabilir ve bu da çocuğun benlik algısına olumlu yönde katkı sağlayarak sorunların azalmasında etkili olabilir. Gelir düzeyi açısından yapılan karşılaştırmalarda ise durumluk kaygı ölçeği ve güçler güçlükler anketinin akran sorunları açısından, gelir düzeyleri arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü.

Çalışmamızda ölçekler arasındaki ilişkiye bakıldığında bakım verme yükü ölçeğinin güçler ve güçlükler anketinin ebeveyn formunun tüm alt boyutları ile ve anne-baba stres ölçeği ile korelasyon gösterdiği görüldü. Ayrıca güçler ve güçlükler anketinin hasta formunun akran sorunları kısmı dışındaki tüm kısımları ile de korelasyon mevcuttu. Bu

durum hastalar ve ebeveynlerin yaşam güçlüklerindeki artışın bakım verme yükünü arttırdığına işaret etmektedir. Bakım verme yükündeki artışın da ebeveyn stres düzeylerini arttırdığı söylenebilir. Çocukların yaşamda karşılaştığı duygusal, davranışsal, sosyal sorunları, akran sorunlarını ve hiperaktivite sorununa yönelik çözüm arayışları ailelerin stres düzeylerini azaltacaktır. Edelstein ve arkadaşlarının [94] yaptığı bir sistematik gözden geçirme çalışması da bunu desteklemekte olup; kronik hastalığı olan çocukların bakım verenlerinde uygun destek aracılığıyla stresin azaltılabileceğini ve çeşitli müdahalelerle bakım verme yükünün azaltılabileceğini bildirmiştir.

Çalışmamızda hastalar ve ebeveynlerde güçlük ve stres oluşturan durumları tespit ederek yaşam kalitesini etkileyebilecek durumları bulmayı hedefledik. Annenin sosyokültürel durumunun, anne ve baba yaşlarının, kardeş sayısının hastalıkla ilişkili yaşam güçlüklerini etkilediğini gördük. Bu güçlüklerin azaltılabilmesi için fenilketonüri hastalığının tanısını erken koyabilmek ve hastalığı sosyal boyutu ile ele almak bunu başarabilmenin temel yolu olarak görünmektedir.

6.SONUÇLAR

Fenilketonüri hastalığı baş etmesi en güç olan hastalıklardan biridir. Hastaların kontrolsüz hastalık sonucunda davranışsal problemlerinin arttığı bilinmektedir. Bu çalışmada özellikle geç tanı alma durumunda benlik saygısının azaldığı görülmüştür. Bunun sonucunda da hastalar duygusal, sosyal problemler, akranlar ile ilişkide güçlüklerle karşılaşmaktadırlar. Özellikle geç tanı alan ve diyet kontrolü iyi olmayan hastalarda klinik psikiyatrik hastalık bulgusu olmasa dahi psikolojik destek verilmesi hastanın benlik saygısını arttırarak güçlüklerle baş edebilmesini kolaylaştıracaktır, bu da hastalık kontrolünü sağlama konusunda kolaylık sağlayacak bir durumdur. Çalışmamızda ayrıca hastaların yaşları ilerledikçe, yani izlem süreleri uzadıkça polikliniğe gelme kaygılarının arttığını gördük. Bu kaygının; hastaların serum fenilalanin düzeyleri konusundaki endişeleri, uzun seneler boyunca tekrarlayıcı şekilde kontrol muayeneye gelmenin güçlüğü, yaş büyüdükçe hastaların çocuk hastanesine gelmek konusunda hissettiği rahatsızlık, kan örneği verme konusunda isteksizlik gibi çoklu nedenleri olabilir. Bireysel olarak poliklinik muayenelerinde bunu sorgulamak; hastanın poliklinik başvurusu konusundaki endişelerine yönelik çözüm önerileri sunmak faydalı olacaktır. Bulgularımızdan biri de baba yaşının ilerledikçe hastaların benlik saygısında düşüş olması ve sosyal sorunlarında artış gözlenmesiydi. Kliniğimize hastaların büyük çoğunluğu kontrol muayene amacıyla anne eşliğinde başvurmaktadır. İzlem ve tedavi sürecine babaların da dahil edilmesi, onların hastalık konusundaki bilgilerinin sorgulanması; hastanın izlem sürecine katılımının sağlanması önemli katkı sağlayabilir. Bu durum ileriki çalışmalarda incelenebilir. Yine saptadığımız bir diğer bulgu da ailelerin bakım verme yükünün çocuk sayısı arttıkça arttığıydı. Çocuk hekimleri olarak fenilketonüri hastalığı olan kardeşin yanı sıra sağlıklı olan kardeş veya kardeşlerle ilgili sorunlar da pediatriinin alanına girmektedir. Ailenin çocukları konusundaki tutumlarını sorgulamak, sağlıklı kardeşlerin hastalık konusundaki tutumları ve algılarını değerlendirmek uygun olabilir. Her hastalıkta olduğu gibi fenilketonüri hastalığı da bütüncül yaklaşım gerektiren bir hastalıktır. Bu hastalıkta gerek iyi hastalık kontrolünü sağlamak, gerekse hastalara ve

