



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**FENİLKETONÜRİ HASTALARINDA FARKLI AMİNOASİT
KARIŞIMINA GEÇİŞ PROTOKOLÜNÜN HAZIRLANMASINA
YÖNELİK NİTEL BİR PİLOT ÇALIŞMA**

Özlem YILMAZ NAS

**BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nurcan YABANCI AYHAN

ANKARA

2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FENİLKETONÜRİ HASTALARINDA FARKLI AMİNOASİT
KARIŞIMINA GEÇİŞ PROTOKOLÜNÜN HAZIRLANMASINA
YÖNELİK NİTEL BİR PİLOT ÇALIŞMA

Özlem YILMAZ NAS

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nurcan YABANCI AYHAN

Bu araştırma TÜBİTAK 2214/A Yurt Dışı Doktora Sırası Araştırma Burs Programı
kapsamında desteklenmiştir.

ANKARA

2024

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Fenilketonüri Hastalarında Farklı Aminoasit Karışımına Geçiş Protokolünün Hazırlanmasına Yönelik Nitel bir Pilot Çalışma” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler ve yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Özlem Yılmaz Nas

Tarih:

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında

Özlem YILMAZ NAS tarafından hazırlanan

“Fenilketonüri Hastalarında Farklı Aminoasit Karışımına Geçiş Protokolünün
Hazırlanmasına Yönelik Nitel bir Pilot Çalışma” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından
DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile kabul edilmiştir.

....../...../2024

Prof. Dr.

..... Üniversitesi

Jüri Başkanı

Prof. Dr.

..... Üniversitesi

Raportör

Prof. Dr.

..... Üniversitesi

Üye

Prof. Dr.

..... Üniversitesi

Üye

Prof. Dr.

..... Üniversitesi

Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fügen AKTAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Fenilketonüri Hastalarında Farklı Aminoasit Karışımına Geçiş Protokolünün Hazırlanmasına Yönelik Nitel Bir Pilot Çalışma

Fenilketonüri (FKÜ) çocuklarda, uygun gelişimsel yaşta üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş, çocukların amino asit karışımlarına uyumunu arttırmak ve uygulama kolaylığı sağlamak için önemlidir. Bu çalışmanın amacı, FKÜ'lü çocukların ikinci aşama amino asit karışımlarından, üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecini değerlendirmek, bu süreci geliştirmek için rehber oluşturmak ve rehberin etkinliğini değerlendirmektir. Çalışma, Değerlendirme (Bölüm I) ve Pilot Çalışma (Bölüm II) adımlarını içeren iki aşamada gerçekleştirilmiştir. Değerlendirme bölümünde, üçüncü aşama amino asit karışımlarına tamamen geçiş yapmış olan FKÜ'lü çocukların ebeveynlerinin geçiş sürecindeki deneyimleri değerlendirilmiştir. Değerlendirme bölümünden elde edilen sonuçlara dayanarak, üçüncü aşama amino asit karışımlarına aşamalı geçiş adımlarını içeren bir rehber geliştirilmiştir. Pilot çalışma bölümünde ise, üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecinde olan ve 3-5 yaş arasındaki FKÜ'lü çocuklar üzerinde, bu rehberin etkinliği ve geçiş sürecini etkileyen faktörler değerlendirilmiştir. Değerlendirme bölümünde; yaş ortalaması 8 (5-11) yıl olan, 8'i erkek (%50,0) ve 8'i kız (%50,0) olmak üzere toplam 16 FKÜ'lü çocuğun ebeveyniyle, 23 açık uçlu sorudan oluşan yarı-yapılandırılmış görüşme gerçekleştirilmiştir. Ebeveynlerin üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş deneyimleri tematik analiz yöntemiyle incelenmiş; bulgular kolaylaştırıcı ve zorlaştırıcı faktörler olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmıştır. Geçiş sürecini kolaylaştırıcı faktörler; çocuk ve ebeveyn motivasyonu, ebeveynlerin geçiş süreci hakkında önceden bilgi sahibi olmaları, FKÜ'lü bir rol model, üçüncü aşama amino asit karışımlarının kolay hazırlanması ve çocuğun bağımsızlığını artırma beklentisi, daha az ebeveyn iş yükü, çekici ambalaj, daha iyi tat ve koku, okul ve öğretmen desteği, rehberlik ve FKÜ sosyal etkinlikleri olmuştur. Geçiş sürecini zorlaştırıcı faktörler; çocuğun yeni amino asit karışımlarına karşı isteksizliği, ebeveynlerin değişime ve kontrol kaybına yönelik korkusu ve geçiş için gereken zaman ve süreklilik, üçüncü aşama amino asit karışımlarının yüksek hacmi, farklı tadı, kokusu ve dokusu ve akran zorbalığı olmuştur. Pilot çalışma bölümüne, ortanca yaşı 3,2 (Q1:3,1, Q3:4,0) yıl olan, 4 erkek (%33,3) ve 8 kız (%66,7) olmak üzere 12 FKÜ'lü çocuk dahil edilmiştir. Başlangıç, geçiş sonrası ve son değerlendirme aşamalarında, çocukların beslenme alışkanlıkları, besin tüketimleri, genel ve besin neofobisi, davranışsal özellikleri ile annelerin anksiyete düzeyleri değerlendirilmiştir. Ayrıca, çalışma başlangıcından 6 ay öncesinden itibaren, çalışma sonundan 6 ay sonrasına kadar çocukların kan fenilalanin düzeyleri, vücut ağırlıkları ve boy uzunlukları kaydedilmiştir. Son değerlendirme aşamasında, çocukların geçiş süreci hem anneler hem de araştırmacı tarafından puanlanmış ve anneler geliştirilen rehberin etkinliğini değerlendirmiştir. Geçiş sürecine yönelik anne ve araştırmacı değerlendirmelerinin puanlarına göre, çocukların %41,7'si (n=5) kolay, %25,0'i (n=3) orta, %33,3'ü (n=4) zor bir geçiş süreci yaşamıştır. Geçiş süreci kolay olan çocuklar (n=5, %41,7), ortalama 3,5 ay (3 hafta-4,5 ay) içinde içime hazır sıvı (n=4, %80,0) ya da kazeinoglikomakropeptit (cGMP) toz (n=1, %20,0) amino asit karışımına geçiş yapmıştır. Geçiş süreci orta olan çocuklar (n=3, %25,0), 2 ay (içime hazır sıvı), 5 ay (toz cGMP) ve 7,5 ayda (içime hazır sıvı) üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş yapmışlardır. Geçiş süreci zor olan çocuklar (n=4, %33,3), üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecini tamamlayamamışlardır. Orta zorlukta geçiş yapan çocukların ortalama kan fenilalanin düzeyi, 120-360 µmol/L üzerinde ve kolay ya da zor geçiş yapan gruptaki çocuklardan anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p<0,01). Çalışma boyunca çocuklar, yaşlarına göre normal ağırlık, boy ve BKİ z-skorlarını sürdürmüştür. Tam zamanlı kreş/okul katılımı ve annenin yüksek eğitim düzeyi geçiş başarısını olumlu etkilemiştir (p<0,05). Geçiş deneyimine yönelik, çocuk neofobisi, anne anksiyete düzeyi veya çocuk davranışında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05). Anneler genel olarak üçüncü aşama amino asit karışımlarına kademeli geçişten memnun olduklarını bildirmişlerdir. Bu araştırma, FKÜ'lü çocuklarda üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecinde kademeli ve destekleyici bir yaklaşımın etkili olduğunu, ancak sürecin kararlılık, süreklilik ve yakın takip gerektirdiğini göstermiştir. Annenin eğitim düzeyi ve çocuğun kreşe gitme durumunun geçiş deneyimini etkilediği belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Amino Asit Karışımı, Fenilketonüri, Kademeli Geçiş, Sıvı, Toz

SUMMARY

A Qualitative Pilot Study for the Transitioning of Protein Substitutes for Patients with Phenylketonuria

In children with phenylketonuria (PKU), transitioning protein substitutes at the appropriate developmental age is essential to help with their acceptance and ease of administration. This study aims to evaluate the transition process from second-stage to third-stage protein substitutes in children with PKU, develop a guide to improve this process, and assess the effectiveness of the guide. The study consists of two parts: Evaluation and Pilot Study. In the evaluation part, the parental experiences of PKU children who had fully transitioned to third-stage protein substitutes were assessed. A transition guide containing gradual transition steps to third-stage amino acid mixtures has been developed. Based on the results from the evaluation part, a guide containing step-by-step transition approach from second to third stage protein substitutes was developed. Subsequently, a pilot study was conducted to evaluate the efficiency of transition guidance and factors affecting the transition from second to third stage protein substitute in children aged 3-5 years with PKU. The parental experiences of transitioning to third-stage protein substitutes were analyzed using thematic analysis, and the results were grouped into two categories: (1) facilitators and (2) barriers of the protein substitute transitioning process. The main facilitators were: child and parent motivation, parent knowledge of the transition process, a role model with PKU, easy preparation of the third stage protein substitute (liquid/powder), anticipation of increasing child independence, lower parent workload, attractive packaging, better taste and smell, school and teacher support, dietetic plans and guidance, and PKU social events. The main barriers were: child aversion to new protein substitutes, parental fear of change, the necessity for parental time and persistence, loss of parental control, high product volume, different taste, smell, and texture of new protein substitutes, and peer bullying. In the pilot study, 12 children (4 males, 33,3%) with a median age of 3,2 years (Q1:3,1, Q3:4,0 years) participated. Data on children's dietary habits, dietary intake, general and food neophobia, child behavior, and maternal anxiety levels were collected at baseline, post-transition, and final assessments. Blood phenylalanine, weight and height were collected 6 months pre-baseline and 6 months post final assessment. Additionally, the transition process and the efficacy of the transition guideline was assessed at final assessment. Based on the average ratings provided by both mothers and researchers regarding the transition process, 41,7% of children (n=5) experienced an easy transition, 25,0% (n=3) a moderate transition, and 33,3% (n=4) a difficult transition. Those who transitioned easily (n=5, 41,7%) transitioned to either ready-to-drink liquid (n=4, 80,0%) or casein glycomacropeptide (cGMP) powder (n=1, 20,0%) protein substitutes within an average of 3,5 months (range: 3 weeks to 4.5 months). Those with moderate transitions (n=3, 25,0%) transitioned over 2 months (liquid), 5 months (powder), and 7,5 months (liquid). Children who had a difficult transition (n=4, 33,3%) were unable to complete the transition process. Children facing difficulty during transition, consistently had a blood Phe above 120-360 $\mu\text{mol/L}$, and that was significantly higher than children who had a smooth transition and failed full transition ($p<0,01$), while groups facing smooth transition and failing full transition maintained blood Phe within target ($p<0,01$). Children maintained normal weight, height, and BMI z-scores throughout the study. Full-time nursery/school attendance, and higher maternal education significantly influenced transition success ($p<0,05$). No significant differences were found in child neophobia, maternal anxiety score, or child behaviour ($p>0,05$). Mothers generally reported satisfaction with the stepwise transition. A stepwise, supportive approach is necessary when transitioning from second to third stage protein substitutes in PKU; however, it requires consistency, routine, and close monitoring. Furthermore, other variables, such as the mother's educational level and the child's nursery attendance, influence the transition experience.

Keywords: Liquid, Phenylketonuria, Powder, Protein Substitute, Step-by-step Transition

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	vi
Önsöz	ix
Simgeler ve Kısaltmalar	xi
Şekiller	xii
Çizelgeler	xiii

1. GİRİŞ	1
1.1. Fenilketonüri	3
1.1.1. Tanım ve Mekanizma	3
1.1.2. Tarihçe	3
1.1.3. Epidemiyoloji	5
1.1.4. Patofizyoloji	6
1.1.5. Genetik Etiyoloji	6
1.1.6. Sınıflandırma	7
1.1.7. Tanı	8
1.1.8. Klinik Bulgular	9
1.2. Tedavi	10
1.2.1. Güncel Tedavi Yaklaşımları	10
1.2.1.1. Sapropterin	10
1.2.1.2. Büyük Nötral Aminoasitler	11
1.2.1.3. Pegvalias (PEG-PAL)	12
1.2.1.4. Kazeinoglikomakropeptit (cGMP)	12
1.2.1.5. Gen Tedavisi	13
1.2.2. Tıbbi Beslenme Tedavisi	13
1.2.2.1. Yüksek Proteinli Besinler	14
1.2.2.2. Değişim Besinler	14
1.2.2.3. Düşük Proteinli Serbest Besinler	15
1.2.2.4. Amino Asit Karışımları	16
1.2.2.5. Amino Asit Karışımları: Formlar Arası Geçiş Süreci	18
1.3. Tedavide Hedefler ve İzlem Sıklığı	22
1.4. Fenilketonürde Besin Tercihleri ve Neofobi	22
1.5. Diyet Tedavisine Uyum Sorunları ve Eğitim	23
2. GEREÇ VE YÖNTEM	25
2.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	26
2.3. Değerlendirme (Bölüm I)	26
2.3.1. Araştırmanın Tasarımı	26
2.3.2. Araştırmanın Örneklemi	26
2.3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	27
2.3.3.1. Yarı Yapılandırılmış Görüşme Formu	27
2.3.3.2. Veri Toplama Süreci	28
2.3.4. Araştırmanın Geçerlik ve Güvenirliği	28
2.3.4.1. Geçerlik: İnandırıcılık ve Aktarılabilirlik	29
2.3.4.2. Güvenirlik: Tutarlılık ve Doğrulanabilirlik	30
2.4. Pilot Çalışma (Bölüm II)	30

2.4.1. Araştırmanın Tasarımı	30
2.4.2. Araştırmanın Örneklemi	31
2.4.3. Amino Asit Karışımı Geçiş Rehberi ve Adımlar	31
2.4.4. Veri Toplama Süreci	33
2.4.5. Değerlendirme Araçları	35
2.4.5.1. Demografik Özellikler	35
2.4.5.2. Metabolik Kontrol	36
2.4.5.3. Antropometrik Ölçümler	36
2.4.5.4. Anket Formları ve Ölçekler	36
2.5. İstatistiksel Değerlendirme	39
2.5.1. Nicel Verilerin Değerlendirilmesi	39
2.5.2. Nitel Verilerin Değerlendirilmesi	39
3. BULGULAR	41
3.1. Değerlendirme (Bölüm I)	41
3.1.1. Çocukların Demografik ve Klinik Özellikleri	41
3.1.2. Üçüncü Aşama Amino Asit Karışımı Geçiş Süreci	42
3.1.3. Nitel Bulgular	44
3.1.3.1. Amino Asit Karışımı Geçiş Sürecini Kolaylaştırıcı Faktörler	45
3.1.3.2. Amino Asit Karışımı Geçiş Sürecindeki Zorlaştırıcı Faktörler	49
3.1.3.3. Ebeveynlerin Geçiş Sürecini İyileştirmeye Yönelik Önerileri	51
3.2. Pilot Çalışma (Bölüm II)	53
3.2.1. Demografik ve Klinik Özellikler	53
3.2.2. Üçüncü Aşama Amino Asit Karışımına Geçiş Süreci	54
3.2.3. Metabolik Kontrol	59
3.2.4. Çocukların Geçiş Deneyimlerine göre Metabolik Kontrolleri	59
3.2.5. Çocukların Sosyodemografik Özellikleri ile Geçiş Deneyimi Arasındaki İlişki	61
3.2.6. Çocukların Antropometrik Ölçümleri	61
3.2.7. Çocukların Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımları	62
3.2.8. Çocukların Besin Tüketim Sıklıklarına İlişkin Bulgular	63
3.2.9. Amino Asit Karışımı Tüketimine Yönelik Davranışlar	64
3.2.10. Psikososyal Değerlendirme	66
3.2.11. Besin Neofobisi, Besin Çeşitliliği ve Anne Eğitim Düzeyi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	66
3.2.12. Geçiş Sürecinde Ebeveyn Deneyimi	67
4. TARTIŞMA	71
4.1. Çocukların Sosyodemografik Özellikleri	71
4.2. Çocukların Amino Asit Karışımı Geçiş Sürecinin Değerlendirilmesi	73
4.3. Çocukların Üçüncü Aşama Amino Asit Karışımı Tüketim Durumunun Değerlendirilmesi	75
4.4. Çocukların Antropometrik Ölçümleri ile Enerji ve Besin Ögesi Alımlarının Değerlendirilmesi	76
4.5. Çocukların Üçüncü Aşama Amino Asit Karışımı Toleransının Değerlendirilmesi	78
4.6. Çocukların Beslenme Alışkanlıkları ve Besin Neofobilerinin Değerlendirilmesi	79
4.7. Çocukların Maruz Kaldığı Akran Zorbalığı ve Sosyal İzolasyonun Değerlendirilmesi	81
4.8. Çocukların Metabolik Kontrollerinin Değerlendirilmesi	81
4.9. Annelerin Anksiyete Düzeyi ve Çocukların Psikososyal Durumunun Değerlendirilmesi	83
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	86
5.1. Sonuçlar	86

5.1.1. Değerlendirme (Bölüm I)	86
5.1.2. Pilot Çalışma (Bölüm II)	88
5.2. Öneriler	92

KAYNAKLAR	96
------------------	----

EKLER	116
--------------	-----

Ek-1. Etik Kurul Raporu	116
Ek-2. Birmingham Kadın ve Çocuk Hastanesi İzni	120
Ek-3. Yarı Yapılandırılmış Görüşme Formu	121
Ek-4. Nitel Araştırma Eğitim Sertifikası	125
Ek-5. Amino Asit Karışımı Geçiş Rehberi	126
Ek-6. Bilgilendirme Mektubu	139
Ek-7. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	141
Ek-8. Besin Tüketim Kaydı	150
Ek-9. Fotoğraflı Porsiyon Kataloğu	154
Ek-10. Besin Tüketim Sıklığı Anketi	163
Ek-11. Neofobi Ölçeği	173
Ek-12. Beck Anksiyete Ölçeği	174
Ek-13. Çocuk Davranışları Anketi-Çok Kısa Form	176
Ek-14. İkinci Aşama Amino Asit Karışımı Tüketimine Yönelik Bilgiler	180
Ek-15. Üçüncü Aşama Amino Asit Karışımı Tüketimine Yönelik Bilgiler	181
Ek-16. Geçiş Sürecinin Anneler Tarafından Puanlanması	182
Ek-17. Geçiş Sürecinin Diyetisyenler Tarafından Puanlanması	183
Ek-18. Amino Asit Karışımı Geçiş Rehberinin Değerlendirilmesi	184
ÖZGEÇMİŞ	186

ÖNSÖZ

Lisans yıllarından itibaren değerli bilgi ve rehberliğini benden esirgemeyen, her adımında destek olan ve beni her zorluğun üstesinden gelmeye teşvik eden, sevgi ve şefkatle yönlendiren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Nurcan YABANCI AYHAN'a,

Bu tezin tüm aşamalarında yanımda olan, bilgi ve tecrübesiyle her zaman destek veren ve yıllardır hayranlıkla çalıştığım sevgili hocam Prof. Dr. Anita MACDONALD'a,

Tez sürecinde hazırladığım rehber ve formların geliştirilmesi, katılımcı ziyaretleri ve bulguların değerlendirilmesi sürecinde benden deneyim ve yardımlarını esirgemeyen Birmingham Women's and Children's Hospital'daki değerli ekip arkadaşlarım Catherine ASHMORE, Alex PINTO, Anne DALY, Sharon EVANS'a ve çalışmaya zaman ayıran sevgili FKÜ'lü çocuklar ve ailelerine,

Doktora eğitimim boyunca gösterdikleri destek ve anlayış için Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi'nden Doç. Dr. Yahya ÖZDOĞAN başta olmak üzere değerli bölüm hocalarım ve çok sevgili çalışma arkadaşlarıma,

Lisans eğitimimde bana yuva olup, doktorayı da büyük bir huzur ve mutlulukla geçirmemde büyük katkıları olan Ankara Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü hocalarıma,

Doktora tez çalışmamı gerçekleştirebilmem için 2214/A-Yurt Dışı Doktora Sırası Araştırma programı kapsamında burs sağlayan TÜBİTAK'a,

Her daim destek, özveri ve sevgiyle yanımda olan sevgili eşim, ailem ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



*Canım dayıcığım Fehmi MUTLU'ya,
Keşke doktora mezuniyetime de şahitlik edebilseydin.*

SİMGELER ve KISALTMALAR

AA	Amino Asit
BH ₄	Tetrahidrobiyopterin
BKİ	Beden Kütle İndeksi
cGMP	Kazeinoglikomakropeptit
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
EAR	Tahmini Ortalama Gereksinim
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
FAH	Fenilalanin Hidroksilaz
FDA	Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
FKÜ	Fenilketonüri
g	Gram
kg	Kilogram
kcal	Kilokalori
L	Litre
LNAA	Büyük Nötral Amino Asitler
mg	Miligram
mL	Mililitre
PE	Protein Eşdeğeri
PEG-PAL	Pegvalias
μmol	Mikromol