ebeveynlerinin yaşam kalitelerini arttırabilmek için ev ve aile ortamını da sorgulamak uygun olacaktır. Konu üzerinde bireyselleştirilmiş daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Phenylalanine, [Internet]. 2020 [Erişim Tarihi 10 Nisan 2020]
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phenylalanine>
2. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376:1417-1427
3. Ozalp I, Coşkun T, Tokatli A, Kalkanoğlu HS, Dursun A, Tokol S et al. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr*. 2001;43:97-101
4. Pitt DB, Danks DM. The natural history of untreated phenylketonuria over 20 years. *J Paediatr Child Health* 1991;27:189–190
5. van Wegberg, A., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. ve ark. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:1-56
6. Coskun T. Hiperfenilalaninemiler. Murat Yurdakök editör. *Yurdakök Pediatri*, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2017
7. Ustuner Top F, Kucukalemdar D. The Difficulties of Children with Phenylketonuria: A Qualitative Study. *Head*. 2015;12:62-68
8. Rose, A. M, Grosse, S. D, Garcia, S. P, Bach, J, Kleyn, M., Simon, N. E, Prosser, L. A. The financial and time burden associated with phenylketonuria treatment in the United States. *Mol Genet Metab Rep*. 2019;21:1-9
9. Coşkun T. Amino Asit Metabolizması Bozuklukları. Ankara: Alp Ofset ve Matbaacılık, 2003
10. Flydal MI, Martinez A. Phenylalanine hydroxylase: function, structure and regulation. *IUBMB Life*. 2013;65:341-349
11. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab*. 2014;112:87-122

12. Scriver C. R. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum. Mutat.* 2007; 28: 831-845
13. Folling A. Über ausscheidung von phenylbrenz traubensaure in den harn als stoffwechselanomalie in verbindung mit inbicillitat. *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 1934; 227:169
14. Shawn E. Christ Asbjorn Folling and the Discovery of Phenylketonuria, *J Hist Neurosci*, 2003; 12:1, 44-54
15. Bickel, H., Gerrard, I. W., Hickman's, E. M. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953; 2:812
16. Gruter, W. Angeborene Stoffwechselstörungen und Schwachsinn, am Beispiel der Phenylketonurie. Stuttgart: Enke. 1963
17. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32: 338–343
18. Zeybek Ç. Fenilketonüri Tarama Programı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2003;35, 65-71
19. Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Tarama Programı. [Internet]. 2017 [Erişim Tarihi 10 Nisan 2020]
https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/ces_mater_yal/saglik_personeli_egitim/NTP_Saglik_Personeli.pdf
20. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inher Metab Dis.* 2007;30(4):430-8
21. National Institutes of Health consensus development panel. National Institutes of Health consensus development conference statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics* 2001; 108: 972–982
22. Guldberg P, Henriksen KF, Sipila I, Guttler F, de la Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. *J Med Genet* 1995; 32: 976–978
23. Smith I, Lee P. The hyperphenylalaninemias. J . Fernandes, J.M. Saudubray, G. Van Den Berghe ,editors *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* 2nd ed. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000

24. Campeau PM, Bernard G, Clayton PT. Neurotransmitter diseases and related conditions. *Mol Genet Metab.* 2007 ;92:189-197
25. Shintaku H. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. *Curr Drug Metab.* 2002;3(2):123-131
26. Thöny B, Auerbach G, Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. *Biochem J.* 2000;347 Pt 1(Pt 1):1-16
27. Erdem Ş, Fenilalanin hidroksilaz geninde görülen yaygın mutasyonların taranması [yüksek lisans tezi]. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013
28. Pitt DB, Danks DM. The natural history of untreated phenylketonuria over 20 years. *J Paediatr Child Health* 1991;27:189–190
29. Burlina, A. P., Lachmann, R. H., Manara, R., Cazzorla, C., Celato, A., van Spronsen, F. J., et al. The neurological and psychological phenotype of adult patients with early-treated phenylketonuria: A systematic review. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42:209-219
30. Fleisher TL, Zeligman I. Cutaneous findings in phenylketonuria. *Arch Dermatol.* 1960;81:898-903
31. Coşkun T, Ozağ I, Kale G, Göğüş S. Scleroderma-like skin lesions in two patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1990;150:109-110
32. Stone WL, Basit H, Los E. Phenylketonuria. In: *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020*
33. Verkerk PH, van Spronsen FJ, Smit GP, Cornel MC, Kuipers JR, Verloove-Vanhorick SP. Prevalence of congenital heart disease in patients with phenylketonuria. *J Pediatr.* 1991;119:282-283
34. Al Hafid N, Christodoulou J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Translational Pediatrics* vol. 2015; 4: 304-317
35. Feillet, F.; Agostoni, C. Nutritional issues in treating phenylketonuria. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010, 33, 659–664
36. Evinç SG, Pektaş E, Foto-Özdemir D, Yıldız Y, Karaboncuk Y, Bilginer-Gürbüz B et al. Cognitive and behavioral impairment in mild hyperphenylalaninemia. *Turk J Pediatr.* 2018;60:617-624