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Pilot çalışma tasarımı	31
Şekil 3.1. Amino asit karışımı geçiş sürecini kolaylaştırıcı ve zorlaştırıcı faktörler	45
Şekil 3.2. Çocukların üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş süreçleri	57
Şekil 3.3. Çocukların geçiş deneyimlerine göre kan fenilalanin düzeyleri	60
Şekil 3.4. Çocukların başlangıç aşamasında ikinci aşama amino asit karışımı (a), geçiş sonrası (b) ve son değerlendirmede (c) üçüncü aşama amino asit karışımlarına yönelik olumsuz davranışları	65



ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. FKÜ'lü çocuklar için uygun aminoasit karışımı form ve özellikleri	20
Çizelge 1.2. Avrupa FKÜ Rehberi tarafından yaşa göre önerilen hedef kan fenilalanin düzeyleri ve ölçüm sıklıkları	22
Çizelge 2.1. Üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş adımları	33
Çizelge 2.2. Çalışma süresince toplanan veriler	35
Çizelge 2.3. Tematik analizin altı aşaması	40
Çizelge 3.1. FKÜ'lü çocukların demografik ve klinik özellikleri	42
Çizelge 3.2. FKÜ'lü çocukların üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş süreci	44
Çizelge 3.3. Çocukların sosyodemografik ve klinik özellikleri	54
Çizelge 3.4. Çocukların üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş süreci ve etkileyen faktörler	58
Çizelge 3.5. Çocukların geçiş öncesi, geçiş süreci ve 6 aylık takip dönemi kan fenilalanin düzeyi	59
Çizelge 3.6. Çocukların geçiş deneyimlerine göre kan fenilalanin düzeyleri	60
Çizelge 3.7. Çocukların geçiş deneyimlerine göre sosyodemografik özellikleri	61
Çizelge 3.8. Çocukların çalışma boyunca yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu ve yaşa göre BKİ z-skorları	62
Çizelge 3.9. Çocukların başlangıç, geçiş sonrası ve son değerlendirmede diyetle enerji ve makro besin ögesi alımları	63
Çizelge 3.10. Başlangıç, geçiş sonrası ve son değerlendirme sırasında çocuklar tarafından belirli yiyecek/yiyecek gruplarının haftalık tüketim sıklığı	64
Çizelge 3.11. Çocukların geçiş deneyimi ve psikososyal durumları arasındaki ilişki	66
Çizelge 3.12. Besin neofobi skoru, besin çeşitliliği ve anne eğitim düzeyi arasındaki korelasyon	67
Çizelge 3.13. Annelerin geçiş süreci deneyimleri	69

1. GİRİŞ

Fenilketonüri (FKÜ; OMIM 261600), fenilalanini tirozine dönüştüren fenilalanin hidroksilaz (FAH) enziminin eksikliği ya da yetersizliği sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir metabolik hastalıktır (van Wegberg vd., 2017). Geç tanı alan ya da tedaviye uyumsuz hastalarda, FAH enzimindeki eksiklik fenilalanin birikimine yol açarak, beyin gelişimi ve fonksiyonlarında gerileme, mikrosefali ve epilepsi gibi kalıcı hasara yol açabilir (Blau vd., 2010; van Spronsen vd., 2017).

Günümüzde, FKÜ tedavisinin temelini yaşam boyu fenilalanin kısıtlı tıbbi beslenme tedavisi oluşturmaktadır. Fenilalanin kısıtlı diyetin başlıca amacı, hastaların kan fenilalanin seviyelerini hedef aralıkta tutmak ve normal büyüme ve gelişmeyi sağlamaktır (Vockley vd., 2014; van Wegberg vd., 2017). Bu amaçla diyetle hastaların doğal protein alımları sınırlandırılır ve hastalığın klasik formuna sahip bireylerin protein ihtiyaçlarının %75-85'i amino asit karışımlarıyla karşılanır (Giovannini vd., 2012). Çoğu amino asit karışımı fenilalanin içermez ve genellikle karbonhidrat, yağ, vitaminler ve minerallerle zenginleştirilmiştir (Delsoglio vd., 2023; MacDonald, 2020a). Son yıllarda geliştirilen amino asit karışımları, tat, koku ve doku gibi birçok açıdan iyileştirilmiş olmalarına rağmen (Daly vd., 2021; Gokmen Ozel vd., 2009), hastaların bu karışımları tüketime uyumları hala düşüktür (MacDonald 2000; MacDonald vd., 2010; Prince vd., 1997). Amino asit karışımı tüketimine uyumsuzluk, metabolik kontrolün bozulmasına, esansiyel amino asit, vitamin, mineral ve eser element eksikliklerine ve kalıcı nörolojik hasara neden olabilir (van Spronsen vd., 2017).

Fenilketonüri hastalarının beslenme ve gelişimsel ihtiyaçlarını karşılamak için bebeklik, tamamlayıcı beslenme, çocukluk ve yetişkinlik dönemlerine özel çeşitli form ve içeriklerde amino asit karışımları bulunmaktadır (MacDonald vd., 2020a; van Wegberg vd., 2017). Günümüzde piyasada mevcut amino asit karışımı formları arasında toz, kapsül, tablet, granül, bar ve içime hazır sıvı amino asit karışımları yer almaktadır (MacDonald vd., 2020a). Toz amino asit karışımlarının hazırlanması zahmetli ve zaman alıcıdır, ayrıca genellikle hoş olmayan bir görünüm, koku ve dokuya sahiptir; bu da hastaların sosyal ortamlarda amino asit karışımlarını tüketmek istememesine neden olabilir (MacDonald vd., 2006a). Tablet formu, hapı kolayca yutabilen daha büyük çocuklar ve yetişkinler için uygun bir alternatif olabilir; ancak hastaların protein ihtiyaçlarını karşılamak için gerekli tablet miktarı genellikle fazladır ve hastalara mikro besin öğeleri takviyesi yapmak gerekebilir (Daly vd., 2021; MacDonald vd., 2003b; MacDonald vd., 2004b). İçime hazır sıvı amino asit karışımları, çoğunlukla 3

yaşımdan büyük çocukların tüketimi için uygundur ve düşük hacim ve enerji içeriğine sahiptir. Bu karışımlar, hastaların bağımsızlığını artırır, ebeveynlerin iş yükünü azaltır ve dışarıdan tıbbi bir ürün olduğu kolayca anlaşılmayacak şekilde ambalajlanmıştır (Daly vd., 2021; Gokmen Ozel vd., 2009; MacDonald vd., 2004a; MacDonald vd., 2006a).

Doğru zamanda uygun form ve içerikte amino asit karışımlarına geçiş, hem amino asit karışımı tüketimini kolaylaştırmak ve günlük yaşamla uyumlu hale getirmek hem de diyetle uyumu artırmak açısından önemlidir. Geçişin doğru zamanda gerçekleştirilmesi, çocuğun enerji ve besin ögesi ihtiyaçlarını karşılamamanın yanı sıra, yaşla birlikte artan bağımsızlığını desteklemek açısından da önemlidir (van Wegberg vd., 2017). Birinci aşama toz amino asit karışımları veya formülleri (Evans vd., 2017a; MacDonald vd., 2020a) fenilalanin içermemesi dışında standart bebek mamalarıyla benzer içeriklere sahiptir. Bu karışımlar su ile karıştırılarak ve genellikle biberon aracılığıyla bebeğe verilir (MacDonald vd., 2020a). Bebeklerin yaşla artan protein ihtiyaçlarının karşılanabilmesi için zamanla daha fazla miktarda birinci aşama amino asit karışımı gerekmektedir. Ancak bu artış, beraberinde getirdiği hacim artışı nedeniyle tamamlayıcı beslenmeye geçişi geciktirebilir ve bebeklerin iştahlarını azaltabilir (MacDonald vd., 2020a). Bu nedenle, yaklaşık 6. aydan itibaren, daha yüksek protein ve daha düşük enerji içeriğine sahip, yarı-katı/jel kıvamında hazırlanabilen ikinci aşama amino asit karışımlarına kademeli geçiş yapılması önerilmektedir (Evans vd., 2017a; MacDonald vd., 2012a).

Amino asit karışımları arasında üçüncü ve son geçiş genellikle 3-5 yaşlar arasında gerçekleşir. Bu yaş aralığı, genellikle uygulamada en işlevsel ve uygun olanıdır ve aynı zamanda çocuğun bireysel gelişim sürecinden etkilenir. Üçüncü aşamada yaygın kullanılan amino asit karışımları, içime hazır sıvı veya toz formdaki amino asit karışımlarıdır. Araştırmalar, içime hazır sıvı amino asit karışımlarında tat, hacim ve ambalajla ilgili yeniliklerin özellikle FKÜ'lü genç hastaların diyetle uyumunu artırdığını göstermektedir (Gokmen Ozel vd., 2009; MacDonald vd., 2004b; MacDonald vd., 2006a). Ancak ikinci aşama amino asit karışımlarından üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş süreci zorlayıcı olabildiğinden, aileler bu süreci mümkün olduğunca ertelemek isteyebilirler; bu durum hem ebeveynler hem de çocuklarda endişe, sıkıntı ve çatışmaya neden olabilir (Evans vd., 2016).

Fenilketonüri hastalarında, birinci aşama amino asit karışımlarından ikinci aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecini değerlendiren çalışmalar bulunmasına rağmen (Evans vd., 2017a; Evans vd., 2019a; Pinto vd., 2019), ikinci aşamadan içime hazır sıvı veya toz formdaki üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçişi değerlendiren herhangi bir çalışma

bulunmamaktadır. Bu çalışmada, FKÜ'nün tıbbi beslenme tedavisinde ikinci aşama amino asit karışımlarından üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecini değerlendirmek ve bu süreci geliştirmek amaçlanmıştır.

1.1. Fenilketonüri

1.1.1. Tanım ve Mekanizma

Fenilketonüri (OMIM #261600), fenilalani tirozine dönüştüren FAH enzimini kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal resesif geçişli, kalıtsal bir metabolik hastalıktır (Følling, 1994; van Spronsen vd., 2017; van Spronsen vd., 2021). Hepatik bir enzim olan FAH, fenilalanini tirozine dönüştürmek için tetrahidrobiopterin (BH4) kofaktörünü gerektirir. Tedavi edilmeyen hastalarda, FAH veya kofaktörü BH4'teki eksiklik veya yetersizlik, aşırı fenilalanin birikimine ve merkezi sinir sistemi üzerinde ciddi ve geri dönüşsüz toksik etkilere neden olabilir (Scriver vd., 2001).

Fenilketonüride en temel biyokimyasal bulgu hiperfenilalaninemi'dir. Hiperfenilalaninemi, plazma fenilalanin düzeyinin normal kan fenilalanin düzeylerinin (35–120 µmol/l) üzerinde olmasıdır (van Spronsen vd., 2017; van Wegberg vd., 2017). Tedavi edilmemiş FKÜ'lü hastaların kan fenilalanin düzeyleri belirgin şekilde artar ve bu durum fenilketon cisimlerinin oluşumuna yol açar. Bu süreçte tirozin düzeyleri genellikle bir miktar düşük seyreder. Tedavi edilmeyen hastalarda ciddi bilişsel bozukluk, epilepsi, davranışsal ve psikiyatrik problemler ortaya çıkar. Aynı zamanda, cilt, göz ve saçta hafif pigmentasyon, egzama ve küf kokusu gibi problemler de görülebilir. Hastalığın daha hafif formları hafif FKÜ, orta dereceli FKÜ veya hafif hiperfenilalaninemi olarak sınıflandırılırken, daha şiddetli formlar klasik FKÜ olarak tanımlanmaktadır (Blau vd., 2010).

1.1.2. Tarihçe

Bugün FKÜ olarak bilinen, orijinal ismiyle "*imbecillitas phenylpyruvica*", ilk kez 1934 yılında Norveçli Dr. Asbjorn Følling tarafından tanımlanmıştır (Følling, 1934; Vernon ve Manoli, 2021). Følling, mental geriliği olan iki kardeşin idrar örneklerine demir-üç-klorür eklendiğinde, kahverengimsi yerine yeşil bir renk oluştuğunu gözlemlemiştir (Følling, 1934; Woolf ve Adams, 2020). Bu durumun, yüksek kan fenilalanin düzeyinden kaynaklandığını ve fenilalaninin fenilpürevik asite dönüşerek idrarla atıldığını öne sürmüştür (Green, 2020).

Hastalığın bugünkü adı olan FKÜ terimi ilk kez 1935 yılında İngiltere'de Penrose tarafından kullanılmıştır (Penrose, 1935). 1951 yılında Birmingham Çocuk Hastanesi'nde, Londra'dan kimyager Dr. Louis Woolf'un danışmanlığında Bickel, Gerrard ve Hickman, ilk kez 2 yaşındaki FKÜ'lü bir kız çocuğu üzerinde düşük fenilalanin içeren beslenme tedavisini uygulamışlardır (Bickel, 1953; Bickel vd., 1954; Green, 2021). Günlük 17 g protein ve 0,3 g fenilalanin alımı ile hastada tatmin edici düzeyde büyüme gerçekleşmiş, kan fenilalanin düzeyleri normale dönmüş, idrarla fenilpirüvik asit atılmamış, kötü koku ve egzama kaybolmuş, psikososyal davranışlar, motor fonksiyonlar ve konsantrasyon gelişmiş, ancak beyin hasarı geri döndürülememiştir (Bickel vd., 1954). Hastanın diyetine iki kez fenilalanin eklenmesi sonucu davranış ve motor becerilerin hızla kötüleştiği gözlemlenmiş, böylece diyetin etkinliği doğrulanmıştır (Bickel vd., 1954). 1961 yılında ise FKÜ'lü bir hastanın kardeşi doğumdan hemen sonra teşhis edilerek düşük fenilalanin içeren diyet başlanmış, böylece normal gelişim ve IQ'nun mümkün olduğu doğrulanmıştır (Woolf ve Adams, 2020).

Robert Guthrie'nin 1950'lerin sonlarında çığır açan keşfi, FKÜ için yenidoğan tarama testi sayesinde FKÜ tedavisinde büyük ilerleme katedilmiştir (Guthrie ve Susi, 1963). Kan fenilalanin düzeylerinin ulusal düzeyde taranmasına imkan sağlayan bu test, 1960'ların başlarından itibaren yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. İlk büyük ölçekli tarama programı 1958 yılında Cardiff'de başlamış ve 6 haftalık bebeklerin idrarı test edilmiştir (Gibbs ve Woolf, 1959; Green, 2021), 1965 yılından itibaren Amerika'da 32 eyalette ve 1970'lerin sonlarına doğru tüm Avrupa'da yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmış, gelişmekte olan birçok ülkede de kademeli olarak uygulanmıştır (Battelino vd., 1994; Brosco ve Paul, 2013).

Fenilalanin içermeyen amino asit karışımları 1960'ların ortalarında geliştirilmiştir. Birleşik Krallık'ta besin değeri tam amino asit formülü ilk kez 1980 yılında üretilmiş ve 1988 yılında yaşa özgü amino asit karışımları geliştirilmiştir (Daly vd., 2021; Wardley ve Taitz, 1988). Son 20 yılda, amino asit karışımlarının içeriklerinde önemli gelişme kaydedilmiştir (Daly vd., 2021; Gokmen Ozel vd., 2009; MacDonald vd., 2003b; MacDonald vd., 2004a; MacDonald vd., 2004b; MacDonald vd., 2006a; MacDonald vd., 2006b). Bu gelişmeler, amino asit karışımlarında kullanılan yağ ve karbonhidrat miktarı ve türünün değiştirilmesini (Gokmen Ozel vd., 2011), uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin eklenmesini (Agostoni vd., 2006; Cleary vd., 2006; Lohner vd., 2013; Rose vd., 2005), prebiyotik oligosakkaritlerin kullanımını (MacDonald vd., 2011), kazeinoglikomakropeptit (cGMP) (Daly vd., 2017; Daly vd., 2019b; Daly vd., 2022; Ney vd., 2008; Ney vd., 2016; Pena vd., 2021; van Calcar ve Ney, 2012) ve yavaş salınımlı amino asit karışımlarının geliştirilmesini (Giarratana vd., 2018;

Giovannini vd., 2014; MacDonald vd., 2020b; Scheinin vd., 2020; Scheinin vd., 2021) içermektedir.

Etiyolojisi açıklanan, tedavisinde başarı elde edilen ve yeni doğan tarama programlarıyla tanısı konulan ilk kalıtsal metabolik hastalık olan FKÜ, diğer kalıtsal metabolik hastalıkların anlaşılmasına ve tedavi edilmesine de rehberlik etmektedir (Bickel 1953; Blau vd., 2010; Scriver, 2007). Bu bağlamda, bilim ve tıbbın bir zaferi olarak görülmekte ve kalıtsal metabolik hastalığı olan bireylerin yaşamlarını felç edici klinik sonuçlardan koruma potansiyelinin çarpıcı bir örneği olarak kabul edilmektedir (Brosco ve Paul, 2013).

1.1.3. Epidemiyoloji

Nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen, FKÜ küresel insidansı yaklaşık 24,000 canlı doğumda 1'dir (Shoraka vd., 2020). Prevalans, coğrafi ve etnik faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Çin dışındaki Asya ülkelerinde prevalans en düşükken, Avrupa ve Orta Doğu'da ise yüksektir. Avrupa'da, İtalya (1:4,000) ve İrlanda'da (1:4,545) prevalans yüksekken; Danimarka (1:13,434) ve Finlandiya (1:112,000) gibi Kuzey Avrupa ülkelerinde düşüktür. Almanya (1:5,360), Çekya (1:5,521) ve Avusturya (1:5,764) gibi Orta Avrupa ülkelerinin prevalansı, Estonya (1:7,143), Rusya (1:7,714) ve Belarus (1:7,692) gibi Doğu Avrupa ülkeleriyle benzerdir. Batı Avrupa'da, Fransa (1:9,091), Birleşik Krallık (1:10,000), Belçika (1:11,000) ve Hollanda (1:11,546); Güney Avrupa'da ise, İspanya (1:10,115) ve Portekiz (1:12,500) gibi ülkelerde prevalans Orta Avrupa'ya göre daha düşüktür. Asya'da Tayland (1:227,273), Japonya (1:125,000), Filipinler (1:116,006) ve Singapur (1:83,333) gibi ülkelerde FKÜ prevalansı daha düşüktür ancak Çin'in prevalansı (1:15,924) Avrupa'ya yakındır (Hillert vd., 2020). Güney Amerika'da prevalans, 25,000 ile 50,000 canlı doğum arasında değişmektedir ve kıtanın kuzeyine göre daha düşük prevalansa sahiptir (Borrajo, 2007). Orta Doğu'da, Mısır, İran ve Ürdün en yüksek FKÜ prevalansına sahip ülkelerden bazılarıdır; hastalık burada yaklaşık her 5,000 yenidoğandan birini etkilemektedir (El-Metwally vd., 2018). Türkiye FKÜ prevalansı ise 1:6,667'dir (Dobrowolski vd., 2011).

Orta Doğu ve Doğu Asya'da görülen yüksek prevalans, yaygın akraba evlilikleri ve genetik kayma/göç ile ilişkilendirilebilir (El-Metwally vd., 2018). Fenotip, ülkeden ülkeye ve bölgeden bölgeye değişmektedir; İspanya gibi bazı Akdeniz ülkelerinde hastalığın daha hafif formları yaygınken, Doğu Avrupa'da klasik formları yaygındır (Blau vd., 2010; Blau, 2016).

1.1.4. Patofizyoloji

Fenilalanin, karaciğerde bulunan FAH enzimi tarafından tirozine hidrolize edilen esansiyel bir amino asittir. Bu reaksiyonun gerçekleşmesi için BH4, demir ve moleküler oksijen gibi koenzimler gerekmektedir; BH4, bu reaksiyon sırasında oksitlenir ve fenilalaninin daha fazla hidroksilasyonu için tekrar BH4'e dönüştürülür. Hiperfenilalaninemi, FAH aktivitesindeki kalıtsal veya fonksiyonel eksiklik sonucu ortaya çıkar; bu durumda hafif tirozin eksikliği ve şiddetli durumlarda fenilpirüvat (fenilalanin deaminasyonunun ürünü) ve diğer fenilketon cisimlerinin idrarla atılmasına neden olur (Blau vd., 2010; van Spronsen vd., 2017; van Spronsen vd., 2021).