37. Pena, M.J.; Pinto, A.; Daly, A.; MacDonald, A.; Azevedo, L.; Rocha, J.C. et al. The Use of Glycomacropeptide in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2018; 10:1794
38. Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, Pinto A, Jackson R et al. Glycomacropeptide: long-term use and impact on blood phenylalanine, growth and nutritional status in children with PKU. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:44
39. Endres W, Niederwieser A, Curtius HC, Wang M, Ohrt B, Schaub J. Atypical phenylketonuria due to bipterin deficiency. Early treatment with tetrahydrobiopterin and neurotransmitter precursors, trials of monotherapy. *Helv Paediatr Acta.* 1982;37:489-498
40. Bernegger C, Blau N. High frequency of tetrahydrobiopterin-responsiveness among hyperphenylalaninurias: a study of 1919 patients observed from 1988 to 2002. *Mol Genet Metab* 2002;77:304-313
41. Yildirim S, Tokatli A, Yilmaz E, Coşkun T. Assessment of tetrahydrobiopterin responsiveness in Turkish hyperphenylalaninemic patients. *Turk J Pediatr.*2007;49:1-6
42. Rocha JC, Martel F. Large neutral amino acids supplementation in phenylketonuric patients. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32:472-480
43. van Spronsen FJ, de Groot MJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ, van Rijn M. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33:671-676
44. Manta-Vogli PD, Dotsikas Y, Loukas YL, Schulpis KH. The phenylketonuria patient: A recent dietetic therapeutic approach. *Nutr Neurosci.* 2018;23:628-629
45. Douglas TD, Nucci AM, Berry AM, Henes ST, Singh RH. Large neutral amino acid status in association with P:T ratio and diet in adult and pediatric patients with phenylketonuria. *JIMD Rep.* 2019;50:50-59
46. Levy HL, Sarkissian CN, Scriver CR. Phenylalanine ammonia lyase (PAL): From discovery to enzyme substitution therapy for phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2018;124:223-229

47. Lichter-Konecki U, Vockley J. Phenylketonuria: Current Treatments and Future Developments. *Drugs*. 2019;79:495-500
48. Hyderey T, Coppentrath VA. A Comprehensive Review of Pegvaliase, an Enzyme Substitution Therapy for the Treatment of Phenylketonuria. *Drug Target Insights*. 2019;13:1-8
49. Grisch-Chan HM, Schwank G, Harding CO, Thöny B. State-of-the-Art 2019 on Gene Therapy for Phenylketonuria. *Hum Gene Ther*. 2019;30:1274-1283
50. Rouse B, Azen C, Koch R, Matalon R, Hanley W, de la Cruz F et al. Maternal Phenylketonuria Collaborative Study (MPKUUS) offspring: facial anomalies, malformations, and early neurological sequelae. *Am. J. Med. Genet.*, 1997;69: 89-95
51. Yıldız Y, Sivri HS. Maternal phenylketonuria in Turkey: outcomes of 71 pregnancies and issues in management. *Eur J Pediatr*. 2019;178:1005-1011
52. Maillot, F., Cook, P., Lilburn, M., Lee, P.J. A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inherit Metab Dis*, 2007;30:198-201
53. Yıldız Y Hiperfenilalaninemili Hastaların Gebelik Sonuçlarının İncelenmesi [uzmanlık tezi] . Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2014
54. Schulz R. Caregiver Burden. Neil J. Smelser, Paul B. Baltes editors. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, New York: Elsevier, 2001
55. Zarit SH, Todd PA, Zarit JM. Subjective burden of husbands and wives as caregivers: a longitudinal study. *Gerontologist*. 1986;26:260-266
56. WHOQOL: Measuring Quality of Life. [Internet] [Erişim Tarihi: 10 Nisan 2020] <https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>
57. Vieira E Neto, Maia HS Filho, Monteiro CB, Carvalho LM, Tonon T, Vanz AP et al. Quality of life and adherence to treatment in early-treated Brazilian phenylketonuria pediatric patients. *Braz J Med Biol Res*. 2017;51:e6709
58. Hatami H, Khodakarim S, Sotoodeh A, Nabizadeh A, Radfar R. Quality of life in phenylketonuria (PKU) patients residing in Tehran, Islamic republic of Iran. *J Med Life*. 2015;8(Spec Iss 4):138-143

59. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Koledova E, et al. Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:80
60. Bosch AM, Tybout W, van Spronsen FJ, de Valk HW, Wijburg FA, Grootenhuus MA. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(1):29-34
61. Fidika A, Salewski C, Goldbeck L. Quality of life among parents of children with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:1-9
62. Waisbren SE, Roness M, Read CY, Marsden D, Levy HL. Brief report: Predictors of parenting stress among parents of children with biochemical genetic disorders. *J Pediatr Psychol.* 2004;29:565-570
63. Ozel HG, Kucukkasap T, Koksall G, Sivri HS, Dursun A, Tokatli A, et al. Does maternal knowledge impact blood phenylalanine concentration in Turkish children with phenylketonuria? *J Inherit Metab Dis.* 2008;31 (Suppl 2):S213-S217
64. Alaei M, Asadzadeh-Totonchi G, Gachkar L, Farivar S. Family social status and dietary adherence of patients with phenylketonuria. *Iran J Pediatr.* 2011;21:379-384
65. Iakovou K, Madoglou A, Monopolis I, Schulpis K. The effect of PKU diet on the maternal quality of life and social discrimination in relation to their educational status and place of living. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32:281-285
66. MacDonald A, Smith TA, de Silva S, Alam V, van Loon JM. The personal burden for caregivers of children with phenylketonuria: A cross-sectional study investigating time burden and costs in the UK. *Mol Genet Metab Rep.* 2016;9:1-5
67. Bilginsoy C, Waitzman N, Leonard CO, Ernst SL. Living with phenylketonuria: perspectives of patients and their families. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28:639-649
68. Mlčoch T, Puda R, Ješina P, Lhotáková M, Štěrbová Š, Doležal T. Dietary patterns, cost and compliance with low-protein diet of phenylketonuria and other inherited metabolic diseases. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72:87-92

69. Eijgelshoven I, Demirdas S, Smith TA, van Loon JM, Latour S, Bosch AM. The time consuming nature of phenylketonuria: a cross-sectional study investigating time burden and costs of phenylketonuria in the Netherlands. *Mol Genet Metab.* 2013;109:237-242
70. Rose AM, Grosse SD, Garcia SP, Bach J, Kleyn M, Simon NE, et al. The financial and time burden associated with phenylketonuria treatment in the United States. *Mol Genet Metab Rep.* 2019;21:1-9
71. Ford S, O'Driscoll M, MacDonald A. Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;17:57-63
72. Mahmoudi-Gharaei J, Mostafavi S, Alirezaei N. Quality of Life and the Associated Psychological Factors in Caregivers of Children with PKU. *Iran J Psychiatry.* 2011;6:66-69
73. Zengin Akkus P, Bilginer Gurbuz B, Ciki K, Iltter Bahadur E, Karahan S, Ozmert EN et al. Caring for a Child with Phenylketonuria: Parental Experiences from a Eurasian Country. *J Dev Behav Pediatr.* 2020;41:195-202
74. Feldmann R, Wolfgart E, Weglage J, Rutsch F. Sapropterin treatment does not enhance the health-related quality of life of patients with phenylketonuria and their parents. *Acta Paediatr.* 2017;106:953-959
75. Ziesch B, Weigel J, Thiele A, Mütze U, Rohde C, Ceglarek U et al. Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35:983-992
76. Demirdas S, Maurice-Stam H, Boelen CC, Hofstede FC, Janssen MC, Langendonk JG, et al. Evaluation of quality of life in PKU before and after introducing tetrahydrobiopterin (BH4); a prospective multi-center cohort study. *Mol Genet Metab.* 2013;110 (Suppl):S49-S56
77. Cazzorla C, Cegolon L, Burlina AP, et al. Quality of Life (QoL) assessment in a cohort of patients with phenylketonuria. *BMC Public Health.* 2014;14:1243
78. Douglas TD, Ramakrishnan U, Kable JA, Singh RH. Longitudinal quality of life analysis in a phenylketonuria cohort provided sapropterin dihydrochloride. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:218

79. Çuhadaroğlu F. Adolesanlarda Benlik Saygısı. [uzmanlık tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1986
80. Özusta, Ş. Çocuklar için durumluk-sürekli kaygı envanterinin uyarlama, geçerlik ve güvenilirlik çalışması [Yüksek lisans tezi].Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 1993
81. Güvenir T, Özbek A, Baykara B, Arkar H, Şentürk B, İncekaş S Güçler ve Güçlükler Anketi'nin (GGA) Türkçe uyarlamasının psikometrik özellikleri. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, 2008; 15: 65-74
82. İnci F.H. , Erdem M. Bakım Verme Yüğü Ölçeğinin Türkçeye Uyarlanması Geçerlilik ve Güvenilirliği. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2008;11: 85-95
83. Özmen-Kaymak, S., ve Özmen, A. Anne Baba Stres Ölçeğinin geliştirilmesi. Milli Eğitim Dergisi,2012; 42(196), 20-35
84. Tukuş Ş., Benlik Saygısı Değerlendirme Ölçeği -Kısa Formu Türkçe Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması [uzmanlık tezi].Kocaeli: Kocaeli Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı; 2010
85. Iakovou K, Schulpis, K. Self-estimation of phenylketonuria patients on therapeutic diet. Psychological support, Drug Metabolism and Personalized Therapy (published online ahead of print 2020) doi: 10.1515/dmdi-2020-0107
86. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2010;99 (Suppl 1):S59-63
87. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Koledova E, et al. Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:80
88. Morawska A, Mitchell AE, Etel E, Kirby G, McGill J, Coman De et al. Psychosocial functioning in children with phenylketonuria: Relationships between quality of life and parenting indicators. Child Care Health Dev. 2020;46:56-65.
89. Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. Eur J Pediatr. 2000 159 (Suppl 2):S89-93

90. Jusiene R, Kucinskas V. Familial variables as predictors of psychological maladjustment in Lithuanian children with phenylketonuria. *Med Sci Monit.* 2004;10: CR102-107
91. Palermo L, MacDonald A, Limback E, Robertson L, Howe S, Geberhiwot T, et al. Emotional health in early-treated adults with phenylketonuria (PKU): Relationship with cognitive abilities and blood phenylalanine. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2020;42:142-159
92. Cotugno G, Nicolò R, Cappelletti S, Goffredo BM, Dionisi Vici C, Di Ciommo V. Adherence to diet and quality of life in patients with phenylketonuria. *Acta Paediatr.* 2011;100:1144-1149
93. Özel HG, Kucukkasap T, Koksall G, Sivri HS, Dursun A, Tokatli A, Coskun T. Does maternal knowledge impact blood phenylalanine concentration in Turkish children with phenylketonuria? *J Inherit Metab Dis.* 2008;31 (Suppl 2):S213-7
94. Edelstein H, Schippke J, Sheffe S, Kingsnorth S. Children with medical complexity: a scoping review of interventions to support caregiver stress. *Child Care Health Dev.* 2017;43:323-333