Fenilketonüri patofizyolojisi, yüksek kan ve beyin fenilalanin düzeyleri ile ilişkilidir ve tedavi edilemeyen hastalarda beyaz madde değişiklikleri ve hipomiyelinizasyon/demiyelinasyona neden olabilir. Beyaz madde değişiklikleri; lipid metabolizmasındaki bozukluklar, glukoz metabolizmasının bozulması, miyelin ve protein sentezi, anormal epigenetik değişiklikler ve hiperfenilalaninemi ile ilişkilendirilen oksidatif stres gibi nedenlerden kaynaklanabilir. Fenilketonüri ayrıca gri madde anomalileri ve merkezi sinir sistemi işlev bozuklukları ile de bağlantılıdır (Ferreira vd., 2021; van Spronsen vd., 2021). Plazma fenilalanin düzeyleri ile serebral protein sentezi arasında ilişki vardır; yüksek fenilalanin düzeyleri diğer büyük nötral amino asitlerin beyne geçişini engelleyebilir ve bu durum demiyelinasyona neden olabilir. Bu mekanizmalar ve beyaz madde değişiklikleri, erken ve sürekli tedavi alan bireylerde de gözlemlenebilmektedir (Surtees ve Blau, 2000). Yüksek fenilalanin düzeyleri, antioksidan savunmanın azalması ve oksidatif stresle ilişkilendirilen lipid peroksidasyonu ve mikrogial aktivasyonu ile de bağlantılıdır. Ayrıca, yüksek fenilalanin düzeyinin beyinde gen ekspresyonunda epigenetik değişikliklere neden olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (van Spronsen vd., 2021).

1.1.5. Genetik Etiyoloji

Hiperfenilalaninemi genellikle FAH genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanır. Bu durum, FAH monomerlerinin normalden daha az aktivite göstermesine veya hiç aktivite göstermemesine, hatta FAH'ın eksikliğine yol açar. Daha nadir durumlarda, fonksiyonel FAH eksikliği, biyopterin sentezi (GTP siklohidrolaz-1 veya 6-pirovoyal-tetrahidrobiopterin sentaz eksiklikleri) veya BH4 dönüşümünde (dihidrobiopterin redüktaz veya pterin-4a-karbinolamin dehidrataz eksiklikleri) kalıtsal kusurlardan kaynaklanan BH4 eksikliği nedeniyle oluşabilir.

Otozomal dominant GTP siklohidrolaz ve sepiapterin redüktaz eksikliği FAH aktivitesini azaltabilir, ancak bu azalma hiperfenilalaninemide neden olacak kadar belirgin değildir. Kalıtsal hiperfenilalaninemide başka bir nedeni, DNAJC12 eksikliğinde fonksiyonel FAH monomerlerin katlanma ve birleşiminde meydana gelen bozulmadır. Bu durum yeni tanımlanmış olup, geniş klinik varyasyon göstermektedir. (Anikster vd., 2017; Straniero vd., 2017; van Spronsen vd., 2018).

Fenilketonüri genetik olarak son derece çeşitlidir ve hastalığın tanımlanmış 1000'den fazla varyantı bulunmaktadır (Garbade vd., 2019; Hillert vd., 2020; van Spronsen vd., 2021). Çoğu hasta, heterozigot varyantlara sahiptir; bu durum, FKÜ'ye neden olan 2,600'den fazla genotipi ortaya çıkarır. Yanlış anlamlı mutasyonlar en yaygın varyantlardır (%58,3), ancak çerçeve kayması mutasyonları (%13,9), splice varyantları (%13,1), anlamsız varyantlar (%6,9) ve sinonim varyantlar (%4,9) gibi diğer FAH varyantları da farklı tip ve yüzdelerde görülmektedir (Hillert vd., 2020). Patojenik varyantların %17,9'u FAH geninin intronik veya çevrilmemiş bölgelerinde meydana gelir. Anlamsız varyantlar, bol miktarda ancak hipoaktif veya inaktif FAH monomerlerinin üretilmesine neden olabilir. Özellikle Keltler ve Doğu Avrupa popülasyonlarında yaygın olan bazı varyantlar, örneğin c.1222C>T (p.Arg408Trp), mutant FAH monomerlerinin aşırı kararsızlığı ve proteolitik parçalanması ile ilişkilidir; bu da ciddi FAH enzim eksikliğine yol açar. Ancak, iki farklı varyant allelinin bir arada ifadesi, bireysel allel başına öngörülen aktiviteden farklı olarak tetramerin stabilitesini ve FAH aktivitesini değiştirebilir. Bu özellikler, hangi genotiplerin hangi fenotiplere neden olabileceğini önceden belirlemeyi zorlaştırır. Düşük FAH aktivitesine yol açan bazı genotipler, BH4'e yanıt veren bir fenotip ile ilişkilendirilebilir; bu durumda oral BH4 takviyesi, FAH tetramerinin stabilizasyonuna ve sonuç olarak karaciğer FAH aktivitesinde ve diyet fenilalanin toleransında artışa yol açar (Kure vd., 1999; Longo vd., 2014).

1.1.6. Sınıflandırma

Fenotip sınıflandırması konusunda bir uzlaşma bulunmamaktadır. Geleneksel FKÜ sınıflandırması, teşhis sonrası tedavi edilmemiş kan fenilalanin düzeylerine dayanarak hafif, orta ve şiddetli/klasik FKÜ olarak ayrılmıştır (van Spronsen vd., 2017). Sağlıklı bireylerin kan fenilalanin düzeyleri genellikle 50-110 µmol/L arasındadır (Blau vd., 2010). Klasik veya şiddetli FKÜ durumunda tedavi öncesi kan fenilalanin düzeyleri 1200 µmol/L üzerindedir ve FAH'ın tam ya da tama yakın eksikliği mevcuttur. Orta dereceli FKÜ'de bu düzey 900-1200 µmol/L, hafif FKÜ'de 600-900 µmol/L ve hafif hiperfenilalaninemide 120-600 µmol/L'dür

(Bickel vd., 1954; Jameson ve Remington, 2020; Manta-Vogli vd., 2020). Erken tarama nedeniyle, numune alındığı sırada bebekler henüz en yüksek kan fenilalanin seviyesine ulaşmamış olabilecekleri için bu sınıflandırma yöntemi potansiyel olarak yanıltıcı olabilir (Blau vd., 2010; Camp vd., 2014; van Spronsen vd., 2017).

Fenilalanin toleransı, FKÜ sınıflandırmasında alternatif bir ölçüt olarak görülmüştür. Ancak, fenilalanin toleransı hastanın yaşı, hedef kan fenilalanin düzeyi, büyüme hızı, sağlık durumu ve beslenme tedavisine uyumu gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebileceğinden ideal bir yöntem değildir (van Spronsen vd., 2021).

Avrupa FKÜ Rehberi, kan fenilalanin düzeylerini hedef aralıklarda tutabilmek için gereken tedaviye (diyet, BH4 veya her ikisi) dayalı yeni bir sınıflandırma önerisinde bulunmuştur (Blau vd., 2011; van Spronsen vd., 2017; van Wegberg vd., 2017). Bu öneriye göre, hastaların tedavi öncesi kan fenilalanin düzeyleri 120-360 $\mu\text{mol/L}$ (2-6 mg/dL) arasındaysa hafif hiperfenilalaninemi olarak sınıflandırılır ve herhangi bir tedaviye gerek yoktur; >360 $\mu\text{mol/L}$ (>6 mg/dL) ise FKÜ olarak kabul edilir ve daha sonra bu grup BH4 yanıtı ya da BH4 yanıtı olarak ayrılabilir (Anikster vd., 2017; Blau, 2013; van Spronsen vd., 2021).

1.1.7. Tanı

Fenilketonüri çoğu ülkede ulusal yenidoğan tarama programları aracılığıyla taranmaktadır (Dhondt, 2006). Yenidoğan taraması, FKÜ kaynaklı nörolojik hasarı önlemek amacıyla doğum sonrası 48-72. saatlerde yapılmalıdır. Tarama genelde doğum servislerinde gerçekleştirilir ve kan örneği tipik olarak 2 ile 5 gün içinde alınır (Zaffanello vd., 2003). Türkiye'de ise doğum kliniklerinin yoğunluğu nedeniyle, bebekler bazen erken taburcu edildikleri için örnekler 24 saat içinde alınabilir. Kan örneği ikinci günden önce veya bebek yeterli beslenmeden alınmışsa, bebek 5-7 günlükken ikinci bir örnek alınmalıdır (Coşkun vd., 2022).

Fenilketonüri tanısı için sıkça kullanılan fenilalanin kesim (cut-off) değerleri >120-130 $\mu\text{mol/L}$ 'dir ve bu değerlendirme için genellikle tandem kütle spektrometrisi kullanılır (Blau vd., 2011). Yenidoğan tarama testi sırasında fenilalanin/tirozin oranlarına da bakılıyorsa, doğum sonrası 24 saat içinde taramanın yeterli duyarlılığa sahip olduğu kabul edilmektedir (Chace vd., 1998; Eastman vd., 2000). Fenilketonürinin BH4 sentezi veya dönüşüm

bozukluklarından ayırıcı tanısı için farklı testler gerekebilir. Tanı sürecinde BH4 yükleme testi, idrar ve plazma pterin metabolitleri ile nörotransmitter metabolitlerinin ölçümünü içeren testler kullanılabilir. Ayrıca, doğrudan enzim ölçümünü (FAH, 4 α -karbinolamin dehidrataz) hedefleyen testler için doku biyopsisi gerekmektedir (Williams vd., 2008).

Fenilketonüri, Türkiye'de ulusal yenidoğan programı kapsamında taranan ilk hastalıktır (Tezel vd., 2014); 1983 yılında yapılan bir pilot çalışmanın sonuçlarına dayanarak, Türkiye'de FKÜ sıklığının yüksek olduğu belirlenmiş ve bu bilgi ışığında, 1986 yılında Sağlık Bakanlığı 36 il merkezinde tarama programı başlatmıştır (Coşkun, 2003; Tezel vd., 2014). İstanbul ve İzmir 1993 yılında programa dahil edilmiş (Tezel vd., 2014) ve 2006 yılında Ulusal FKÜ Yenidoğan Tarama Programı Sağlık Bakanlığı tarafından başlatılmıştır. Ülkemizde FKÜ tarama süreci, Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Çocuk ve Ergen Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından belirlenmektedir.

Birçok ülkede hala ulusal yenidoğan tarama programının olmaması veya yetersizliği (örneğin, Afrika ve Orta Doğu gibi bölgelerde); ulusal yenidoğan tarama programının uygulamaya konulmasından önce doğan bebekler (örneğin, Suudi Arabistan ve Mısır gibi ülkelerde) veya yenidoğan tarama programının teknik olarak başarısız olması (örneğin, yanlış negatif sonuçlar veya pozitif sonuçların takip edilmemesi) nedeniyle geç tanımlar meydana gelmektedir. Amerika ve Avrupa'da tanı almayan vakaların çoğu, ulusal yenidoğan tarama programının bulunmadığı ülkelere gelen göçmen ve mültecilerdir (van Wegberg vd., 2021b). Ülkemizde geç tanı alan FKÜ hastalarının görülmesinin temel nedeni, tarama programının 1986 yılında başlatılmış olmasıdır (Coşkun, 2003).

1.1.8. Klinik Bulgular

Fenilketonüri erken teşhis ve tedavi edilmezse, ciddi bilişsel bozukluklar, epilepsi, davranışsal ve psikiyatrik problemler, hareket kabiliyeti ile ilişkili sorunlar, küf benzeri koku, cilt, göz ve saç renginde açılma, kortikal körlük ve egzama gibi sorunlar ortaya çıkabilir (Blau vd., 2010). Erken tanı ve yaşam boyu tıbbi beslenme tedavisi ile bu olumsuz sonuçlar önlenir. Ancak uzun süre yetersiz tedavi, yetişkinlerde alt ekstremitelerde spastisitesi, serebellar ataksi, tremor, ensefalopati ve görme bozuklukları gibi klinik problemlere yol açabilir (Jaulent vd., 2020; Rubin vd., 2013; Thompson vd., 1990).

Erken tanı ve yaşam boyu tıbbi beslenme tedavisi, major bilişsel ve nörolojik problemleri önlemeye yönelik etkili bir strateji olmasına rağmen, FKÜ'lü bireylerde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve öğrenme güçlükleri, sağlıklı bireylerden daha yüksek sıklıkta görülebilmektedir (Arnold vd., 2004). Erken yaşlarda, kan fenilalanin düzeyinin 360 µmol/L'nin üzerinde seyretmesi bilişsel problemlerle ilişkilendirilmiştir (Burgard, 2000; Griffiths vd., 2000; Thomas vd., 2023). Adölesan ve yetişkinlerde diyet tedavisine uyumda azalmayla yükselen kan fenilalanin düzeyleri, dikkat, ruh hali, bellek ve yürütme fonksiyonları üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir (Arnold vd., 2004; Bilder vd., 2016).

1.2. Tedavi

Günümüzde FKÜ tedavisinde temel yaklaşım, yaşam boyu fenilalaninden kısıtlı tıbbi beslenme tedavisidir. Bu tedavi, fenilalanin içeren besinlerin sınırlandırılmasını, hastalığa özel protein ikamelerini ve düşük proteinli özel ürünleri içerir (MacDonald vd., 2020a; van Wegberg vd., 2017). Bu tedavi ile ciddi ve geri dönüşsüz zihinsel gerilikleri önlemede büyük başarı elde edilmiştir. Ancak, bu kadar katı bir diyetin neden olduğu tedaviye uyum problemleri, tedaviye rağmen FKÜ hastalarının bilişsel fonksiyonlarının sağlıklı bireylere kıyasla düşük olması ve diyetle ilişkili nutrisyonel eksiklikler gibi dezavantajlar alternatif tedavilere olan ilgiyi artırmıştır (Bélanger-Quintana vd., 2011). Son yıllarda, alternatif tedaviler veya mevcut tedavinin etkinliğini artırarak hastaların yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik önemli çaba sarfedilmektedir. Günümüzde BH4'ün sentetik formu sapropterin, büyük nötral amino asitler (large neutral amino acids/LNAA) ve pegvalias (PEG-PAL) gibi farmakolojik tedaviler güncel tedavi yaklaşımlarından bazılarıdır (MacDonald vd., 2020a; van Wegberg vd., 2017).

1.2.1. Güncel Tedavi Yaklaşımları

1.2.1.1. Sapropterin

Sapropterin, FAH enziminin kofaktörü BH4'ün sentetik bir formu olup, Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2007 yılında onaylanmıştır. Amerika ve Avrupa'da sapropterini içeren oral çözünebilir tablet formülasyonları mevcuttur (Blau, 2013). Fenilketonürinin daha hafif formuna sahip bireyler, vücutlarında bir miktar rezidüel enzim aktivitesi olduğu için sapropterin tedavisine daha fazla yanıt verme olasılığına sahiptirler. Bu nedenle, sapropterine yanıtı hastaların yüzdesi, popülasyonun özel FAH gen mutasyonları ve

bunların kombinasyonlarına bağılı olarak değişiklik gösterir (Lichter-Konecki ve Vockley, 2019; Vockley vd., 2014).

Sapropterin yanıtılığı BH4 yükleme testi ile değerlendirilir. Literatürde, sapropterin yanıtılığını değerlendirmek için kullanılan farklı protokoller bulunmaktadır. Bu protokoller, hastaya 10-20 mg/kg tek doz sapropterin verilmesini takiben 24. saatte yanıtılığın değerlendirilmesinden (van Spronsen vd., 2017; van Wegberg vd., 2017; Vockley vd., 2014), kan fenilalanin düzeylerinin günlük ya da haftalık olarak izlendiğı birkaç hafta süren test uygulamalarına kadar değişiklik göstermektedir (Levy vd., 2007). Sapropterin yanıtılığı başlangıçta genellikle yükleme testi sonucunda kan fenilalanin düzeyinde %30'dan fazla azalma ile belirlenir. Ancak, bazı merkezlerde daha düşük değerler anlamlı kabul edilmekte veya yanıtılık bireysel olarak değerlendirilmektedir (Blau, 2008). Uzun vadeli etkinliğı ise, hastaların doğal protein alımında azalma olmaksızın kan fenilalanin düzeylerinin %75'ten fazlasının hedef aralıklar içinde seyretmesi veya kan fenilalanin düzeyleri devamlı hedef aralıktayken hastaların doğal protein toleranslarında $\geq$ %100 artış ile belirlenmektedir (van Spronsen vd., 2017; Evers vd., 2020).

Sapropterine yanıtılı hastalar, diyet tedavisini tamamen bırakabilir veya daha serbest bir diyetle geçebilirler. Bu nedenle, bu tedavi, diyet kısıtlamalarının neden olduğı nutrisyonel eksiklikleri ve olumsuz nörolojik ve bilişsel sonuçları önlemede yardımcı olabilir. Ayrıca, hastalara diyetlerinde çeşitlilik sağlayarak ve yiyecek içeren sosyal ortamlarda daha az sınırlama getirerek günlük yaşam kalitelerinde iyileşmeye katkıda bulunabilir. Ancak, sapropterin tedavisi alan hastaların kan fenilalanin seviyelerini önerilen aralıklarda tutmak için düzenli kan fenilalanin izlemi esastır (Cunningham vd., 2012).

1.2.1.2. Büyük Nötral Aminoasitler

Büyük nötral amino asitler (fenilalanin, tirozin, triptofan ve diğer dallı zincirli amino asitler), kan-beyin bariyerinden aynı taşıyıcı sistem aracılığıyla taşınırlar. Diyetle uyumda zorlanan yetişkinlerde, fenilalanin harici büyük nötral amino asit takviyesinin beyin fenilalanin düzeyini önemli ölçüde azaltabileceğı bildirilmiştir (van Spronsen vd., 2021). Bu etki, kan fenilalanin düzeylerinin yüksek olduğı durumlarda fenilalaninin, kan-beyin bariyeri üzerinden geçiş için diğer büyük nötral amino asitlerle rekabet etmesinden kaynaklanmaktadır (Pietz vd., 1999).

Diyete uyumsuz adölesan ve yetişkinlerde, büyük nötral amino asitlerin tek başına veya fenilalanin kısıtlı diyetle birlikte kullanılması, olası sağlık problemlerini azaltma potansiyeli taşımaktadır. Ancak, güvenilirlik ve etkinliğine yönelik çalışmalar yetersiz olduğu için, 12 yaş altı çocuklarda ve hamilelerde kullanılmamalıdır (Camp vd., 2014; Rocha ve MacDonald, 2016; Manta-Vogli vd., 2020; Singh vd., 2014; van Wegberg vd., 2017).

1.2.1.3. Pegvaliase (PEG-PAL)

Polietilen glikol (PEG) ile modifiye edilmiş rekombinant fenilalanin amonyak liyaz (PEG-PAL) veya pegvaliase, 2018'de FDA ve 2019'da Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanan bir enzim replasman tedavisidir. Bu enzim, günlük olarak deri altına enjekte edilir ve L-fenilalanini, FAH veya BH4 gerekmesizin transsinamik asit ve amonyağa dönüştürür. Daha sonra bu bileşikler karaciğerde metabolize edilir ve idrarla atılır (Burton vd., 2020; MacDonald ve D'Cunha, 2007; Rocha vd., 2021; Thomas vd., 2018). Pegvaliase, diyet kısıtlaması olmaksızın kan fenilalanin düzeylerini düşürmede etkilidir ve FKÜ'nün tüm fenotipleri için uygundur (Camp vd., 2014; Vockley vd., 2014). Ancak, tedavide fenilalanin tirozine dönüştürülmediği için hastalarda tirozin eksikliği riski bulunmaktadır. Çalışmalar ilacın enjeksiyon yerinde kızarıklık, baş ağrısı ve eklem ağrıları gibi çeşitli yan etkilere yol açtığını göstermiştir (Burton vd., 2020; Kramer, 2020; Longo vd., 2019; Thomas vd., 2018). Yan etkiler zaman içinde (6-12 ay) düzelme eğilimi gösterse de, bazı hastalar tedaviyi kabul etmekte isteksiz olabilmektedir (Kramer, 2020). Bu tedavi şu anda yalnızca kan fenilalanin düzeyi $>600 \mu\text{mol/L}$ olan ve diğer mevcut tedavi seçenekleri ile metabolik kontrolü sürdürmede başarılı olunamayan 16 yaş üzeri hastalara önerilmektedir. Amino asit karışımlarının diyetten tamamen çıkarıldığı hastalar başta olmak üzere, PEG-PAL ile tedavi edilen hastaların enerji ve besin ögesi alımlarının değerlendirilmesi oldukça önemlidir (Burton vd., 2020; Longo vd., 2019; Rocha vd., 2021).

1.2.1.4. Kazeinoglikomakropeptit (cGMP)

Fenilketonüri tedavisinde kullanılan ve düşük fenilalanin içeren bir whey protein izolatıdır. Saf GMP, peynir altı suyu yan ürünü olup fenilalanin içermez; ancak üretim sürecindeki ekstraksiyon nedeniyle ticari olarak erişilebilir olan son ürün düşük miktarda fenilalanin içermektedir. Dünya genelinde vitamin ve mineral içeren ya da içermeyen toz, sıvı ve bar formları mevcuttur, ancak henüz Türkiye'de bulunmamaktadır. Fenilalaninsiz amino asit karışımları ile karşılaştırıldığında çeşitli potansiyel avantajlara sahiptir (Daly vd., 2021;

Elhawary vd., 2022). İnsan çalışmalarında, cGMP'nin lezzet ve uzun süreli tokluk sağlama konusunda fenilalaninsiz amino asit karışımlarına kıyasla daha avantajlı olduğu, gün içindeki kan fenilalanin düzeylerindeki dalgalanmaları azalttığı ve azot retansiyonunda iyileşme sağladığı rapor edilmiştir (Daly vd., 2019a; MacLeod vd., 2010; van Calcar vd., 2009). Hayvan çalışmalarında ise, cGMP'nin beyindeki kan fenilalanin düzeyini azalttığı, kemik sağlığını iyileştirdiği ve prebiyotik etkileri bildirilmiştir (Ahling vd., 2022; Pena vd., 2018; Solverson vd., 2012).

Çoğu cGMP proteini aynı tedarikçi tarafından sağlanır ve her 1 g protein eşdeğerinde 1,8 mg fenilalanin içermektedir; cGMP ile günlük 60 g protein eşdeğeri alımı (ortalama ergen/yetişkin dozu), ortalama 108 mg ekstra fenilalanin alımına neden olur (Daly vd., 2019a). Hastalığın hafif formuna sahip ya da doğal protein toleransı daha yüksek olan veya sapropterin tedavisi alan çocuklar, cGMP'den gelen ekstra fenilalanini tolere edebilir. Metabolik kontrolü iyi olan FKÜ'lü çocuklara, protein ikamesi olarak sadece cGMP verildiğinde kan fenilalanin düzeyinde bir miktar artış rapor edilirken (Daly vd., 2017), yetişkinlerde önemli bir artış gözlenmemiştir (Pena vd., 2018). Ancak bu hastaların bazılarının cGMP kullanmaya başlamadan önce kan fenilalanin kontrolünün yeterince iyi olmayabileceği veya toplam proteinin yalnızca bir kısmını cGMP'den almış olabilecekleri unutulmamalıdır (MacDonald vd., 2020a). Avrupa FKÜ Rehberi, cGMP'nin FKÜ tedavisinde kullanımına dair pratik önerilerde bulunmadan önce daha fazla kanıtın gerekli olduğunu ve 4 yaşın altındaki çocuklara önerilmediğini belirtmektedir (van Wegberg vd., 2017).

1.2.1.5. Gen Tedavisi

Tıbbi teknolojinin ilerlemesiyle birlikte, FAH geninin işlevsel bir kopyasını hastanın karaciğer hücrelerine taşımayı veya kusurlu geni gen düzenlemesi yoluyla düzeltmeyi amaçlayan ek tedaviler üzerine klinik çalışmalar devam etmektedir (Al Hafid ve Christodoulou, 2015).

1.2.2. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Diyet dışı yaklaşımlara olan ilgi giderek artmasına rağmen, FKÜ tedavisinde yaşam boyu tıbbi beslenme tedavisi halen temel tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir (Bickel vd., 1954; MacDonald vd., 2020a). Tıbbi beslenme tedavisinin başlıca hedefleri; hastaların kan fenilalanin düzeyini hedef aralıkta tutmak, nörolojik fonksiyonlarını korumak, enerji ve

besin ögesi gereksinimlerini karşılayarak optimal büyüme ve gelişmeyi sağlamaktır. Bunun yanı sıra diyet lezzetli, uyulması kolay ve günlük yaşam tarzıyla uyumlu olmalı, normal yeme alışkanlıkları ve yaşam kalitesini sürdürmeyi sağlamalıdır. Beslenme tedavisinin temel ilkesi, hastaların fenilalanin dolayısıyla doğal protein alımını kısıtlamak ve protein ihtiyaçlarını büyük ölçüde amino asit karışımlarından karşılamaktır. Amino asit karışımları çoğunlukla fenilalanin dışındaki esansiyel amino asitler, tirozin, yağ, karbonhidrat ve mikro besin öğelerini içermektedir. Düşük proteinli özel ürünler, enerji ve tokluk sağlamanın yanı sıra diyeti çeşitlendirmek ve normalize etmeye yardımcı olmak amacıyla kullanılır (MacDonald vd., 2020a). Tıbbi beslenme tedavisinin uygulanma şekli ülkeler ve merkezler arasında değişiklik göstermektedir (Rocha ve MacDonald, 2018).

1.2.2.1. Yüksek Proteinli Besinler

Fenilketonüri hastalarının kan fenilalanin düzeyini hedef aralıklarda tutabilmek için, diyetle önerilen doğal protein veya fenilalanin miktarı genellikle oldukça sınırlıdır. Bu nedenle, kırmızı et, tavuk, balık, yumurta, süt, peynirler, kuru baklagiller, yağlı tohumlar, kinoa, buğday, arpa, yulaf, soya ve soya ürünleri, jelatin ve spirulina diyetten tamamen çıkarılır ya da büyük ölçüde sınırlandırılır. Ayrıca, yapay bir tatlandırıcı olan aspartamın %56'sı fenilalanine metabolize olduğu için, aspartam içeren sakızlar, şekerlemeler, içecekler, tatlılar, ilaçlar vb. diyetten tamamen çıkarılır (MacDonald vd., 2020a).

1.2.2.2. Değişim Besinler

Fenilalanin esansiyel bir amino asit olduğu için diyetten tamamen çıkarılamaz ancak genellikle hastaların fenilalanin toleransları göz önünde bulundurularak diyetle büyük ölçüde sınırlandırılır. Fenilalanin toleransı, hastaların kan fenilalanin düzeyleri hedef aralıktayken tolere edebilecekleri fenilalanin miktarını ifade eder. Bu miktar, rezidüel FAH aktivitesi, yaş, büyüme, amino asit karışımı tüketim dozu ve tüketime uyum durumu, hedef kan fenilalanin düzeyi, sapropterin veya PEG-PAL gibi tedaviler, büyüme, gebelik veya hastalık gibi çeşitli durumlara bağlı olarak değişebilir (MacDonald vd., 2006b; MacDonald vd., 2020a; Singh vd., 2014; van Wegberg vd., 2017). Klasik FKÜ'lü hastaların günlük fenilalanin toleransı genellikle 500 mg'ın altındadır (≤ 10 g/gün doğal protein) (MacDonald vd., 2020a; Pinto vd., 2023a).

Fenilalanin kısıtlı diyetle, hastaların tüketeceği fenilalanin/doğal protein miktarı hesaplanır ve diyet değişim listeleri kullanılarak düzenlenir (MacDonald vd., 2020a). Bazı Avrupa ülkelerinde (özellikle Doğu Avrupa ülkeleri, Almanya ve Avusturya), diyetle alınan tüm fenilalanin miktarı hesaplanırken; bazılarında 10 ile 50 mg arasında değişen fenilalanin değişim sistemleri tercih edilmektedir (Pinto vd., 2018; Pinto vd., 2023a; Rocha ve MacDonald, 2018). Uygulanan fenilalanin değişim sistemleri Avrupa genelinde çeşitlilik gösterse de, bir yöntemin diğerinden daha üstün olduğunu gösteren bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak, aileler ve hastalar için en iyi yöntem genellikle anlaşılması ve uygulanması en kolay yöntemdir (MacDonald vd., 2020a; Sweeney vd., 2012).

İngiltere'de 1 gram proteinin yaklaşık 50 mg fenilalanine eşdeğer olduğu varsayımına dayanan bir değişim sistemi kullanılmaktadır (Pinto vd., 2023b). Ülkemizde genellikle 15 mg ve 50 mg'lık değişim sistemi kombinasyonu kullanılmaktadır (Yılmaz, 2017). Her hastanın günlük fenilalanin toleransı belirlenir ve bu miktarı karşılamak için gereken değişim miktarı hesaplanır. Bir besin, eşdeğer fenilalanin içeriğine sahip başka bir besinle değiştirilebilir. Değişim besinler öğünlerde benzer miktarlarda ve fenilalanin içermeyen/düşük fenilalanin içeren amino asit karışımları ile birlikte tüketilir. Hastanın bir öğünde tüketebileceği doğal protein miktarı, günlük önerilen toplam miktarın %50'sini aşmamalıdır (MacDonald vd., 2020a; Rocha ve MacDonald, 2018; van Wegberg vd., 2017). Değişim hesabına dahil edilen besinler genellikle patates, bezelye, mısır, pirinç, makarna ve kahvaltılık gevrekler gibi protein biyoyararlanımı düşük besinlerdir. Hastanın fenilalanin toleransına bağlı olarak yoğurt ve krem peynir gibi süt ürünleri de diyetle yer alabilir (Rocha ve MacDonald, 2018). Soslar ve kahvaltılık gevrekler gibi paketli ürünlerin, fenilalanin kısıtlı diyet için uygun olup olmadığı, besin etiketlerine bakılarak değerlendirilmelidir. Ancak, etiketlerde yer alan protein miktarları ve içeriklerin karmaşıklığı nedeniyle, bu değerlendirme süreci zorlayıcı olabilir (MacDonald vd., 2020a).

1.2.2.3. Düşük Proteinli Serbest Besinler

Çok düşük protein içeren besinler ve özel olarak üretilmiş düşük proteinli un, makarna, ekmek gibi ürünler, fenilalanin kısıtlı bir diyetle enerji ve tokluk hissi sağlarken, aynı zamanda sınırlı bir diyeti çeşitlendirmeye de yardımcı olabilir (Pena vd., 2015; van Wegberg vd., 2017; Wood vd., 2020). Düşük proteinli özel ürünler, görünüş olarak yüksek protein içeren muadillerine benzetilmeye çalışılır ve genellikle 100 gram başına ≤ 50 mg fenilalanin veya ≤ 1 g protein içerirler (van Spronsen vd., 2017). Bu ürünler, günlük enerji gereksiniminin

%50'sine kadarını karşılamaktadır (MacDonald vd., 2020a; van Wegberg vd., 2017) ve tüketilen ürünler ve miktar kişisel tercihler, hastanın iştahı, ülkedeki ürün çeşitliliğine bağlı olarak değişebilir. Avrupa genelinde düşük proteinli özel ürün çeşitliliği yüksek olmasına rağmen, bu ürünlere erişim ülkeden ülkeye farklılık gösterir ve eğer bu ürünler devlet ya da hastane tarafından karşılanmıyorsa pahalıdır (MacDonald vd., 2020a; Rocha ve MacDonald, 2018). Düşük proteinli özel ürünler genellikle nişasta (buğday, patates ve mısır nişastası) bazlıdır ve piyasada çoğunlukla düşük proteinli süt, ekmek, makarna, tahıllar, unlu mamuller, pizza tabanları, burger/sosis karışımları, bisküviler, krakerler, kekler, tatlılar ve çikolatalar bulunmaktadır (Wood vd., 2020).

Yağ ve nişastadan yapılan vegan peynirler (protein içeriği ≤ 0.5 g/100 g veya fenilalanin içeriği ≤ 25 mg/100 g), tereyağı, margarin, bitkisel yağlar, düşük proteinli nişastalar (tapiyoka, ararot, mısır nişastası, cassava unu), şeker, reçel ve bal fenilalanin kısıtlı diyetle serbest tüketilebilir. Fenilalanin içeriği 75 mg/100 g'dan az olan tüm meyve ve sebzeler (patates hariç), günlük fenilalanin alımına küçük bir katkıda bulunmasına rağmen, genellikle kan fenilalanin kontrolünü olumsuz etkilememektedir (MacDonald vd., 2020a). Avrupa FKÜ Rehberi, fenilalanin kısıtlı diyetle patates hariç bu meyve ve sebzelerin serbestçe tüketilebileceğini belirtmektedir (van Wegberg vd., 2017).

1.2.2.4. Amino Asit Karışımları

Aminoasit karışımları, FKÜ'nün tıbbi beslenme tedavisinin çok önemli bir parçasıdır; hastaların protein ihtiyaçlarının büyük bir kısmını karşılama ve metabolik kontrolü optimize etmede kritik öneme sahiptir. Amino asit karışımları çoğunlukla fenilalanin haricindeki elzem aminoasitler, yağ, karbonhidrat ve mikro besin öğelerini içerir (Pena vd., 2016; Rocha ve MacDonald, 2018). Bu karışımlar, farklı yaş grupları için toz, kapsül, tablet, bar ve içime hazır sıvı dahil olmak üzere çeşitli formlarda bulunabilir. Ayrıca, içerdikleri eklenmiş karbonhidrat, yağ, vitamin ve mineral miktarları çeşitlilik göstermektedir. Hastaların beslenme ve gelişimsel ihtiyaçlarına uygun form ve içerikte ürünler sunmanın yanı sıra, bu karışımları tüketme konusundaki uyumunu sağlamak oldukça önemlidir (MacDonald vd., 2020a; van Wegberg vd., 2017).

Doğal protein içeren besinlere kıyasla, amino asit karışımları daha yüksek oksidasyon ve daha düşük emilim, dolayısıyla daha düşük biyoyararlanımla karakterizedir (Firman vd., 2021; MacDonald vd., 2019). Özellikle klasik FKÜ'lü hastaların günlük toplam protein

ihtiyacının minimum %75'i amino asit karışımlarından sağlanmalıdır (MacDonald vd., 2020a). Fenilketonüride diyetle önerilen toplam protein miktarları tartışmalıdır. Avrupa FKÜ Rehberi, Dünya Sağlık Örgütü (WHO/UNU/FAO, 2007) tarafından önerilen güvenilir protein alım miktarlarının %140'ının alınmasını önermektedir (van Wegberg vd., 2017). Bu miktarın %20'si, amino asitlerin sindirimle kayıplarını telafi etmeyi, kalan %20'si ise kan fenilalanin kontrolünü optimize etmeyi amaçlar. Ayrıca, FKÜ'de büyümeyi ve protein tutulumunu optimize etmek için ideal protein:enerji oranı belirsiz olsa da, 1,5 ile 2,9 g protein/100 kkal arasında olması önerilmektedir (Evans vd., 2017b). Amino asit karışımları gün içinde 3-4 kez eşit aralıklarla verilmeli ve tercihen doğal protein ve bir karbonhidrat kaynağı ile birlikte küçük ve sık dozlarda alınmalıdır. Yetersiz miktarda amino asit karışımı tüketilmesi, protein sentezi için gerekli amino asitlerin sınırlı hale gelmesine, böylece katabolizma ve kan fenilalanin düzeyinde artışa neden olur (MacDonald vd., 2020a; van Spronsen vd., 2017).

Amino asit karışımları keskin bir tat ve hoş olmayan bir kokuya sahiptir, bu da hastalar tarafından kabul edilebilirliğini etkiler (Ford ve MacDonald, 2018; MacDonald vd., 2012b; van Spronsen vd., 2017). Keskin tatlara erken yaşlardan itibaren maruziyet, FKÜ hastalarının tat tercihlerini etkileyebilir (Owada vd., 2000). Ayrıca, amino asit karışımlarının yüksek osmolitesi, mide boşalmasını geciktirebilir ve böylece ishal, karın krampları, şişkinlik, bulantı, kusma ve kabızlık gibi sindirim sistemi semptomlarına neden olabilir (MacDonald vd., 2020a; van Spronsen vd., 2017).

Günümüzde, geleneksel yöntemlerle üretilen fenilalaninsiz amino asit karışımlarının (L-AA) yanı sıra, kan fenilalanin düzeyinde daha az dalgalanma, daha iyi tat ve biyoyararlanım ile karakterize cGMP ve yavaş salınımlı protein takviyeleri de geliştirilmiştir (Daly vd., 2022; Giarratana vd., 2018; Lammi vd., 2023; MacDonald vd., 2020b). Ancak içeriğinde bir miktar fenilalanin bulunması nedeniyle, özellikle fenilalanin toleransı düşük çocuklarda cGMP'nin kullanımında dikkatli olunmalıdır (Daly vd., 2019b; Elhawary vd., 2022; MacLeod vd., 2010; van Calcar vd., 2009). Aljinik asit ve etil selüloz ile kaplanmış yavaş salınımlı amino asit karışımları ise tat, koku ve amino asitlerin uzun salınımı gibi çeşitli avantajlara sahiptir. Fenilketonürlü hastalarla yapılan küçük örneklemli, kısa vadeli çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen, yavaş salınımlı amino asit karışımlarının kullanımına yönelik henüz yeterli sayıda araştırma bulunmamaktadır (MacDonald vd., 2020b; Scheinin vd., 2020).

1.2.2.5. Amino Asit Karışımları: Formlar Arası Geçiş Süreci

Fenilketonüri hastalarında yetersiz amino asit karışımı tüketimi, kan fenilalanin kontrolünde bozulma, kan-beyin bariyerinde amino asit dengesizliği, büyüme problemleri ve davranışsal sorunlara neden olabilir. Yeni geliştirilen amino asit karışımları, tat, koku, doku, ambalaj gibi birçok açıdan iyileştirilmiş olmalarına rağmen, hastaların bu karışımları tüketme konusundaki uyumları hala düşük ve özellikle yaşla birlikte azalma eğilimindedir (MacDonald vd., 2012b). Uyumsuzluk, bilinçli veya bilinçsiz bir şekilde ortaya çıkabilir. Örneğin, bazı hastalar, içeriğindeki katkı maddeleri nedeniyle aminoasit karışımlarını bilinçli bir şekilde tüketmeyi reddedebilirler. Diğer taraftan, bazı hastalar gün içinde istemeden aminoasit karışımının bir dozunu unutabilirler. Kimi hastalar ya da aileleri, aminoasit karışımını tek bir öğünde tüketerek ya da tükettirerek, bilinçli bir şekilde tedaviyi ihlal edebilirler (MacDonald vd., 2010). Doğru zamanda ve gelişimsel evrede uygun amino asit karışımına geçiş, amino asit karışımına uyumu artırmak, rutin oluşturmak, uygulamayı kolaylaştırmak, çocuğun bağımsızlığını teşvik etmek ve yaşla birlikte değişen beslenme ihtiyaçlarını karşılamak için önemlidir (van Wegberg vd., 2017; Yılmaz vd., 2022). Çocuklar için uygun amino asit karışımları form ve özellikleri Çizelge 1.1’de yer almaktadır (MacDonald vd., 2012a; Yılmaz vd., 2022).

Bebeklik döneminde, fenilalanin içermeyen infant toz amino asit karışımları (formülleri) kullanılmaktadır. Bu karışımlar, fenilalanin dışında anne sütü ve standart bebek formüllerine benzer enerji ve besin ögesi içeriğine sahiptir ve genellikle biberonla bebeğe verilir. Bebekler büyüdükçe, daha fazla protein dolayısıyla fenilalaninsiz amino asit karışımına ihtiyaç duyar. Ancak bu artış hacim ve enerji olarak artışı da beraberinde getirdiğinden, iştahı azaltıp tamamlayıcı besinlere geçişi geciktirebilir. Bu nedenle, 6. aydan itibaren, daha yüksek protein ve daha düşük enerji içeriğine sahip jel kıvamda ikinci aşama amino asit karışımlarına kademeli olarak geçiş yapılmalıdır . İkinci aşama amino asit karışımları, düşük hacimli olup, eklenmiş karbonhidrat (nişasta), vitamin ve mineral içerirler. Bu toz karışım, az miktarda su ile karıştırılarak kaşıkla yenilebilir bir macun kıvamı elde edilir. Genellikle çok az yağ (çoğunlukla omega-3 yağ asitleri) içermekle birlikte enerji ve karbonhidrat içerikleri birinci aşama amino asit karışımlarından daha düşüktür (Daly vd., 2021; Evans vd., 2017a; Evans vd., 2019a).

Amino asit karışımları formları arası üçüncü ve son geçiş genellikle 3-5 yaşları arasında meydana gelir. Bu yaş genellikle pratik bir yaklaşımla belirlenir ve aynı zamanda çocuğun

bireysel gelişim sürecinden etkilenir. Üçüncü aşama amino asit karışımları, ikinci aşama amino asit karışımlarına kıyasla daha düşük enerji, karbonhidrat ve yağ içerirler. En sık kullanılan üçüncü aşama amino asit karışımları genellikle içime hazır sıvı veya toz formdaki karışımlar olup, düşük hacimde yüksek protein içerirler (Daly vd., 2021; MacDonald vd., 2006a). Bu yaş grubunda amino asit karışımları arasında geçiş zorlayıcı bir süreçtir ve çocuklar değişime direnç gösterebilir (Evans vd., 2016). Bu nedenle, ebeveynler bu süreci erteleyebilir; ancak sürecin geciktirilmesi, hem ebeveyn/bakım veren hem de çocuk için endişe, üzüntü ve çatışmaya yol açabilir (Yılmaz vd., 2022).