EK-1 Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği

1) Kendimi en az diğer insanlar kadar değerli buluyorum.

a) Çok doğru b) Doğru c) Yanlış d) Çok yanlış

2) Bazı olumlu özelliklerim olduğunu düşünüyorum.

a) Çok doğru b) Doğru c) Yanlış d) Çok yanlış

3) Genelde kendimi başarısız bir kişi olarak görme eğilimindeyim.

a) Çok doğru b) Doğru c) Yanlış d) Çok yanlış

4) Ben de diğer insanların birçoğunun yapabildiği kadar bir şeyler yapabilirim.

a) Çok doğru b) Doğru c) Yanlış d) Çok yanlış

5) Kendimde gurur duyacak fazla bir şey bulamıyorum.

a) Çok doğru b) Doğru c) Yanlış d) Çok yanlış

6) Kendime karşı olumlu bir tutum içindeyim.

a) Çok doğru b) Doğru c) Yanlış d) Çok yanlış

7) Genel olarak kendimden memnunum.

a) Çok doğru b) Doğru c) Yanlış d) Çok yanlış

8) Kendime karşı daha fazla saygı duyabilmeyi isterdim.

a) Çok doğru b) Doğru c) Yanlış d) Çok yanlış

9) Bazen kesinlikle kendimin bir işe yaramadığını düşünüyorum.

a) Çok doğru b) Doğru c) Yanlış d) Çok yanlış

10) Bazen kendimin hiç de yeterli bir insan olmadığını düşünüyorum.

a) Çok doğru b) Doğru c) Yanlış d) Çok yanlış

EK-2 Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği

Nasıl Hissediyorum Anketi

Kızların ve erkeklerin kendilerini anlattıkları bazı cümleler aşağıda verilmiştir. Her cümleyi dikkatle okuyun ve şu anda nasıl hissettiğinize karar verin. Daha sonra sizi en doğru anlatan ifadeyi işaretleyin. Yanlış ya da doğru cevap diye bir şey yok. Herhangi bir cümle üzerinde fazla zaman geçirmeyin. Tam bu anda , bu dakikada nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan ifadeyi seçmeyi unutmayın.

1. Kendimi

çok sakin hissediyorum sakin hissediyorum sakin hissetmiyorum

2. Kendimi

çok öfkeli hissediyorum öfkeli hissediyorum öfkeli hissetmiyorum

3. Kendimi

çok huzurlu hissediyorum huzurlu hissediyorum huzurlu hissetmiyorum

4. Kendimi

çok sinirli hissediyorum sinirli hissediyorum sinirli hissetmiyorum

5. Kendimi

çok huzursuz hissediyorum huzursuz hissediyorum huzursuz hissetmiyorum

6. Kendimi

çok dinlenmiş hissediyorum dinlenmiş hissediyorum dinlenmiş hissetmiyorum

7. Kendimi

çok ürkmüş hissediyorum ürkmüş hissediyorum ürkmüş hissetmiyorum

8. Kendimi

çok rahatlamış hissediyorum rahatlamış hissediyorum

rahatlamış hissetmiyorum

9. Kendimi

çok endişeli hissediyorum endişeli hissediyorum endişeli hissetmiyorum

10. Kendimi
çok hoşnut hissediyorum hoşnut hissediyorum hoşnut hissetmiyorum
11. Kendimi
çok korkmuş hissediyorum korkmuş hissediyorum korkmuş hissetmiyorum
12. Kendimi
çok mutlu hissediyorum mutlu hissediyorum mutlu hissetmiyorum
13. Kendimden
çok eminim eminim emin değilim
14. Kendimi
çok iyi hissediyorum iyi hissediyorum iyi hissetmiyorum
15. Kendimi
çok başım dertte hissediyorum başım dertte hissediyorum
başım dertte hissetmiyorum
16. Bir şeylerin beni
çok rahatsız ettiğini hissediyorum rahatsız ettiğini hissediyorum
rahatsız ettiğini hissetmiyorum
17. Kendimi
çok keyifli hissediyorum keyifli hissediyorum keyifli hissetmiyorum
18. Kendimi
çok dehşete kapılmış hissediyorum dehşete kapılmış hissediyorum
dehşete kapılmış hissetmiyorum
19. Kafamda
her şeyi çok karmakarışık hissediyorum her şeyi karmakarışık hissediyorum
her şeyi karmakarışık hissetmiyorum
20. Kendimi
çok neşeli hissediyorum neşeli hissediyorum neşeli hissetmiyorum

Kızların ve erkeklerin kendilerini anlattıkları bazı cümleler aşağıda verilmiştir. Her cümleyi okuyun ve hangisinin sizin için en doğru olduğuna karar verin. ‘Hemen hemen hiç’ mi , ‘ bazen’ mi yoksa ‘sık sık’ mı. Daha sonra sizi en doğru anlatan ifadeyi işaretleyin. Yanlış ya da doğru cevap diye bir şey yok. Herhangi bir cümle üzerinde fazla zaman geçirmeyin. Genellikle nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan ifadeyi seçmeyi unutmayın.