Çizelge 1.1. FKÜ'lü çocuklar için uygun aminoasit karışımı form ve özellikleri (MacDonald vd., 2012a; Yılmaz vd., 2022).

Aşama	Form	İçerik	Özellikler	Problemler
1	Toz aminoasit karışımı (infant)	L-amino asit	- Fenilalanin içermez. - Neonatal tanı sonrası verilir. - Standart bebek formülleriyle benzer içeriğe (fenilalanin hariç) sahiptir. - Erken yaşta maruziyet bebeğin amino asit tadına alışmasını kolaylaştırır.	- Sulandırılarak verilmelidir. - Hoş olmayan bir tat ve kokusu vardır.
2	Jel aminoasit karışımı (toz/yarı-katı)	L-amino asit	- Fenilalanin içermez. 6. aydan itibaren kaşıkla verilir. - Jel kıvamdadır. Gelişim durumuna uygun olacak şekilde kıvam ayarlanabilir. - İnfant aminoasit karışımlarına göre daha yüksek protein içeriğine sahiptir. - Düşük hacim ve enerji içerir, böylece tamamlayıcı besinlere geçişi kolaylaştırır. - Vitamin, mineral, uzun zincirli yağ asitleri, karbonhidrat ve yağ ile zenginleştirilmiştir.	- Sulandırılarak verilmelidir. - Hoş olmayan bir tadı vardır ancak 6. aydan itibaren başlandığında çoğu bebek adapte olabilir. - Hastalık/diş çıkarma gibi durumlarda bebek tüketmek istemeyebilir. - Bekledikçe koyulaşır. - Osmolalitesi yüksektir.
2/3	Toz amino asit karışımı (1+ yaş)	L-amino asit	- Fenilalanin içermez. - Düşük hacimlidir. - Genellikle vitamin, mineral, uzun zincirli yağ asitleri, karbonhidrat ve yağ ile zenginleştirilmiştir. - Kıvamı isteğe göre jel ya da sıvı olacak şekilde ayarlanabilir. - Farklı aromaları mevcuttur.	- Sulandırılarak verilmelidir. - Hoş olmayan bir tadı vardır. - Daha az pratiktir. - Osmolalitesi yüksektir.
3	İçime hazır sıvı amino asit karışımları	L-amino asit	- Fenilalanin içermez. - Düşük hacimlidir. - Kullanımı rahattır. - Genellikle karbonhidrat, yağ ve enerji içeriği düşüktür ve vitamin, mineral, uzun zincirli yağ asitleri ile zenginleştirilmiştir. - Geniş yaş aralıkları için kullanıma uygundur. - Farklı aromaları mevcuttur.	- Hoş olmayan bir tadı vardır. - Osmolalitesi yüksektir.

Çizelge 1.1. (devam) FKÜ'lü çocuklar için uygun aminoasit karışımı form ve özellikleri (MacDonald vd., 2012a; Yılmaz vd., 2022).

Aşama	Form	İçerik	Özellikler	Problemler
3	Kazein glikomakropeptit (cGMP- AA) (toz/sıvı)	Amino asit eklenmiş peptit bazlı karışım	• Düşük miktarda fenilalanin içerir. • Toz, içime hazır sıvı ve bar formları mevcuttur. • Lezzet ve tüketilebilirlik bakımından amino asit karışımlarından daha iyidir. • Osmolalitesi düşüktür. • Sindirim ve emilimi daha yavaş olabilir (yetersiz kanıt). • Tokluk hissini arttırabilir (yetersiz kanıt). • Nitrojen retansiyonunu iyileştirir. • Kan fenilalanin düzeylerinde daha az dalgalanma görülebilir. • Prebiyotik, antimikrobiyal ve immün modüle edici etkisi vardır. • Vitamin, mineral, uzun zincirli yağ asitleri, karbonhidrat ve yağ ile zenginleştirilmiştir.	○ Az da olsa bir miktar fenilalanin (1,8 mg/1 g protein eşdeğeri) içerir. ○ Tek başına kullanımı metabolik kontrolü iyi olan çocukların kan fenilalanin düzeyini yükseltebilir. ○ Uzun vadeli etkilerini gösteren insan çalışmaları sınırlıdır. ○ Sulandırarak verilmesi gerekebilir.
3	Yavaş salınlı amino asit karışımları (3+ yaş)	Etil selüloz ve aljinaz ile kaplanmış amino asitler	• Fenilalanin içermez. • Granül formdadır. • Besin ya da meyve suları ile karıştırılabilir. • Amino asitlerin uzun süreli salınımı ve fizyolojik absorpsiyonu vardır. • Lezzet, koku ve tüketilebilirlik olarak gelişmiştir.	○ Yalnızca kısa dönem çalışmalar rapor edilmiştir.
3	Tablet veya kapsüller	L-amino asit	• Fenilalanin içermez. • Vitamin ve mineral içerir/içermez. • Amino asitlerin tat ve kokusu maskelenmiştir.	○ Protein ihtiyacının karşılanması için çok sayıda tablet kullanılması gerekir. ○ Çeşitlilik sağlamak için genelde diğer amino asit karışımlarıyla birlikte kullanılır.
3	Bar	L-amino asit	• Fenilalanin içermez. • Vitamin ve mineral içerir/içermez. • Amino asitlerin tat ve kokusu maskelenmiştir.	○ Protein ihtiyacının karşılanması için büyük miktar gereklidir. ○ Çeşitlilik sağlamak için genelde diğer amino asit karışımlarıyla birlikte kullanılır.

1.3. Tedavide Hedefler ve İzlem Sıklığı

Fenilketonüri hastalarının tıbbi beslenme tedavisine uyum ve metabolik kontrollerini değerlendirmek amacıyla kan fenilalanin düzeyleri düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Avrupa FKÜ Rehberi (2017) tarafından önerilen yaşa göre hedef kan fenilalanin düzeyleri ve minimum izlem sıklıkları Çizelge 1.2'de yer almaktadır (van Wegberg vd., 2017). Kan fenilalanin örnekleri mümkünse her zaman aynı saatlerde, tercihen aç karnına (örneğin, gece açlığı sonrası sabah saatlerinde) alınmalıdır. Metabolik kontrolün yanı sıra hastaların besin tüketimleri, klinik, antropometrik, biyokimyasal, psikososyal ve nörokognitif durumları da takip edilmelidir. Tedavi ve izlem sıklığı hastanın yaşı, tedaviye uyumu ve klinik durumuna bağlı olarak değişmektedir. Tedavi ve takip ideal olarak doktorlar, diyetisyenler, biyokimya uzmanları, psikolog ve bir sosyal hizmet uzmanının olduğu deneyimli bir metabolizma ekibi tarafından yürütülmelidir (Singh vd., 2014; van Spronsen vd., 2017; van Wegberg vd., 2017).

Çizelge 1.2. Avrupa FKÜ Rehberi tarafından yaşa göre önerilen hedef kan fenilalanin düzeyleri ve ölçüm sıklıkları (van Wegberg vd., 2017).

Hedef Kan Fenilalanin Düzeyi	
0-12 yaş	120-360 µmol/L (2-6 mg/dL)
≥12 yaş	120-600 µmol/L (2-10 mg/dL)
Minimum izlem sıklığı †	
0-1 yaş	Haftada 1
1-12 yaş	İki haftada 1
>12 yaş	Ayda 1
Prekonsepsiyonel dönem	Haftada 1
Gebelik dönemi	İki haftada 1

† Tedavi değişiklikleri, tıbbi durumlar ve tedaviye uyum problemleri varsa daha sık ölçüm yapılmalıdır.

1.4. Fenilketonüride Besin Tercihleri ve Neofobi

Fenilalanin içermeyen amino asit karışımları, standart bebek formüllerinden farklı olarak, inek sütü protein intoleransında kullanılan hidrolize formüllere benzer acı bir tada sahiptir (Mennella ve Beauchamp, 2002; Owada vd., 2000). Hidrolize formül kullanan bebeklerle yapılan araştırmalar ve amino asit karışımı alan FKÜ hastalarındaki subjektif kanıtlar, bu tür formüllerin kabul edilebilmesi için dar bir yaş aralığı olduğunu öne sürmektedir (Mennella ve Castor, 2012). Ayrıca, doğumdan itibaren hidrolize formül ile beslenen bebeklerin standart bebek formülü veya anne sütü alan bebeklere göre tuzlu, acı ve ekşi tatları daha çok tercih ettiği bildirilmiştir (Mennella vd., 2009).

Fenilketonüri hastalarında besin kabulünün geliştirilmesi ve sürdürülmesi büyük önem taşır. Besin tercihleri ve yeme davranışları genellikle duygusal, bireysel, kültürel ve psikolojik faktörlerden etkilenir. Çeşitli araştırmalarda, FKÜ hastalarında besin neofobisinin sağlıklı yaşıtlarına kıyasla daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (Evans vd., 2016; Evans vd., 2018; Tonon vd., 2019). Yüksek derecede besin neofobisi, yemekle ilişkili hoş olmayan duygular, annenin kendi neofobi derecesi ve çocuğun yemeyi reddetmesine karşılık çocuğu zorla yemeye ikna etmeyle ilişkilendirilmiştir (An vd., 2020; Hazley vd., 2022). Fenilketonürlü çocuklar, genellikle aile üyelerinden farklı yemekler hazırlanması ve ebeveynlerin çocuğun tükettiği besinleri kontrol etmeleri nedeniyle diğer aile üyelerinden izole bir şekilde yemek yiyebilmektedirler. Ayrıca, çocuklar genellikle yemeklere daha az ilgi gösterdikleri için, yemeye daha fazla teşvik edilmeye ihtiyaç duyarlar (Evans vd., 2012a; Haitjema vd., 2022). Ancak, bu durumun FKÜ'lü çocukların besin tercihleri üzerindeki etkisi üzerine yeterli sayıda çalışmaya rastlanmamıştır.

1.5. Diyet Tedavisine Uyum Sorunları ve Eğitim

Fenilalanin kısıtlı beslenme tedavisi önce ebeveynlerin/bakımverenlerin ve ilerleyen yaşlarda hastaların öğrenmesi gereken karmaşık bilgiler içermektedir (Blau vd., 2010; van Spronsen vd., 2017). Özel ve anlaşılması zor bir diyetin ömür boyu başarıyla uygulanması çeşitli zorlukları beraberinde getirir. Tedavi süreci çeşitli prosedürler, kan fenilalanin kontrolü ve sık hastane ziyaretlerini içermektedir. Günde üç veya dört kez amino asit karışımını tükettirmeye çalışmak, düşük proteinli özel ürünlerin maliyetinin yanı sıra bunların hazırlanması, pişirilmesi ve tüketilmesini sağlamak aileler için yorucu ve zorlayıcı olabilir. Çocuklar, hem fiziksel hem de davranışsal nedenlerle çeşitli zorluklarla karşılaşabilir (MacDonald vd., 2012b, Mlčoch vd., 2018).

Okulda beslenme ise farklı zorlukları beraberinde getirir. Diğer çocukların, FKÜ'lü hastaların diyetleri ve diyetlerindeki yasaklarla alay ettiği bilinmektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, FKÜ'lü çocukların ebeveynlerinin yaklaşık yarısı, diyetlerindeki farklılıklar nedeniyle çocuklarının sosyal olarak dışlandığını bildirmiştir (Ford vd., 2018). Okulda hastalara uygun besinlerin bulunmaması veya sağlanmaması, çocukların farkında olmadan da dışlanmalarına neden olabilir. Bu tür durumlar hastaları psikolojik ve duygusal yönden olumsuz etkileyerek, anksiyete, depresyon ve öfkeye yol açabilir (Jones vd., 2021). Hastanın sosyodemografik özellikleri, yetiştirilme biçimi ve kültürel özelliklerinin yanı sıra diyetin maliyeti ve ulaşılabilirliği (Yılmaz, 2017), diyetle uygun besinleri hazırlama ve pişirme

zorlukları (Bilginsoy vd., 2005), sosyal etkinliklerin sınırlanması, düşük eğitim seviyesine sahip aileler (MacDonald vd., 2008), aile içi iletişim eksikliği (örneğin, boşanma) (Olsson vd., 2007), göçmen aileler ile sağlık profesyonelleri arasındaki iletişimsel ve kültürel engeller (Ipsiroglu vd., 2005), ergenlik döneminde ebeveyn-çocuk çatışması ve akran baskısı gibi çeşitli zorluklar hastaların diyetle uyumlarını etkilemektedir (MacDonald vd., 2010).

Tedaviye uyumdaki zorluklar diyetle ilgili yanlış anlamalardan da kaynaklanabilir. Bu nedenle, tedavi sürecinin etkili yönetimi için hastalara, ailelere ve ilgili kişilere (öğretmen, sağlık profesyoneli, çocuğun bakımına dahil olan akrabalar vb.) sürekli eğitim ve destek sağlamak, eğitim sürecinde etkili bir ebeveyn-çocuk ilişkisi kurmak ve hastaların diyet tedavisine uyumlarını artırmaya yönelik davranışları teşvik etmek büyük önem taşımaktadır. Böylece, hem hastalar hem de onları çevreleyen toplulukların tedaviyle ilgili gereksinimleri daha iyi karşılanabilir ve tedavinin yönetimi ve etkinliği artırılabilir (Witalis vd., 2017).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmanın amacı, FKÜ'lü çocukların ikinci aşama jel kıvamdaki amino asit karışımlarından üçüncü aşama içime hazır sıvı ya da toz amino asit karışımlarına geçiş sürecini değerlendirmek, bu süreci iyileştirmek için rehber geliştirmek ve geliştirilen rehberin etkinliğini değerlendirmektir. Araştırma, Değerlendirme (Bölüm I) ve Pilot Çalışma (Bölüm II) olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Değerlendirme bölümünde, ikinci aşama amino asit karışımlarından üçüncü aşama amino asit karışımlarına tamamen geçiş yapmış olan FKÜ'lü çocukların (n=16) geçiş sürecindeki deneyimleri incelenmiştir. Bu bölümden çıkan sonuçlara dayanarak üçüncü aşama amino asit karışımlarına aşamalı geçiş adımlarını içeren bir rehber geliştirilmiştir. Pilot Çalışma bölümünde ise ikinci aşama amino asit karışımlarından üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecindeki FKÜ'lü çocuklar (n=12) üzerinde adım adım ve rehber eşliğinde gerçekleştirilen geçiş sürecinin ve geliştirilen rehberin etkinliği değerlendirilmiştir.

Bu bölümde Değerlendirme (Bölüm I) ve Pilot Çalışma (Bölüm I) bölümlerine ait araştırma tasarımı, araştırmanın katılımcıları, gerçekleştiği ortam, veri toplama araçları, veri toplama süreci ve veri analizi ayrıntılı bir şekilde açıklanmaktadır.

2.1. Araştırmanın Etik Yönü

Bu araştırma İngiltere, Birmingham Kadın ve Çocuk Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın Değerlendirme bölümü (Bölüm I), Ulusal Sağlık Araştırmaları Etik Hizmeti yönergeleri uyarınca “klinik denetim/audit” olarak kaydedilmiştir (CARMS-31022). Araştırma, temel etik prensiplere uygun bir şekilde yürütülmüş olup, katılımcı gizliliği, 2000 tarihli Veri Koruma Kanununa korunmuştur. Araştırmanın Pilot Çalışma bölümü (Bölüm II), Helsinki Bildirgesi prensiplerine (52. WMA Genel Kurulu, Ekim 2000, Edinburgh, İskoçya), İyi Klinik Uygulama yönergelerine ve araştırmanın gerçekleştirildiği ülkenin yerel mevzuatına tam uygunluk içinde yürütülmüştür. Etik Kurul izni, 22/PR/0428 referans numarası ve 310552 IRAS (Entegre Araştırma Başvuru Sistemi) proje numarası ile Sağlık Araştırma Otoritesi tarafından sağlanmış ve Sağlık ve Bakım Araştırmaları Wales (HCRW) (Ek-1) ve Birmingham Kadın ve Çocuk Hastanesi (Ek-2) tarafından onaylanmıştır.

2.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu araştırma, Eylül 2021 ile Ekim 2023 tarihleri arasında İngiltere, Birmingham Kadın ve Çocuk Hastanesi, Kalıtsal Metabolik Hastalıklar departmanında gerçekleştirilmiştir. Bu departmanda, yaklaşık 1800 hastaya kalıtsal metabolik hastalıklarla ilgili takip ve tedavi hizmeti sunulmaktadır. Bu hastaların 110'u FKÜ hastalığına sahiptir. Departmanda, 5 hekim ve 6 diyetisyen aktif görev yapmaktadır. Bu merkez, İngiltere'nin önde gelen metabolizma merkezlerinden biridir ve FKÜ'nün tıbbi beslenme tedavisi konusunda birçok önemli araştırmaya öncülük etmektedir.

2.3. Değerlendirme (Bölüm I)

2.3.1. Araştırmanın Tasarımı

Araştırmanın Değerlendirme bölümü, fenomenolojik yaklaşıma dayalı nitel araştırma olarak planlanmıştır. Veriler yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak, yarı-yapılandırılmış görüşme formu aracılığıyla toplanmış ve daha sonra tematik analiz tekniğiyle analiz edilmiştir. Nitel araştırmanın temel amacı, katılımcıların deneyimlerine ve bakış açılarına odaklanarak algı ve deneyimlerini ortaya çıkarmaktır (Tekindal ve Uğ, 2020). Sağlık bilimleri alanında nitel araştırmalar, sağlıkla ilgili davranış modellerini anlamak, deneyimleri açıklamak, davranışsal teoriler geliştirmek, sağlıkla ilgili ihtiyaçları keşfetmek ve müdahaleleri tasarlamak için kullanılmaktadır (Brédart vd., 2014; Renjith vd., 2021). Fenomenoloji, günlük yaşamda sıkça karşılaşılan ancak tam olarak anlaşılamayan olguları araştırmayı amaçlayan çalışmalarda kullanılmakta ve uygun bir araştırma çerçevesi sunmaktadır (Bevan 2014; Tekindal ve Uğ, 2020). Genel olarak fenomenolojide temel soru “Bir kişi veya bir grup bireyin bu fenomene yönelik deneyimlerinin anlamı, yapısı ve özü nedir?” şeklindedir (Patton, 2018).

2.3.2. Araştırmanın Örneklemi

Nitel araştırmalarda örneklem büyüklüğü, araştırmanın amacına, hangi tür bilgilerin elde edilmek istendiğine, hangi bilgilerin yararlı olacağına, güvenilirliğe, araştırmacının hedeflerine ve mevcut zaman ile kaynaklara bağlı olarak belirlenir. Örneklem büyüklüğü için katı bir kural olmamakla birlikte, önerilen yaklaşımlardan biri, “doğgunluk noktası” olarak adlandırılan, yeni bilgilerin elde edilemediği veya bilgilerin tekrar etmeye başladığı aşamada veri toplama sürecinin sonlandırılmasıdır (Guetterman, 2015).

Değerlendirme bölümünde, amaçlı örnekleme yöntemlerinden, ölçüte dayalı örnekleme tekniği kullanılmıştır. Araştırmaya yenidoğan taraması ile FKÜ tanısı almış, teşhisten itibaren yalnızca tıbbi beslenme tedavisi ile tedavi edilmiş, ikinci aşama amino asit karışımlarından üçüncü aşama amino asit karışımlarına tamamen geçiş yapmış çocukların ebeveynleri dahil edilmiştir. Sapropterin tedavisi alan, FKÜ'ye eşlik eden başka bir hastalığı bulunan veya amino asit karışımı tüketimine uyum göstermeyen çocukların ebeveynleri dahil edilmemiştir. Klinikte takip edilen 35 FKÜ'lü çocuk uygunluk açısından taranmıştır. Bu çocuklardan 14'ü dahil edilme kriterlerini karşılamamış, bir ebeveyn/çocuk çalışmaya katılmayı reddetmiş ve dört çocuk, hastaneden 2 saat üzeri uzaklıkta yaşadıkları için çalışmaya dahil edilmemiştir. Veri toplama süreci doygunluk noktasına ulaştığında, 16 çocuğun ebeveynlerinin katılımıyla sonlandırılmıştır.

2.3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Değerlendirme bölümünde, bireysel yüzyüze görüşme tekniğine dayalı nitel veri toplama yöntemi kullanılmıştır. Ebeveynlerin görüşlerini almak amacıyla hazırlanan yarı yapılandırılmış görüşme formu, açık uçlu sorular içermektedir. Bu yöntem, araştırmacının öngöremediği cevapları mümkün kılması ve bu sayede yeni fikirlerin ortaya çıkmasına izin vermesi bakımından tercih edilmiştir (Fossey vd., 2002). Ayrıca, bu yöntem ebeveynlerin konuşma akışları ve verdikleri bilgiler üzerinde daha fazla kontrole sahip olmalarını sağlamıştır (Nicholls vd., 2008).

Çocuklara ait demografik bilgiler (cinsiyet, yaş, doğum sıralaması), çocukların amino asit karışımı geçiş süreci öncesi ve sonrası 12 aylık kan fenilalanin düzeyleri ve çocuklara klinikte önerilen total protein, doğal protein ve amino asit karışımı miktarları hastane kayıtlarından elde edilmiştir.

2.3.3.1. Yarı Yapılandırılmış Görüşme Formu

Yarı yapılandırılmış görüşme formu (Ek-3), amino asit karışımları uyum ve geçiş sorunlarına yönelik literatür (Evans vd., 2017a; Evans vd., 2019a; MacDonald vd., 2012a; MacDonald vd., 2020a) incelenerek hazırlanmıştır. Yarı yapılandırılmış görüşme formunun uygunluğuna ilişkin, araştırmanın yapıldığı departmandaki iki diyetisyen ve tez danışmanının görüşleri alınmıştır. Bu görüşler doğrultusunda, ifadelerin daha anlaşılır olması için form yeniden düzenlenmiştir. Yarı yapılandırılmış görüşme formu, amino asit karışımı geçiş

sürecinde ebeveynlerin deneyimlerini anlamaya yönelik 23 açık uçlu sorudan oluşmaktadır. Bu sorular genel olarak şu temaları kapsamıştır: (1) Çocukların ikinci aşama amino asit karışımından üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş süresi ve ebeveynlerin bu sürece yaklaşımının detaylı bir açıklaması, (2) Geçiş süreci ile ilgili ebeveynlerin deneyimleri, (3) Amino asit karışımı geçiş süreciyle ilgili ebeveynlerin yaşadığı kaygılar, (4) Geçiş sürecini kolaylaştırıcı ve zorlaştırıcı faktörler ve (5) Bu sürecin iyileştirilmesine yönelik öneriler.

Açık uçlu sorular, mantıksal bir düzen içinde organize edilmiştir. Yarı yapılandırılmış görüşme formundaki soruların oluşturulmasında “üçgen yapı” prensibi dikkate alınmıştır (Plummer-D'Amato vd., 2008). Buna göre, görüşme formu geniş ve genel bir çerçeveden başlayarak giderek daha spesifik ve derinleşen soruları içermektedir. Araştırmada ayrıca verileri derinlemesine toplamak amacıyla “Üçüncü aşama aminoasit karışımıyla birlikte çocuğunuzun iştahının değiştiğini belirttiniz. Bu konuyu biraz daha açar mısınız?”, “Çocuğunuzun başlangıçta yeni karışımı kullanma konusunda çok inat ettiğini belirttiniz. Buna yönelik duygu ve düşüncelerinizi biraz açıkla mısınız?” gibi sondaj soruları kullanılmıştır.

2.3.3.2. Veri Toplama Süreci

Potansiyel katılımcılar, dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre belirlenmiştir. Tüm potansiyel katılımcılara bilgilendirme formu postalanmış ve çalışmaya katılmak isteyip istemedikleri, telefonla, ev ziyaretleri veya klinik ziyaretler sırasında sorulmuştur. Çalışmaya katılmayı kabul eden kişilerle iletişime geçilerek uygun görüşme tarihleri belirlenmiştir. Görüşmeler, belirlenen saatlerde katılımcıların evlerinde gerçekleştirilmiştir. Görüşmeye başlamadan önce, katılımcılara araştırmanın amacı ve nasıl yapılacağı detaylı bir şekilde açıklanmıştır. Ardından, ebeveynlerle yarı yapılandırılmış derinlemesine görüşmeler gerçekleştirilmiş ve ses kayıt cihazına kaydedilmiştir. Görüşmeler yaklaşık 60 dakika sürmüştür.

2.3.4. Araştırmanın Geçerlik ve Güvenirliği

Geçerlik ve güvenirlik, bilimsel araştırmalarda kullanılan ölçme araçlarının ve veri toplama yöntemlerinin ne kadar etkili ve güvenilir olduğunu değerlendirmek için kullanılır. Nicel araştırmalarda bilinen geçerlik ve güvenirlik kavramları, nitel araştırmalarda güven duyulabilirlik (trustworthiness) olarak tanımlanan ölçütlerin yerine getirilmesiyle

sağlanmaktadır (Guba, 1981; Lincoln ve Guba, 1985). Nitel araştırmalarda geçerlik açısından iç geçerlik (inandırıcılık) ve dış geçerlik (aktarılabirlik); güvenilirlik açısından ise iç tutarlılık güvenilirliği (tutarlılık) ile dış güvenilirlik (doğrulanabilirlik) ölçütleri ve bu hedeflere ulaşmak için çeşitli teknikler bulunmaktadır. Bir araştırmada elde edilen bulguların doğruluğunu kontrol etmek amacıyla bu tekniklerden bir ya da birkaçının belirtilmesi önerilmektedir (Creswell, 2003). Bu araştırmada, geçerlik ve güvenilirliği güçlendirmek için kullanılan teknikler aşağıda verilmiştir.

2.3.4.1. Geçerlik: İnanırıcılık ve Aktarılabirlik

İnanırıcılık (iç geçerlik), bulguların gerçeklikle ne düzeyde uyumlu olduğunu ifade etmektedir (Arastaman vd., 2018). Nitel araştırmalarda inandırıcılığı sağlamak için kullanılan teknikler arasında uzun süreli etkileşim, uzman incelemesi, sürekli gözlem, akran bilgilendirmesi, çeşitleme, olumsuz durum analizi, üye kontrolü ve referans yeterliliği bulunmaktadır (Arastaman vd., 2018; Arslan, 2022, Guba, 1981; Lincoln ve Guba, 1985). Aktarılabirlik (dış geçerlik) ise, araştırmanın tasarım ve bulgularının farklı katılımcı grupları, yer ve zaman bağamlarına uygulanabilirliğini ifade eder. Bu ölçütü sağlamak için kapsamlı raporlama ve amaçlı örnekleme teknikleri gibi yöntemlere başvurulabilir (Arslan, 2022; Guba, 1981; Lincoln ve Guba, 1985).

Değerlendirme bölümünde, iç geçerliği güçlendirmek amacıyla uzun süreli etkileşim ve uzman incelemesi kullanılmıştır. Veriler bireysel derinlemesine görüşme yöntemiyle toplanmış, ebeveynlere düşüncelerini ifade etmek için yeterli süre tanınmıştır. Görüşmelerde iki araştırmacı görev alarak biri görüşmeyi yönetmiş, diğeri süreci gözleyerek gerektiğinde ek sorular sormuş ve açıklama yapılmasını talep etmiştir. İçerik analizinde, temalar ve temaları oluşturan alt temalar arasındaki ilişkiler kontrol edilerek bütünlük sağlanmıştır. Araştırma boyunca her aşamada uzman görüşüne başvurularak, nitel araştırmalar ve uzman eşliğinde kategori, kod ve temalara son şekli verilmiştir. İç geçerliği artırmak için bulgular raporlanırken sıklıkla katılımcı alıntılarına yer verilmiştir. Bu araştırmanın dış geçerliğini (aktarılabirliğini) artırmak için araştırmanın modeli, çalışma grubu, veri toplama aracı, veri toplama süreci, verilerin analizi ve yorumlanması, bulguların nasıl düzenlendiği detaylı bir biçimde aktarılmıştır. Örneklem seçimi amaçlı örnekleme ile gönüllülük esasına dayalı gerçekleştirilmiştir.

2.3.4.2. Güvenirlik: Tutarlılık ve Doğrulanabilirlik

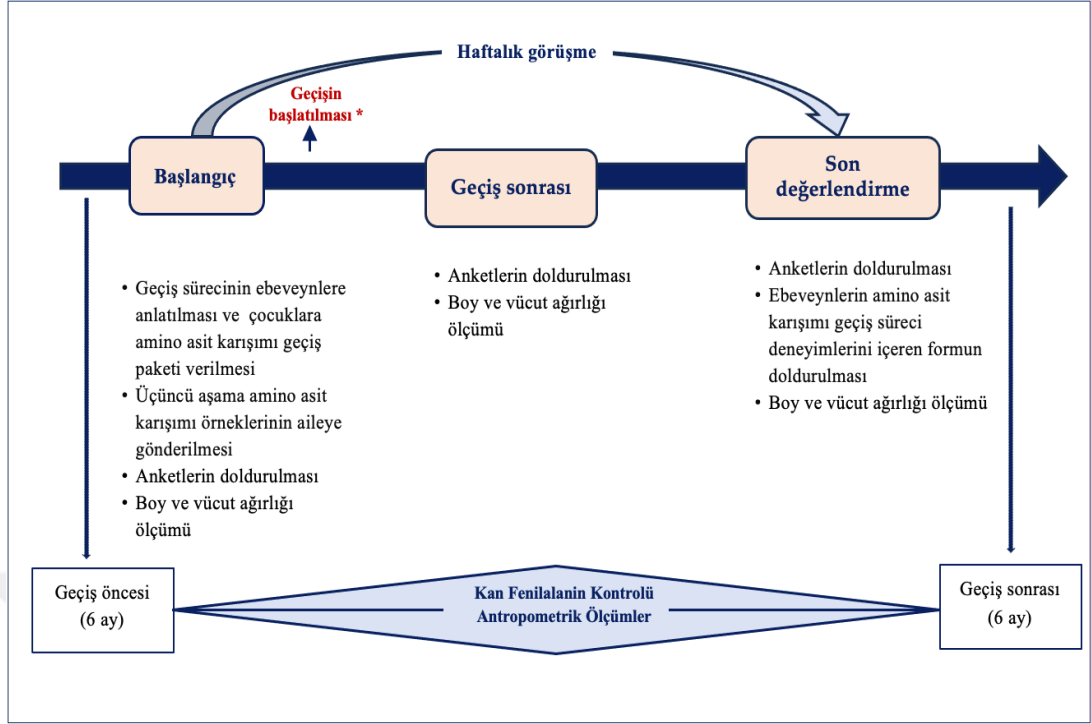
Güvenirlik, bir ölçüm aracının her ölçümde benzer sonuçlar verme yeteneğidir. Nitel araştırmalarda güvenilirlik için, araştırmacının veri toplama sürecine özenle yaklaşması önemlidir. Tutarlılık için, değerlendirmeyi tekrarlamaya dayanan adım adım tekrarlamaya süreci, araştırma sürecinin tutarlılığını onaylama niteliğindeki denetim izi, en az iki araştırmacının gerçekleştirdiği veri analizleri üzerinde varılan anlaşma düzeyini ifade eden kodlayıcılar arası tutarlılık teknikleri bulunmaktadır. Araştırmacının metodolojik sürecini net bir şekilde ifade etmesi doğrulanabilirliği artırır (Arslan, 2022).

Bu araştırmanın değerlendirme bölümünde, güvenirliliğin sağlanması için verilerin toplanması, analiz edilmesi, yorumlanması sürecinin adımları şeffaf ve ayrıntılı bir şekilde açıklanmıştır. Ayrıca katılımcıların ifadeleri araştırmacının yorumları olmadan doğrudan verilmiştir. Analizler sonucunda ortaya çıkan temalar ile ilgili olarak araştırmacının yaptığı yorumlar ve çıkarsamalar danışman değerlendirmesi ve onayına sunulmuştur. Ebeveynlerle yapılan görüşmelerin ses kayıtlarının deşifreleri dijital ortamlarda arşivlenmiştir. Ham veriler ve çözümlemeler tekrar analiz yapılabilecek biçimde korunmuştur. Araştırmada ulaşılan bulgular bilimsel etik kurallarına uygun biçimde raporlanmıştır.

2.4. Pilot Çalışma (Bölüm II)

2.4.1. Araştırmanın Tasarımı

Araştırmanın pilot çalışma bölümü (Bölüm II), FKÜ'ü çocuklarda ikinci aşama jel kıvamındaki amino asit karışımlarından üçüncü aşama içime hazır sıvı formdaki amino asit karışımlarına kademeli ve rehber eşliğinde geçişin değerlendirilmesi amacıyla tasarlanmıştır. Bu çalışma, tek merkezli, uzunlamasına, prospektif bir pilot araştırmadır. Araştırma başlangıcında ebeveynlere, üçüncü aşama amino asit karışımına geçişin aşamaları anlatılmıştır. Araştırma boyunca katılımcılar üç kez ziyaret edilmiş ve birincil bakımverenlerden (anneler) geçiş süreci başlamadan önce (başlangıç), geçiş sonrası ve çalışma sonunda (son değerlendirme) veri toplanmıştır. Çocukların üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş süreçleri araştırma boyunca yakından takip edilmiştir. Araştırmanın pilot çalışma bölümünün tasarımı Şekil 2.1'de yer almaktadır.



* Geçiş süreci her çocuk için değişkenlik göstermiştir.

Şekil 2.1. Pilot çalışma tasarımı.

2.4.2. Araştırmanın Örneklemi

Araştırmanın pilot çalışma bölümüne (Bölüm II), yenidoğan taraması ile FKÜ tanısı almış ve tanıdan itibaren yalnızca tıbbi beslenme tedavisi ile tedavi edilen, 3-5 yaş arasında, ikinci aşama amino asit karışımı (örneğin; PKU Gel, PKU Explore 5, PKU Anamix First Spoon) kullanan 12 çocuk ve birincil bakımverenleri dahil edilmiştir. Geç tanı almış, sapropterin tedavisi alan, yeme düzenini ve besin seçimini etkileyen ek hastalıkları (örneğin, diyabet) olan veya amino asit karışımı tüketimine uyumsuz çocuklar ve ebeveynleri çalışmaya dahil edilmemiştir.

2.4.3. Amino Asit Karışımı Geçiş Rehberi ve Adımlar

Araştırmanın “Değerlendirme” aşamasından elde edilen sonuçlar ışığında (Yılmaz vd., 2022), ikinci aşama amino asit karışımlarından üçüncü aşama amino asit karışımına geçişi kolaylaştırmak amacıyla “Amino Asit Karışımı Geçiş Rehberi” (Ek-5) geliştirilmiştir. Geliştirilen rehber araştırmacının danışmanı (Prof. Dr. Nurcan Yabancı Ayhan) ve çalışmanın gerçekleştirildiği hastanedeki mentor diyetisyen (Prof. Dr. Anita MacDonald) tarafından değerlendirilmiş, uzman görüşleri doğrultusunda gerekli düzenlemeler yapılmış ve nihai versiyon oluşturulmuştur.

Amino asit karışımı geçiş rehberi; uygun yaşta üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçişin faydaları, önemi ve aşamalarını açıklamak amacıyla geliştirilmiştir. Rehber şu bölümlerden oluşmaktadır: (1) *Bilgilendirme:* Üçüncü aşama amino asit karışımlarına doğru zamanda geçişin önemine odaklanan bu bölümde ebeveynler/bakımverenler geçişin potansiyel avantajları konusunda bilgilendirilmiştir. (2) *Geçiş adımları:* Üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçişin aşamaları belirtilmiştir. (3) *Pratik öneriler:* Ebeveynlere/bakımverenlere planlama, rutin oluşturma, çocukları geçiş sürecinde motive etme ve desteklemeye yönelik çeşitli davranışsal stratejiler sunulmuştur. (4) *İşbirliği ve destek:* Amino asit karışımı geçiş sürecinde diğer aile üyeleri, diyetisyen, kreş/okul öğretmenleri ve benzer süreçlerden geçmiş diğer aileler ile etkili işbirliği için öneriler yer almaktadır.

Geçiş adımları; amino asit karışımı geçiş rehberinde yer alan üçüncü aşama içime hazır sıvı amino asit karışımlarına geçişin aşamaları ayrıntılı olarak Çizelge 2.1’de gösterilmektedir. Geçiş süreci 9 adımdan oluşmaktadır. Bu adımlar doğrultusunda, üçüncü aşama amino asit karışımı her zaman ikinci aşama amino asit karışımına ek olarak 10 mL/gün ile başlatılmıştır. Çocuk rahatlıkla tek doz üçüncü aşama amino asit karışımını almaya başlayınca, ikinci aşama amino asit karışımının eşit miktarda protein içeren dozu azaltılmıştır. Adımlar, ikinci aşama amino asit karışımı bırakılıp, üçüncü aşama amino asit karışımlarına tamamen geçiş yapılıncaya kadar devam ettirilmiştir. Her çocuğun geçiş süreci, bireysel ihtiyaçları ve ilerleme durumu göz önünde bulundurularak yönetilmiştir.

Çizelge 2.1. Üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş adımları.

Adımlar	Miktar	Talimatlar
1	10 mL/gün	10 mL/gün ile başlayın Üçüncü aşama amino asit karışımını günde bir kez, tercihen sabah saat 10.00'da ölçüm kabı ile ölçerek çocuğunuza veriniz. Mevcut ikinci aşama amino asit karışımını çocuğunuza aynı miktarda vermeye devam ediniz. Bu aşamaya tam uyum sağlandığında 2. adıma geçebilirsiniz. Bu süreç 1-2 hafta sürebilir.
2	20 mL/gün	20 mL/gün'e yükseltin Üçüncü aşama amino asit karışımı miktarını 20 mL'ye çıkarınız. Mevcut ikinci aşama amino asit karışımını çocuğunuza aynı miktarda vermeye devam ediniz. Bu aşamaya tam uyum sağlandığında 3. adıma geçebilirsiniz.
3	30 mL/gün	30 mL/gün'e yükseltin Üçüncü aşama amino asit karışımı miktarını 30 mL'ye çıkarınız. Mevcut ikinci aşama amino asit karışımını çocuğunuza aynı miktarda vermeye devam ediniz. Bu aşamaya tam uyum sağlandığında 4. adıma geçebilirsiniz.
4	40 mL/gün	40 mL/gün'e yükseltin Üçüncü aşama amino asit karışımı miktarını 40 mL'ye çıkarınız. Mevcut ikinci aşama amino asit karışımını çocuğunuza aynı miktarda vermeye devam ediniz. Bu aşamaya tam uyum sağlandığında 5. adıma geçebilirsiniz.
5	50 mL/gün	50 mL/gün'e yükseltin Üçüncü aşama amino asit karışımı miktarını 50 mL'ye çıkarınız. Mevcut ikinci aşama amino asit karışımını çocuğunuza aynı miktarda vermeye devam ediniz. Bu aşamaya tam uyum sağlandığında 6. adıma geçebilirsiniz.
6	90 mL/gün †	90 mL/gün'e yükseltin Üçüncü aşama amino asit karışımı miktarını 90 mL'ye çıkarınız. Mevcut ikinci aşama amino asit karışımını çocuğunuza aynı miktarda vermeye devam ediniz. Bu aşamaya tam uyum sağlandığında 7. adıma geçebilirsiniz.
7	Bir tam doz	Bir tam dozu değiştirin Mevcut amino asit karışımının tek dozunu üçüncü aşama amino asit karışımı ile değiştiriniz. Bu aşamaya tam uyum sağlandığında 8. adıma geçebilirsiniz.
8	İki tam doz	İkinci dozu değiştirin Mevcut amino asit karışımının ikinci dozunu üçüncü aşama amino asit karışımı ile değiştiriniz. Bu aşamaya tam uyum sağlandığında 9. adıma geçebilirsiniz.
9	Tüm dozlar	Kalan dozu değiştirin Üçüncü aşama amino asit karışımının son tam dozunu veriniz. Eğer çocuğunuz rahatlıkla tüketiyorsa, mevcut amino asit karışımınızın tamamını üçüncü aşama amino asit karışımı ile değiştiriniz.

† 1 paket içime hazır sıvı amino asit karışımı yaklaşık 90 mL'dir.

2.4.4. Veri Toplama Süreci

Araştırmanın Pilot Çalışma (Bölüm II) bölümü için potansiyel katılımcılar, uygunluk kriterlerine göre belirlenmiştir. Tüm potansiyel katılımcılara bilgilendirme mektubu (Ek-6) gönderilmiş ve çalışmaya katılmak isteyip istemedikleri telefonla, ev ziyaretleri veya klinik

ziyaretler sırasında sorulmuştur. Çalışmaya katılmayı kabul eden kişilerle iletişime geçilerek başlangıç ziyareti için uygun tarihler belirlenmiştir.

Katılımcılar, araştırma sürecinde başlangıç (geçiş süreci öncesi), geçiş sonrası ve son değerlendirme olmak üzere üç kez ziyaret edilmişlerdir. Ziyaretler, belirlenen tarihlerde katılımcıların evlerinde gerçekleştirilmiştir. Görüşmeye başlamadan önce, araştırmanın amacı ve nasıl gerçekleştirileceği katılımcılara detaylı bir şekilde açıklanmıştır. Katılımcılara, araştırmaya katılımın gönüllülük esasına dayandığı, istedikleri zaman araştırmadan ayrılacakları, toplanan verilerin tamamen gizli tutulacağı ve güvenliğinin sağlanacağı bilgisi verilmiştir. Araştırmacı tarafından ebeveynlerin en az birinden ve eğer çocuklar anlayabilecek ve imzalayabilecek kapasitede ise çocuklardan, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır (Ek-7).