21. Yanlış yapacağım diye endişelenirim hemen hemen hiç bazen
 sık sık
22. Ağlayacak gibi olurum hemen hemen hiç bazen sık sık
23. Kendimi mutsuz hissederim hemen hemen hiç bazen
sık sık
24. Karar vermekte güçlük çekerim hemen hemen hiç bazen
sık sık
25. Sorunlarımla yüz yüze gelmek bana zor gelir hemen hemen hiç
bazen sık sık
26. Çok fazla endişelenirim hemen hemen hiç bazen sık sık
27. Evde sinirlerim bozulur hemen hemen hiç bazen sık sık
28. Utangacım hemen hemen hiç bazen sık sık
29. Sıkıntılıyım hemen hemen hiç bazen sık sık
30. Aklımdan engelleyemediğim önemsiz düşünceler geçer ve beni rahatsız eder
 hemen hemen hiç bazen sık sık
31. Okul beni endişelendirir hemen hemen hiç bazen sık sık
32. Ne yapacağıma karar vermekte zorluk çekerim hemen hemen hiç
bazen sık sık
33. Kalbimin hızlı hızlı çarptığını fark ederim hemen hemen hiç
bazen sık sık

34. Nedenini bilmediğim korkularım var hemen hemen hiç bazen
 sık sık
35. Annem ve babam için endişelenirim hemen hemen hiç bazen
 sık sık
36. Ellerim terler hemen hemen hiç bazen sık sık
37. Kötü bir şeyler olacak diye endişelenirim hemen hemen hiç
bazen sık sık
38. Geceleri uykuya dalmakta güçlük çekerim hemen hemen hiç
bazen sık sık
39. Karnımda bir rahatsızlık hissedirim hemen hemen hiç bazen
 sık sık
40. Başkalarının benim hakkımda ne düşündükleri beni endişelendirir
hemen hemen hiç bazen sık sık

EK-3 Güçler ve Güçlükler Anketi 2-4 Yaş Ebeveyn Formu

Her cümle için, Doğru Değil, Kısmen Doğru, Tamamen Doğru kutularından birini işaretleyiniz. Kesinlikle emin olamasanız ya da size anlamsız görünse de elinizden geldiğince tüm cümleleri yanıtlamanız bize yardımcı olacaktır. Lütfen yanıtlarınızı çocuğunuzun son 6 ay içindeki davranışlarını göz önüne alarak veriniz.

1. Diğer insanların duygularını önemser.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

2. Huzursuz ve aşırı hareketlidir, uzun süre kıpırdamadan duramaz.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

3. Sıkça baş ağrısı, karın ağrısı ve bulantı şikayetleri olur

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

4. Diğer çocuklarla kolayca paylaşır. (yiyeceğini, oyuncağını, kalemını v.s.)

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

5. Sıkça öfke nöbetleri olur ya da aşırı sinirlidir.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

6. Daha çok tek başınadır, yalnız oynama eğilimindedir.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

7. Genellikle söz dinler, büyüklerin isteklerini yapar.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

8. Birçok kaygısı vardır. Sıkça endişeli görünür.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

9. Eğer birisi incinmiş, morali bozulmuş ya da kendini kötü hissediyor ise ona yardımcı olur.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

10. Sürekli elleri ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

11. En az bir yakın arkadaşı vardır.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

12. Sıkça diğer çocuklarla kavga eder ya da onlarla alay eder.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

13. Sıkça mutsuz, kederli ya da ağlamalıdır.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

14. Genellikle diğer çocuklar tarafından sevilir.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

15. Dikkati kolayca dağılır. Dikkatini toplamakta güçlük çeker.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

16. Yeni ortamlarda gergin ya da huysuzdur. Kendine güvenini kolayca kaybeder.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

17. Kendinden kklere iyi davranır.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

18. Sıkça yetişkinlerle tartışır.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

19. Diğer çocuklar ona takarlar ya da onunla alay ederler.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

20. Sıkça başkalarına (anne baba, öğretmen, diğer çocuklar) yardım etmeye istekli olur.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

21. Bir şeyi yapmadan önce durup düşünebilir.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

22. Kin tutabilir.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

23. Büyüklerle çocuklardan daha iyi geçinir.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

24. Pek çok korkusu var. Kolayca ürker.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

25. Başladığı işi bitirir, dikkat süresi iyidir.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

EK-4 Güçler ve Güçlükler Anketi 4-17 Yaş Ebeveyn Formu

Her cümle için, Doğru Değil, Kısmen Doğru, Tamamen Doğru kutularından birini işaretleyiniz. Kesinlikle emin olamasanız ya da size anlamsız görünse de elinizden geldiğince tüm cümleleri yanıtlamanız bize yardımcı olacaktır. Lütfen yanıtlarınızı çocuğunuzun son 6 ay içindeki davranışlarını göz önüne alarak veriniz.