Başlangıç ziyareti sırasında, amino asit karışımı geçiş rehberi kullanılarak ebeveynlere amino asit karışımına geçiş sürecinin aşamaları hakkında detaylı bilgi verilmiştir. Ayrıca, her çocuğa içerisinde ölçüm kabı, stickerlar, sticker kartları, pelüş oyuncak ve isme özel kupa bulunan “Amino Asit Karışımı Geçiş Paketi” verilmiştir. Süreci çocuklar için eğlenceli hale getirmek ve cesaret vermek amacıyla çocuklardan o hafta tüketmeleri önerilen üçüncü aşama amino asit karışımlarını pakette yer alan kupalardan içmeleri ve tükettikten sonra sticker kartlarına sticker yapıştırmaları istenmiştir. Ayrıca, çocukların süreç boyunca yalnız hissetmemeleri ve üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş fikrine alışmaları için pakette bulunan pelüş oyuncuğa her gün üçüncü aşama amino asit karışımını içiriyormuş gibi davranmaları teşvik edilmiştir. Ebeveynlere, haftalık adımlar doğrultusunda o hafta diyetisyen tarafından önerilen üçüncü aşama amino asit karışımı miktarını pakette yer alan ölçüm kabı ile ölçerek çocuğa vermeleri söylenmiştir. Ebeveynlerden çocuklarının tercih edebilecekleri form ve aromadaki çeşitli üçüncü aşama amino asit karışımlarını seçmeleri istenmiş ve seçtikleri üçüncü aşama amino asit karışımları evlerine postalanmıştır. Çocuklar ve ebeveynlere yeni amino asit karışımının görüntüsüne ve geçiş fikrine alışmaları ve çocukların tercih ettikleri aromayı seçmeleri için süre (en fazla 14 gün) verilmiştir.

Başlangıç ziyaretinin ardından, üçüncü aşama amino asit karışımlarına Çizelge 2.1’de yer alan adımlar doğrultusunda sistematik geçiş başlatılmıştır. Geçiş süreci boyunca ailelerle her hafta iletişim kurularak, çocukların üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş ve ilerleme durumu ve geçişi etkileyen durumlar hakkında bilgi alınmıştır. Geçiş sürecinin uygun ilerlemesi için, gerekli görüldüğü takdirde, bir sonraki hafta çocuğun tüketmesi önerilen amino

asit karışımı miktarı güncellenerek anneye iletilmiştir. Üçüncü aşama amino asit karışımını tüketmekte zorlanan çocuklarda, uygun olması halinde cGMP'ye geçiş yapılmıştır.

2.4.5. Değerlendirme Araçları

Pilot Çalışma (Bölüm II) kapsamında, başlangıç öncesi 6 ay, başlangıç, geçiş sonrası ve son değerlendirme ve son değerlendirme sonrası 6 aylık takip dönemlerinde toplanan veriler, Çizelge 2.2'de özetlenmiştir.

Çizelge 2.2. Çalışma süresince toplanan veriler.

Veriler	Başlangıçtan 6 ay öncesine kadar	Başlangıç değerlendirmesi	Geçiş sonrası değerlendirme	Son değerlendirme	Son değerlendirmeden 6 ay sonrasında kadar
Demografik Özellikler		√			
Kan Fenilalanin Düzeyi	√	√	√	√	√
Antropometrik Ölçümler	√	√	√	√	√
Besin Tüketim Kaydı (3 Günlük, Ek-8)		√	√	√	
Besin Tüketim Sıklığı (Ek-10)		√	√	√	
Neofobi Ölçeği (Ek-11)		√	√	√	
Beck Anksiyete Ölçeği (Ek-12)		√	√	√	
Çocuk Davranışları Değerlendirme Ölçeği (Ek-13)		√	√	√	
Amino Asit Karışımı Davranış Anketi (Ek-14, Ek-15)		√	√	√	
Geçiş Sürecinin Puanlanması † (Ek-16, Ek-17)				√	
Geçiş Sürecini Değerlendirme Formu (Ek-18)				√	

† Hem anne hem de diyetisyen tarafından doldurulmuştur.

2.4.5.1. Demografik Özellikler

Pilot çalışma bölümünde, hastaların tıbbi kayıtlarından doğum tarihi, cinsiyet, etnik köken, kardeş sayısı, ailedeki kişi sayısı, medeni durum, kreş/okula gitme durumu ve ebeveynlerin eğitim durumunu içeren demografik bilgileri kaydedilmiştir. Kayıtlarda yer almayan bilgiler başlangıç ziyareti sırasında doğrudan annelere sorulmuştur.

2.4.5.2. Metabolik Kontrol

Pilot çalışma bölümünde, hastaların tıbbi kayıtlarına erişilerek, genetik mutasyonlarına ve tedavi öncesi yaklaşık 10 günlükken kan fenilalanin düzeylerine göre klasik FKÜ ($>1200 \mu\text{mol/L}$), orta FKÜ ($600-1200 \mu\text{mol/L}$) veya hafif FKÜ ($360-600 \mu\text{mol/L}$) sınıflandırılması yapılmıştır. Ayrıca, kayıtlar incelenerek başlangıç ziyaretinden altı ay öncesinden itibaren son değerlendirme sonrası altı aya kadar hastaların tüm rutin kan fenilalanin düzeyleri kaydedilmiştir. Sabah aç karnına haftada bir veya iki kez alınan bir damla kan, evde ebeveynler tarafından özel bir filtre kağıdına yerleştirilmiştir (Perkin Elmer 226, İngiltere Standardı NBS). Ebeveynler veya bakım verenler, kan örneği alma konusunda uzman bir hemşireden eğitim almıştır. Toplanan kan örnekleri analiz için hastane laboratuvarına postalanmıştır. Filtre kartları standart kalınlıktadır ve kan fenilalanin düzeyleri MS/MS tandem kütle spektrometresi ile ölçülmüştür. Kan fenilalanin düzeyleri için belirlenen hedef aralık $120-360 \mu\text{mol/L}$ 'dir (van Wegberg vd., 2017).

2.4.5.3. Antropometrik Ölçümler

Pilot çalışma bölümünde, ziyaretler sırasında çocukların boy uzunluğu portatif stadiometre (Holtain Ltd., Crymych, Birleşik Krallık), vücut ağırlığı ise kalibre edilmiş dijital terazi (Seca, Medical Measuring Systems and Scales, Model 875, Birleşik Krallık) ile araştırmacı tarafından kurallara uygun şekilde (Gibson, 2005) ölçülmüştür. Ayrıca hastaların tıbbi kayıtlarına erişilerek, başlangıç ziyaretinden altı ay öncesinden itibaren son değerlendirmelerden altı ay sonrasına kadar antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı ve boy uzunluğu) kaydedilmiştir. Tüm ölçümler hastane yazılımı aracılığıyla yaşa özgü z-skorumlarına dönüştürülmüştür (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2006).

2.4.5.4. Anket Formları ve Ölçekler

Pilot çalışmaya dahil edilen çocukların annelerine başlangıç, geçiş sonrası ve son ziyaretler sırasında çeşitli anketler uygulanmıştır. Son ziyarette annelere, geçiş sürecindeki deneyimleri ve rehberin etkinliğinin değerlendirildiği yarı yapılandırılmış anket formu uygulanmış ve hem anneler hem de araştırmacı diyetisyen geçiş sürecini puanlamıştır.

Besin Tüketim Kaydı: Çocukların besin tüketimleri, üç günlük geriye dönük besin tüketim kaydı (Ek-8) aracılığıyla toplanmıştır. Çocukların besin tüketimleri, iki hafta içi ve bir

hafta sonu birbirini izleyen üç günü kapsayacak şekilde, annelere sorularak kaydedilmiştir. Besin porsiyonlarını belirleme konusunda yardımcı olması amacıyla düşük proteinli diyetler için hazırlanmış Fotoğraflı Porsiyon Kataloğu'ndan (Ek-9) yararlanılmıştır. Bireylerin enerji, makro ve mikro besin ögesi alımları Nutritics (2019) programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Tahmini ortalama gereksinim (Estimated Average Requirements) yüzdeleri (EAR%), çocukların enerji alımının Birleşik Krallık Beslenme Bilimsel Danışma Komitesi/Gıda Politikasının Tıbbi Yönleri Komitesi'ne dayanan yaşa ve cinsiyete özgü değerlerle karşılaştırılması ile belirlenmiştir (SACN, 2012).

Besin Tüketim Sıklığı Anketi: Çocukların beslenme alışkanlıkları FKÜ'ye özel geliştirilmiş ve valide edilmiş olan FKÜ Besin Tüketim Sıklığı Anketi (Ek-10) kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu anket, FKÜ'lü hastaların sık tükettiği 90 farklı besin ve içeceği içermektedir (Evans vd., 2022). Besin porsiyonlarını belirleme konusunda yardımcı olması amacıyla düşük proteinli diyetler için hazırlanmış Fotoğraflı Porsiyon Kataloğu'ndan (Ek-9) yararlanılmıştır.

Neofobi Ölçeği: Bu ölçek (Ek-11), Pliner ve Hobden (1992) tarafından geliştirilen ölçekten uyarlanmış olup, daha önce FKÜ'lü çocukların besin neofobilerini değerlendirmek amacıyla çeşitli araştırmalarda kullanılmıştır (Evans vd., 2016; Evans vd., 2018). Ölçekte, besin neofobisine yönelik dokuz, genel neofobiye yönelik beş soru bulunmaktadır. Anneler, çocuklarının yeni besinlere karşı tutumlarını 1 (her zaman) ile 7 (hiçbir zaman) arasında değişen bir aralıkta değerlendirmişlerdir. Besin neofobisi ölçeğinde yer alan ve neofobi yerine besin neofobisini (yeni ve farklı yiyeceklere karşı ilgi veya merak) ölçen 5 maddeye (Madde 1, 3, 5, 8 ve 9) verilen puanlar ters çevrilerek bireysel toplam puanlar hesaplanmıştır. Ölçekte elde edilen daha düşük puanlar, daha yüksek bir besin neofobisi ve genel neofobiye ifade etmektedir.

Beck Anksiyete Ölçeği: Anksiyete semptomlarını değerlendirmek amacıyla kullanılan bu öz-değerlendirme ölçeği, Beck vd. tarafından (1988) geliştirilmiş olup uluslararası geçerlik ve güvenilirliğe sahiptir (Ek-12). Yirmi bir maddeden oluşan bu ölçek, her bir sorunun 0 ile 3 arasında puanlandığı Likert tipi bir ölçektir (puanlama: 0 = hiç, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli). Sorular, anksiyetenin duygusal, fizyolojik ve bilişsel belirtilerini tanımlamaktadır. Anketi dolduran anneler, bir önceki ay boyunca her belirtinin kendilerini ne kadar endişelendirdiğini puanlamışlardır. Anketin üçte ikisi (n = 14/21), titreme, uyuşukluk, baş dönmesi ve terleme gibi anksiyetenin fizyolojik belirtilerine odaklanmaktadır. Toplam puan, 21 maddenin

tamamına verilen yanıtların toplanmasıyla elde edilmiştir. Elde edilen toplam puanlar, 0 ile 21 arasında ise düşük anksiyete; 22 ile 35 arasında hafif anksiyete; 36 ve üzerinde ise potansiyel endişe verici düzeyde anksiyeteyi yansıtmaktadır.

Çocuk Davranışları Anketi-Çok Kısa Form: Çocukların canlılık/dışadönüklük, negatif duygulanım ve çabalı kontrol olmak üzere üç temel kişilik özelliğini değerlendirmek için geliştirilmiş ve 3-8 yaş arasındaki çocukların ebeveynleri tarafından yanıtlanabilen, 36 soruluk bir ankettir (Ek-13) (Putnam ve Rothbart, 2006). Canlılık/dışadönüklük; utangaçlık ve dürtüsellik boyutlarındaki sorulara verilen puanlara, negatif duygulanım; öfke/hayal kırıklığı ve çevredeki uyaranlara ilginin azalmasıyla ilgili sorulara verilen puanlara ve çabalı kontrol ise çocuğun dikkatini vererek odaklanması ve istek ve dürtülerini kontrol etmesiyle ilgili sorulara verilen puanlara dayanmaktadır. Ebeveynler çocuklarının çeşitli durumlardaki olası tepkilerini 1 (çocuğum için son derece yanlış) ile 7 (çocuğum için son derece doğru) arasında değişen 7 puanlık bir ölçek kullanarak derecelendirmiştir. Çocuğun bu durumlardan birinde gözlemlenme şansının olmadığı durumlar için “geçerli değil/not applicable” seçeneği bulunmaktadır. Canlılık/dışadönüklükte yüksek puanlar çocuğun dürtüsellik ve enerjikliğini gösterirken, negatif duygulanımda daha yüksek puanlar çocuğun çevresel uyaranlara verdiği tepkinin şiddetini ve süresini; çabalı kontrol ise çocuğun dürtüsellik ve düşünmeden hareket etme eğilimini kontrol etme yeteneğini göstermektedir.

Amino Asit Karışımı Tüketimine Yönelik Bilgiler: Amino asit karışımı tüketimi sırasında yaygın olarak gözlemlenen olumsuz davranışlar, araştırmacı tarafından geliştirilen bir anket kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu davranışlar arasında ağzını kapatma, tükürme, kaşığı/bardağı itme, başını çevirme, tüketmeyi reddetme, ağızda tutma, kasten dökme, öğürme, kasten kusma ve ağlama yer almaktadır. Başlangıç ziyareti sırasında, ikinci aşama amino asit karışımına (Ek-14) yönelik davranışlar incelenmiş, devam ve son ziyaretler sırasında ise üçüncü aşama amino asit karışımına (Ek-15) odaklanılmıştır.

Geçiş Sürecinin Puanlanması: Her çocuğun üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş süreci, araştırmacı tarafından hazırlanan bir sıralama ölçeği kullanılarak 1'den (çok kolay) 5'e (çok zor) kadar hem anneler (Ek-16) hem de araştırmacı (Ek-17) tarafından değerlendirilmiştir. Değerlendirme sürecinde, haftalık ailelerle yapılan görüşmelerde geçiş sürecinde karşılaşılan zorluklar, ailenin ve çocuğun adımları ve rehberi ne kadar takip ettiği, çocuğun geçişe direnci gibi çeşitli faktörler dikkate alınarak puanlama yapılmıştır.

Yarı Yapılandırılmış Görüşme Formu: Annelerin amino asit karışımı geçiş süreci deneyimlerini ve geliştirilen rehber ile yardımcı araçların etkinliğini değerlendirmeye yönelik 11 adet açık uçlu sorudan oluşmaktadır (Ek-18). Bu sorular genel olarak geçiş süreci ile ilgili deneyimler, amino asit karışımı geçiş rehberi ve yardımcı araçlar hakkında geribildirim, kreş/okulun süreçteki desteği, geçiş rehberi dışında süreci kolaylaştıran ya da zorlaştıran diğer (bireysel, sosyal vb.) unsurlar ve geçiş rehberi ile kullanılan yardımcı araçlara yönelik öneriler, yorumlar ve geribildirimleri içermektedir.

2.5. İstatistiksel Değerlendirme

2.5.1. Nicel Verilerin Değerlendirilmesi

Kategorik değişkenler frekanslar ve yüzdelere kullanılarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ($\bar{x}$) $\pm$ standart sapma (SS) olarak ifade edilirken, normal dağılım göstermeyen veriler ortanca, alt çeyrek-üst çeyrek (Q1-Q3) olarak belirtilmiştir. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testleri ve Q-Q grafikleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Normallik varsayımlarına dayalı olarak hem parametrik hem de parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact Test kullanılmıştır. Nicel verilerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında normal dağılım varsa bağımsız örneklem t-testi, normal dağılım yoksa Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. İki veya daha fazla grup arasındaki nicel karşılaştırmalar Kruskal-Wallis testi ile incelenmiş, gruplar arası farklılıkları belirlemek için Dunn-Bonferroni düzeltilmiş post-hoc testi kullanılmıştır. Nicel veriler arasındaki korelasyonların değerlendirilmesinde Spearman korelasyon, kategorik ve nicel veriler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde nokta çift serili korelasyon kullanılmıştır. Korelasyon katsayıları zayıf (<0,3), orta (0,3-0,5) veya güçlü (>0,5) olarak yorumlanmıştır (Hinkle vd., 2003). Güven aralığı %95 olarak belirlenmiş ve anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Analizler DATATab (DATATab Team, 2024) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

2.5.2. Nitel Verilerin Değerlendirilmesi

Görüşmelerden elde edilen ses kayıtları yazılı hale getirildikten sonra QSR Nvivo11 nitel analiz programı (QSR International Pty Ltd., Melbourne, Australia) kullanılarak analiz edilmiştir. Yazılı metinler üzerinde yapılan analizde kategoriler, temalar ve alt temalar belirlenmiştir. Bu süreçte, Braun ve Clarke (2006) tarafından tanımlanan tematik analizin altı

aşaması, tümevarımsal bir yaklaşım kullanılarak tamamlanmıştır (Çizelge 2.3). Yarı yapılandırılmış görüşmelerden alıntı yapılan yerlerde isimler gizli tutularak kodlanmıştır.

Çizelge 2.3. Tematik analizin altı aşaması (Braun ve Clarke, 2006).

Verilere aşina olma	▪ Görüşmelerin ses kayıtlarının çoğaltılması ▪ Konuşmaları birkaç kez tekrar okuma ▪ İlk analitik gözlemleri kaydetme
Verileri kodlama	▪ Verilerin önemli özellikleri için kodlar oluşturma ▪ Bu kodları her veri ögesine uygulama ▪ Tüm kodları bir araya getirme
Tema arama	▪ Verilerde anlamlı desenleri araştırma ▪ Temaları tanımlama ▪ Her temayla ilişkilendirilmiş tüm kodlanmış verileri birleştirme
Temaları inceleme	▪ Temaların işlevselliğini kontrol etme ▪ Temalar arasındaki bağlantıları ve farklılıkları arama ▪ Temaları gerektiği gibi birleştirme veya ayırma
Tema tanımlama ve adlandırma	▪ Her temanın detaylı analizini yazma ▪ Her tema için öz ve bilgilendirici isimler oluşturma
Yazma	▪ Veri alıntılarını içeren analitik bir anlatı oluşturma ▪ Bulguları mevcut literatürle bağlamsallaştırma

3. BULGULAR

Fenilketonürlü çocukların ikinci aşama amino asit karışımlarından üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecini değerlendirmeyi ve geliştirmeyi amaçlayan bu araştırma, Değerlendirme (Bölüm I) ve Pilot Çalışma (Bölüm II) olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır. Bu bölümde, her bir aşamada elde edilen araştırma bulguları temel başlıklar altında sunulmaktadır.

3.1. Değerlendirme (Bölüm I)

3.1.1. Çocukların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değerlendirme bölümüne katılan çocukların demografik ve klinik özellikleri Çizelge 3.1'de gösterilmektedir. Çalışmaya dahil edilen 16 FKÜ'lü çocuğun (8 erkek, %50,0) ebeveynleri ile yapılan görüşmelerin %62,5'i (n=10) yalnızca annelerle, %37,5'i (n=6) hem anne hem de babalarla gerçekleştirilmiştir. Çocukların ortalama yaşı 8 yıl (5-11 yıl) olup, %56,0'sı (n=9) tek çocuk ya da ailenin ilk çocuğudur. Tüm çocuklar (n=16), ikinci aşama jel amino asit karışımlarından üçüncü aşama içime hazır sıvı ya da toz amino asit karışımlarına geçmişlerdir. Amino asit karışımı geçiş sürecinden önce ve sonraki 12 aylık dönemde, çocukların ortalama kan fenilalanin düzeyi klinikte önerilen 120-360 $\mu\text{mol/L}$ (van Spronsen vd., 2017) referans aralığı içindedir. Geçiş öncesi dönemde ortalama kan fenilalanin düzeyi 215 $\mu\text{mol/L}$ (110-340 $\mu\text{mol/L}$) iken, geçiş sonrası dönemde 240 $\mu\text{mol/L}$ (130-390 $\mu\text{mol/L}$) olarak belirlenmiştir. Çocuklara klinikte önerilen toplam protein 2,9 g/kg/gün (1,8-3,6 g/kg/gün), doğal protein 0,2 g/kg/gün (0,1-0,7 g/kg/gün) ve amino asit karışımından gelen protein eşdeğeri 2,6 g/kg/gün (1,7-3,3 g/kg/gün)'dür.

Çizelge 3.1. FKÜ'lü çocukların demografik ve klinik özellikleri (n=16).