1. Diğer insanların duygularını önemser.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

2. Huzursuz ve aşırı hareketlidir, uzun süre kıpırdamadan duramaz.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

3. Sıkça baş ağrısı, karın ağrısı ve bulantı şikayetleri olur

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

4. Diğer çocuklarla kolayca paylaşır. (yiyeceğini, oyuncağını, kalemını v.s.)

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

5. Sıkça öfke nöbetleri olur ya da aşırı sinirlidir.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

6. Daha çok tek başınadır, yalnız oynama eğilimindedir.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

7. Genellikle söz dinler, büyüklerin isteklerini yapar.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

8. Birçok kaygısı vardır. Sıkça endişeli görünür.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

9. Eğer birisi incinmiş, morali bozulmuş ya da kendini kötü hissediyor ise ona yardımcı olur.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

10. Sürekli elleri ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

11. En az bir yakın arkadaşı vardır.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

12. Sıkça diğer çocuklarla kavga eder ya da onlarla alay eder.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

13. Sıkça mutsuz, kederli ya da ağlamaktadır.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

14. Genellikle diğer çocuklar tarafından sevilir.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

15. Dikkati kolayca dağılır. Dikkatini toplamakta güçlük çeker.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

16. Yeni ortamlarda gergin ya da huysuzdur. Kendine güvenini kolayca kaybeder.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

17. Kendinden küçüklere iyi davranır.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

18. Sıkça yalan söyler veya hile yapar.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

19. Diğer çocuklar ona takarlar ya da onunla alay ederler.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

20. Sıkça başkalarına (anne baba, öğretmen, diğer çocuklar) yardım etmeye istekli olur.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

21. Bir şeyi yapmadan önce durup düşünebilir.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

22. Ev, okul ya da başka yerlerden çalar.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

23. Büyüklerle çocuklardan daha iyi geçinir.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

24. Pek çok korkusu var. Kolayca ürker.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

25. Başladığı işi bitirir, dikkat süresi iyidir.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

EK-5 Güçler ve Güçlükler Anketi 11-17 Yaş Çocuk Formu

Her cümle için, Doğru Değil, Kısmen Doğru, Tamamen Doğru kutularından birini işaretleyiniz. Kesinlikle emin olamasanız ya da size anlamsız görünse de elinizden geldiğince tüm cümleleri yanıtlamanız bize yardımcı olacaktır. Lütfen yanıtlarınızı son 6 ay içindeki durumunuzu göz önüne alarak veriniz.

1. Diğer insanların duygularını önemserim.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

2. Uzun süre kıpırdamadan oturamam, huzursuz olurum.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

3. Çok fazla baş ağrım, karın ağrım ya da bulantım olur.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

4. Genellikle başkalarıyla paylaşıyorum. (örn. yiyeceğimi, oyunlarımı, kalemimi v.s.)

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

5. Çok öfkelenirim ve sıkça kontrolümü kaybederim.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

6. Genellikle kendi başımayım. Genelde yalnız oynarım ya da başkalarıyla birlikte olmaktan kaçınırım.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

7. Genellikle bana söyleneni yaparım.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

8. Çok endişelenirim.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

9. Eğer birisi incinmiş, morali bozulmuş ya da kendini kötü hissediyor ise ona yardım ederim.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

10. Sürekli ellerim ayaklarım kıpır kıpırdır ya da oturduğum yerde kıpırdanıp dururum.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

11. En az bir yakın arkadaşım var.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

12. Çok kavga ederim. Diğer insanlara istediğimi yaptırabilirim.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

13. Sıkça mutsuz, kederli ya da ağlamaklıyım.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

14. Yaşıtlarım genelde beni sever.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

15. Dikkatim kolayca dağılır. Dikkatini toplamakta güçlük çekerim.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

16. Yeni ortamlarda gerginim. Kendine güvenimi kolayca kaybederim.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

17. Kendinden küçüklere iyi davranırım.

Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

18. Sıkça hile yapmak ya da yalan söylemekle suçlanırım.
Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru
19. Diğer çocuklar ya da gençler bana takarlar ya da benimle alay ederler.
Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru
20. Sıkça başkalarına (anne, baba, öğretmen, diğer çocuklar) yardım etmeye istekli olur.
Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru
21. Bir şeyi yapmadan önce durup düşünebilirim.
Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru
22. Ev, okul ya da başka yerlerden benim olmayan şeyleri alırım.
Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru
23. Erişkinlerle yaşlılarımdan daha iyi geçinirim.
Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru
24. Pek çok korkum var. Kolayca ürkerim.
Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru
25. Yaptığım işleri bitiririm. Dikkatim iyidir.
Doğru Değil Kısmen Doğru Kesinlikle Doğru

EK-6 Anne-Baba Stres Ölçeği

Aşağıda sizlerin anne babalığa ilişkin duygu ve dűřünceleriniz ile ilgili ifadeler yer almaktadır. Lütfen aşağıdaki her ifadeyi okuyunuz ve size en uygun gelen seğeneği işaretleyiniz. Lütfen hiğbir soruyu boř bırakmayınız. Teřekkürler.

1. ocuğumu mutlu etmek benim için çok zor.

0 Hiçbir zaman 1 Bazen 2 Sık sık 3 Her zaman

2. Çocuğumun bakımı ile ilgili sorumluluklarım beni öyle yoruyor ki başka bir Şey yapmaya isteğim olmuyor.

0 Hiçbir zaman 1 Bazen 2 Sık sık 3 Her zaman

3. Anne/ Baba olmanın zor olduđunu dűřünüyorum.

0 Hiçbir zaman 1 Bazen 2 Sık sık 3 Her zaman

4. Çocuđumun bazı Őeyleri beni kızdırmak için yaptığını dűřünüyorum.

0 Hiçbir zaman 1 Bazen 2 Sık sık 3 Her zaman

5. ocuk sahibi olduğumdan beri kendime zaman ayıramıyorum.

0 Hiçbir zaman 1 Bazen 2 Sık sık 3 Her zaman

6. Anne/Baba olduğumdan beri kendimi daha yaşlı hissediyorum.

0 Hiçbir zaman 1 Bazen 2 Sık sık 3 Her zaman

7. Çocuğum bir hata yaptığında bundan kendimi sorumlu tutuyorum.

0 Hiçbir zaman 1 Bazen 2 Sık sık 3 Her zaman

8. Çocuğuma kızdığımında davranışlarımı kontrol etmekte zorlanıyorum.
0 Hiçbir zaman 1 Bazen 2 Sık sık 3 Her zaman
9. Anne/Babalığa ilişkin sorumluluklarım beni psikolojik açıdan zorluyor.
0 Hiçbir zaman 1 Bazen 2 Sık sık 3 Her zaman
10. Çocuğumun diğer çocuklara göre daha zor bir çocuk olduğunu düşünüyorum.
0 Hiçbir zaman 1 Bazen 2 Sık sık 3 Her zaman
11. Hayal ettiğim gibi bir anne/baba olamadığımı düşünüyorum.
0 Hiçbir zaman 1 Bazen 2 Sık sık 3 Her zaman
12. Çocuğumun istekleri karşısında tutarsız davranabiliyorum.
0 Hiçbir zaman 1 Bazen 2 Sık sık 3 Her zaman
13. Çocuğumun ihtiyaçlarını yeterince karşılayamadığımı hissediyorum.
0 Hiçbir zaman 1 Bazen 2 Sık sık 3 Her zaman
14. Hayatımdaki en temel stres kaynağı, çocuk sahibi olmaktır.
0 Hiçbir zaman 1 Bazen 2 Sık sık 3 Her zaman
15. Çocuğumu eğitmek konusunda kendimi yetersiz buluyorum.
0 Hiçbir zaman 1 Bazen 2 Sık sık 3 Her zaman
16. Başarısız bir anne/baba olduğumu düşünüyorum.
0 Hiçbir zaman 1 Bazen 2 Sık sık 3 Her zaman

EK-7 Bakım Verme Yüğü Ölçeği

Aşağıda insanların bir başkasına bakım verirken hissettiklerini yansıtan ifadeler bulunmaktadır. Her bir sorudan sonra sizin bu duyguları hiçbir zaman, nadiren, bazen, oldukça sık ve hemen her zaman olmak üzere hangi sıklıkla yaşadığınızı gösteren ifadeler yer almaktadır. Doğru ya da yanlış cevap yoktur.

1. Yakınınızın ihtiyacı olduğundan daha fazla yardım istediğini düşünüyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
2. Yakınına harcadığınız zamandan dolayı, kendinize yeterince zaman ayıramadığınızı düşünüyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
3. Yakınına bakım verme ile aile ve iş sorumluluklarınızı yerine getirme arasında zorlandığınızı düşünüyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
4. Yakınınızın davranışları nedeniyle rahatsızlık duyuyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
5. Yakınınızın yanındayken kendinizi kızgın hissediyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
6. Yakınınızın diğer aile üyeleri ya da arkadaşlarınızla ilişkilerinizi olumsuz yönde etkilediğini düşünüyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
7. Geleceğin yakınına getirebileceklerinden korkuyor musunuz?

0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman

8. Yakınınızın size bağımlı olduğunu düşünüyor musunuz?

0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman

9. Yakınınızın yanındayken kendinizi gergin hissediyor musunuz?

0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman

10. Yakınınzla ilgilenmenin sağlığını bozduğunu düşünüyor musunuz?

0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman

11. Yakınınız nedeni ile özel hayatınızı istediğiniz gibi yaşayamadığınızı düşünüyor musunuz?

0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman

12. Yakınınzın bakmanın sosyal yaşamınızı etkilediğini düşünüyor musunuz?

0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman

13. Yakınınızın bakımını üstlendiğiniz için rahatça/kolay arkadaş edinemediğinizi düşünüyor musunuz?

0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman

14. Yakınınızın sizi tek dayanağı olarak görüp, sizden ilgi beklediğini düşünüyor musunuz?

0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman

15. Kendi harcamalarınızdan kalan paranın yakınınızın bakımı için yeterli olmadığını düşünüyor musunuz?

0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman

16. Yakınınıza bakmayı daha fazla sürdüremeyeceğinizi hissediyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
17. Yakınınız hastalandığı zaman yaşamınızın kontrolünü kaybettiğinizi düşünüyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
18. Yakınınızın bakımını bir başkasının üstlenmesini ister miydiniz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
19. Yakınınız için yapılması gerekenler konusunda kararsızlık yaşıyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
20. Yakınınız için daha fazlasını yapmak zorunda olduğunuzu düşünüyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
21. Yakınınızın bakımında yapabileceğiniz işin en iyisini yaptığınızı düşünüyor musunuz?
0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Bazen 3 Oldukça sık 4 Hemen her zaman
22. Yakınınıza bakarken genellikle ne kadar güçlük yaşıyorsunuz?
0 Hiç 1 Biraz 2 Orta 3 Oldukça 4 Aşırı