Demografik ve Klinik Özellikler	S	%
Cinsiyet		
Erkek	8	50,0
Kız	8	50,0
Doğum sırası		
Tek çocuk	5	31,3
İlk doğum	4	25,0
İkinci doğum	4	25,0
Üçüncü doğum	2	12,5
Dördüncü doğum	1	6,2
	Ortanca	Alt-Üst
Yaş		
Görüşme sırasında (yıl)	8	5-11
Kan fenilalanin düzeyi (μmol/L)		
Geçiş öncesi 12 ay	215	110 – 340
Geçiş sonrası 12 ay	240	130 – 390
Önerilen protein miktarı		
Toplam protein (g/gün)	65	49 – 83
Toplam protein (g/kg/gün)	2,9	1,8 – 3,6
Doğal protein (g/gün)	5,0	3,0 – 20,0
Doğal protein (g/kg/gün)	0,2	0,1 – 0,7
Amino asit karışımından gelen protein eşdeğeri (g/gün)	60	45 – 80
Amino asit karışımından gelen protein eşdeğeri (g/kg/gün)	2,6	1,7 – 3,3

3.1.2. Üçüncü Aşama Amino Asit Karışımı Geçiş Süreci

Üçüncü aşama amino asit karışımı geçiş süreci Çizelge 3.2’de yer almaktadır. Çocukların tamamı (n=16, %100,0), üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş yapmadan önce jel/yarı-katı formdaki ikinci aşama amino asit karışımı tüketmiştir. Çocukların %81,3’ü (n=13) içime hazır sıvı üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş yapmıştır. Bir çocuk (Katılımcı 7), üçüncü aşama cGMP toz amino asit karışımına ve iki çocuk (%12,5) hem sıvı hem de toz formda üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş yapmıştır. Üçüncü aşama amino asit karışımı diyetisyen tarafından çocuğun yaşına, amino asit karışımının içeriğine, kullanım kolaylığına ve erişilebilirliğine bağlı olarak seçilmiştir. Tüketecekleri amino asit karışımının aromasına çocuklar karar vermiştir.

Çocukların üçüncü aşama amino asit karışımına geçmeye başladıkları ortalanca yaş 4,8 yıl (3,1-8,0 yıl); tamamen geçiş yaptıkları ortalanca yaş ise 5,3 yıl (3,5-8,0 yıl) olarak belirlenmiştir. Çocukların %31,3'ü (n=5) 3-4 yaş, %25,0'i (n=4) 4-5 yaş, %37,5'i (n=6) 5-6 yaş arasında ve bir çocuk (%6,2) 8 yaşında üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş yapmıştır.

Çocukların %56,3'ünde (n=9), üçüncü aşama içime hazır amino asit karışımı, küçük miktarlarda başlanarak kademeli olarak artırılmış ve ikinci aşama amino asit karışımına ek olarak verilmiştir. Örneğin, günlük 10 mL ile başlanmış ve günlük veya haftalık aralıklarla 10 mL/gün artırılarak günlük önerilen tam doza ulaşılmış ve ardından ikinci aşama amino asit karışımının tam dozuyla değiştirilmiştir. Bu geçiş anaokulu veya okul ortamında öğretmen veya asistan tarafından denetlenmiştir. Çocukların, bir tam doz sıvı amino asit karışımına (yaklaşık 90 mL) geçiş süresinin ortancası 1 ay (2 hafta-4 ay)'dır. Çocukların %12,5'i (n=2) ise bir tam doz üçüncü aşama sıvı amino asit karışımına hemen geçiş yapmıştır. Bir çocuk (Katılımcı 12), üçüncü aşama amino asit karışımını denemeyi başlangıçta reddetmiş, ancak üçüncü aşama amino asit karışımına geçmiş olan FKÜ'lü ablası tarafından cesaretlendirilerek 8 yaşında tam doza hemen geçiş yapmıştır.

Çocukların %31,3'ünde (n=5), üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş süreci daha uzun sürmüştür (Çizelge 3.2.). Örneğin, 7 numaralı katılımcının üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş süreci 5,4 yaşında başlatılmış olup, 6,7 yaşında tamamlanmıştır. 15 numaralı katılımcı ise 4,3 yaşında günlük tek doz üçüncü aşama sıvı amino asit karışımına geçiş yapmış, daha sonra birden fazla doz almamayı tercih etmiş, kalan dozlar toz amino asit karışımı olarak verilmiş ve 6,9 yaşında önerilen tam doza ulaşmıştır.

Çocukların kan fenilalanin düzeyleri geçiş süreci boyunca haftalık takip edilmiş olup, kan fenilalanin düzeylerinin %85,0'i hedef aralık olan 120-360 $\mu\text{mol/L}$ arasında seyretmiştir. Geçiş ≤ 2 ay süren çocuklarda (n=6, %37,5), hedef aralık dışındaki kan fenilalanin düzeylerinin ortancası %13 iken, geçiş >2 ay sürenlerde (n=10, %62,5) de %13 olarak belirlenmiştir. Çocukların kan fenilalanin düzeylerindeki yüksekliğin genellikle enfeksiyon ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yalnızca, üçüncü aşama içime hazır sıvı amino asit karışımını tüketmekte zorlanan bir çocukta (Katılımcı 8), yüksek kan fenilalanin düzeyleri ile amino asit karışımına uyum problemi arasında olası bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Bu çocuğun geçiş sürecinin başlangıcında her bir dozu tüketmesi yaklaşık 40 dakika sürmüştür, ancak zamanla amino asit karışımına uyumu iyileşmiştir.

Çizelge 3.2. FKÜ'lü çocukların üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş süreci (n=16).

Katılımcı numarası	Cinsiyet	İkinci aşama AA karışımı formu	Üçüncü aşama AA karışımı formu	Geçiş süreci başlangıç yaşı (yıl)	Geçiş süreci bitiş yaşı (yıl)	Toplam süre (ay)
1	Kız	Jel	Sıvı	3,5	3,7	2
2	Erkek	Jel	Sıvı	3,1	3,5	5
3	Kız	Jel	Sıvı	5,5	6,5	12
4	Erkek	Jel	Sıvı	3,8	4,3	6
5	Erkek	Jel	Toz+Sıvı [†]	5,2	6,6	17
6	Erkek	Jel	Sıvı	5,3	5,3	0
7	Kız	Jel	Toz	5,4	6,7	16
8	Erkek	Jel	Sıvı	3,9	4,0	1
9	Kız	Jel	Sıvı	5,0	5,6	7
10	Erkek	Jel	Sıvı	4,2	4,4	2
11	Kız	Jel	Sıvı	3,3	4,7	17
12	Kız	Jel	Sıvı	8,0	8,0	0
13	Kız	Jel	Sıvı	4,7	4,7	0
14	Erkek	Jel	Sıvı	4,9	5,3	5
15	Erkek	Jel	Toz+Sıvı [‡]	4,3	6,9	32
16	Kız	Jel	Sıvı	5,3	5,6	4

[†] cGMP toz amino asit karışımına geçiş yapılmıştır ve üç doz cGMP kullanılmaya başlanmıştır; kalan dozlar hedef kan fenilalanin düzeylerini aşmamak için sıvı amino asit karışımı olarak verilmiştir.

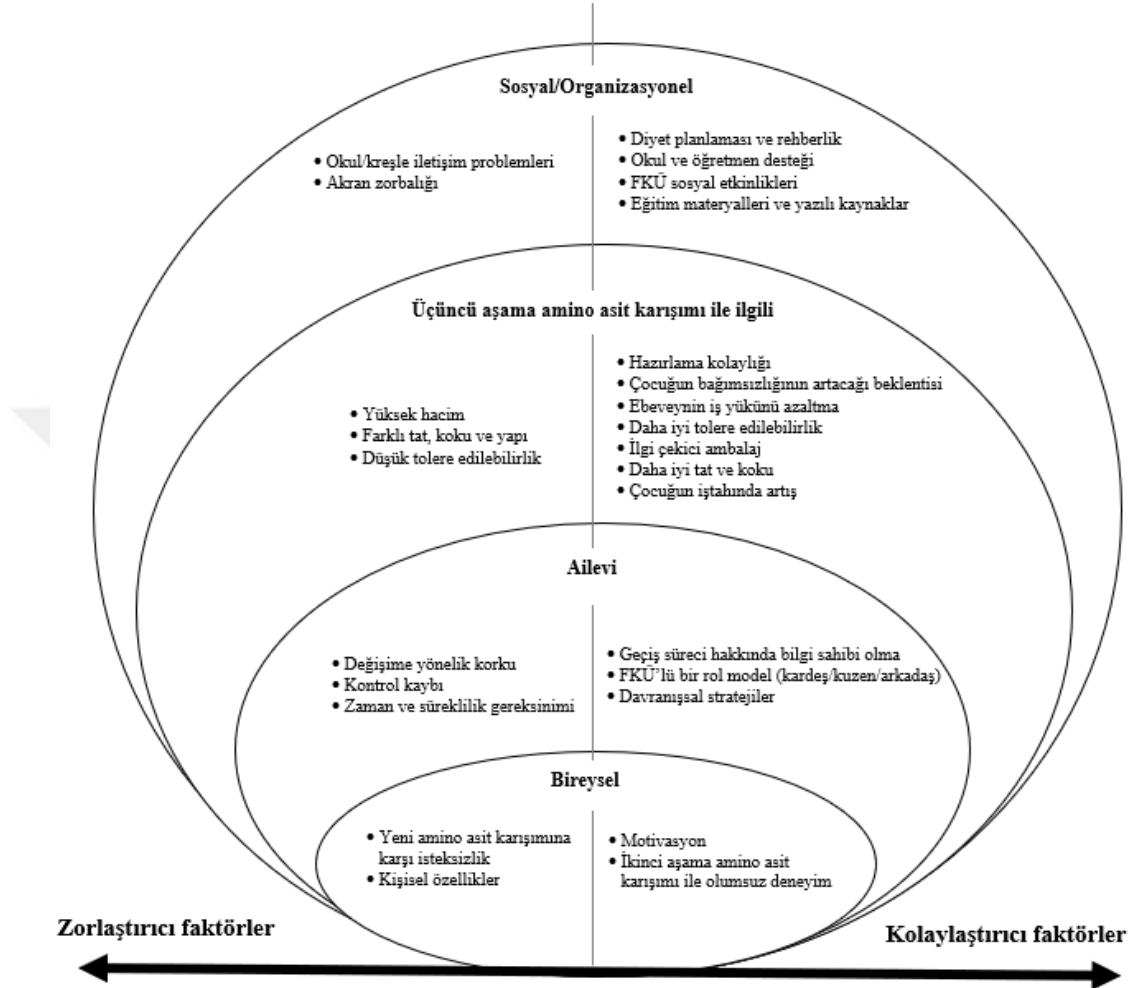
[‡] Sıvı amino asit karışımına geçiş yapılmıştır, ancak birden fazla doz sıvı amino asit karışımını reddettiği için kalan dozlar toz amino asit karışımı olarak verilmiştir.

AA: amino asit.

3.1.3. Nitel Bulgular

Ebeveynler, çocuklarının amino asit karışımı geçiş süreciyle ilgili deneyimlerini ve bu sürecin geliştirilmesine yönelik önerilerini detaylı bir şekilde paylaşmışlardır. Araştırmanın değerlendirme bölümü kapsamında, üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecinde yaşanan deneyimler Braun ve Clarke (2006) tarafından tanımlanan ve Çizelge 2.3'te belirtilen tematik analiz yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Bu analiz süreci, (1) Verilere aşına olma, (2) Verileri kodlama, (3) Temaları arama, (4) Temaları inceleme, (5) Tema tanımlama ve adlandırma ve (6) Yazma olmak üzere altı aşamadan oluşan bir yaklaşımı içermiştir. Bulgular, kolaylaştırıcı ve zorlaştırıcı faktörler olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmıştır. Her bir kategori, bireysel, ailevi, üçüncü aşama amino asit karışımı ile ilişkili ve sosyal/organizasyonel faktörler olmak üzere dört temaya ayrılmıştır. Üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş sürecini kolaylaştırıcı ve zorlaştırıcı faktörler Şekil 3.1'de yer almaktadır.

Ebeveynler ayrıca amino asit karışımı geçiş sürecini geliştirmek için çeşitli önerilerde bulunmuşlardır.



Şekil 3.1. Amino asit karışımı geçiş sürecini kolaylaştırıcı ve zorlaştırıcı faktörler (n=16).

3.1.3.1. Amino Asit Karışımı Geçiş Sürecini Kolaylaştırıcı Faktörler

Bireysel faktörler

Araştırmaya katılan ebeveynlerin çocuklarına ait amino asit karışımı geçiş sürecini kolaylaştırıcı faktörler; (i) motivasyon ve (ii) ikinci aşama amino asit karışımı ile olumsuz deneyim olmak üzere iki alt temaya ayrılmıştır.

Bazı ebeveynler, çocuklarının üçüncü aşama amino asit karışımlarını denemeye istekli olduğunu ve bunda çocuklarının bağımsızlık isteklerinin önemli bir motivasyon kaynağı

olduğunu ifade etmişlerdir. *“Bu aşamada, asıl belirleyici olan daha fazla bağımsızlık kazanmaya başlamasıydı ve üçüncü aşama amino asit karışımına geçmemesi, kendi başına seyahat etmesini engelleyecekti.”* (Katılımcı 12, 8,0 yaşında geçiş).

İkinci aşama amino asit karışımını tüketmekte zorluk yaşayan çocukların ebeveynleri, çocuklarının üçüncü aşama amino asit karışımına geçmeye daha istekli olduklarını ifade etmişlerdir. *“Önceki mamayı sevmeyi için yeni mamayı denemekten mutluydu.”* (Katılımcı 10, 4,4 yaşında geçiş). *“İkinci aşama amino asit karışımını sevmeyi için geçiş bizim için oldukça sorunsuz ilerledi.”* (Katılımcı 13, 4,7 yaşında geçiş).

Ailevi faktörler

Aile veya bakımverenle ilişkili amino asit karışımı geçiş sürecini kolaylaştırıcı faktörler; i) geçiş süreci hakkında bilgi sahibi olma, (ii) FKÜ'lü bir rol model (kardeş/kuzen/arkadaş) ve (iii) davranışsal stratejiler olmak üzere üç alt temaya ayrılmıştır.

Ebeveynlerin tamamı, çocuklarının ileride üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçeceği konusunda önceden bilgi sahibi olduklarını ve bu durumun değişim fikrine hazırlıklı olmalarına yardımcı olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca birçok ebeveyn, geçiş sürecinden önce diyetisyenlerinden yeterli bilgi aldıklarını belirtmişlerdir. *“Bunun olacağını biliyorduk. Bu nedenle kendimizi bu değişime hazırlayabildik ve çok öncesinden bu konuda endişelenmemiz gerekmiyordu.”* (Katılımcı 4, 4,3 yaşında geçiş). *“Bu, önceden edindiğim bir bilgiydi çünkü diyetisyenimiz, okula başladığında yaşına uygun bir amino asit karışımına geçmesi gerektiğini söylemişti.”* (Katılımcı 15, 6,9 yaşında geçiş).

Ebeveynler, benzer süreci deneyimlemiş olan FKÜ'lü kardeş, kuzen veya arkadaşların çocukların geçiş sürecinde olumlu bir etki yarattığını ifade etmişlerdir. *“Evde FKÜ'lü iki çocuğumuz daha var. Bu durum, süreci bizim için daha kolay hale getirdi; çünkü oğlum, abisi ve ablasının üçüncü aşama amino asit karışımını içtiklerini gördü. Bu yüzden kendisinin de içmesi gerektiğini biliyordu.”* (Katılımcı 8, 4,0 yaşında geçiş). *“FKÜ'lü bir abisi var ve sürekli ondan bir adım daha önde olmak istiyor...”* (Katılımcı 2, 3,5 yaşında geçiş).

Ebeveynler, amino asit karışımı geçiş sürecini kolaylaştırmak için teşvik etme, ödüllendirme, kararlı ve azimli bir yaklaşım benimseme, rutin oluşturma ve çocuklarını üçüncü aşama amino asit karışımına alıştırmak için önceden evde bulundurma gibi çeşitli

davranışsal stratejiler kullanmışlardır. Ebeveynler “işte şimdi abla/abi oldun!” gibi söylemlerin çocuklarını geçiş sürecinde destekleme ve motive etmede etkili olduğunu gözlemlediklerini ifade etmişlerdir. Birçok ebeveyn, çocuklarını bu süreçte teşvik etmek amacıyla stickerlar, renkli defterler veya futbol kartları gibi ufak hediyeler verdiklerini, çocuklar yeni karışımı tüketirken kum saati ve kronometre gibi çeşitli araçlardan faydalandıklarını belirtmişlerdir. Ayrıca, çocuklarının zaman içinde değişime uyum sağladıklarını vurgulamışlardır. “*Evet, üzüldü. Evet, başlangıçta direndi. Ancak biz ısrarla devam ettik.*” (Katılımcı 8, 4,0 yaşında geçiş). Ebeveynler, çocuklarına geçiş sürecinde zaman tanımanın ve alışma sürecini sakın bir şekilde yönetmenin, geçişi yavaş ve zorlamadan gerçekleştirmenin ve düzenli bir rutin oluşturma, yeni amino asit karışımının çocuğun günlük yaşantısına kolaylıkla entegre edilmesine yardımcı olduğunu ifade etmişlerdir. “*Çocuğumuzun istediği tempodan daha hızlı ilerlemedik... Eğer öyle yapmış olsaydık, direnme ihtimalinin olduğunu düşünüyorum.*” (Katılımcı 2, 3,5 yaşında geçiş). Bazı ebeveynler, çocuklarının üçüncü aşama amino asit karışımlarını tatmalarına ve ürünün görüntüsüne alışmalarına yardımcı olmak için bu karışımları geçiş öncesi bir süre evde bulundurma etkili olduğunu belirtmiştir. “*Evde farklı üçüncü aşama amino asit karışımlarını bulundurmak yardımcı oldu çünkü çocuğumuzla sürekli denemeler yapabildik.*” (Katılımcı 15, 6,9 yaşında geçiş).

Üçüncü aşama amino asit karışımı ile ilgili faktörler

Üçüncü aşama amino asit karışımı ile ilişkili geçiş sürecini kolaylaştıran faktörler; (i) hazırlama kolaylığı, (ii) çocuğun bağımsızlığının artacağı beklentisi, (iii) ebeveynin iş yükünü azaltma, (iv) daha iyi tolere edilebilirlik, (v) ilgi çekici ambalaj, (vi) daha iyi tat ve koku ve (vii) çocuğun iştahında artış olmak üzere yedi alt temaya ayrılmıştır.

Çoğu ebeveyn, üçüncü aşama içime hazır amino asit karışımlarının kendi iş yüklerini önemli ölçüde azalttığını, zaman kazandırdığını ve genellikle kolaylıkla hazırlandığını bildirmiştir. “*Dışarda olduğunuzda tartı, su veya kaşık gibi eşyaları yanınıza almanıza gerek olmadığı için daha kolaydı. Dışarıdayken sadece çalkalayıp içilebildiği için kullanımı rahat.*” (Katılımcı 14, 5,3 yaşında geçiş).

Bazı ebeveynler, üçüncü aşama amino asit karışımlarının çocuklarına daha fazla özgürlük ve bağımsızlık sağladığını ve çocuklarının okulda sosyal olarak daha az izole hissetmelerini sağladığını belirtmiştir. “*Ona daha fazla özgürlük vermesi... Özellikle*

okuldayken... Arkadaşlarının arasına katılabiliyor, arkadaşları onun milkshake içtiğini zannedip bunu havalı buluyorlar. Bu yüzden sınıfta oturup içebiliyor, kendini diğer çocuklardan farklı hissetmiyor.” (Katılımcı 7, 6,7 yaşında geçiş).

Ebeveynler aynı zamanda üçüncü aşama amino asit karışımlarının tat ve kokusunun ikinci aşamada kullanılanlardan daha iyi olduğunu ve çeşitli aroma seçenekleri olmasının avantajlı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, bazı ebeveynler çocuklarının üçüncü aşama amino asit karışımına geçtikten sonra gastrointestinal problemlerinde azalma ve iştahlarında artış gözlemlediklerini bildirmişlerdir. *“İçime hazır amino asit karışımının en önemli avantajlarından biri, oğlumun daha fazla yemek yemeye başlaması. Artık daha iştahlı bir çocuk.” (Katılımcı 6, 5,3 yaşında geçiş).* *“Üçüncü aşama amino asit karışımını tüketmeye başlayınca kızımın karın ağrısı önemli ölçüde azaldı.” (Katılımcı 9, 5,6 yaşında geçiş).*

Sosyal/organizasyonel faktörler

Amino asit karışımı geçiş sürecini kolaylaştıran sosyal ve organizasyonel faktörler; (i) diyet planlaması ve rehberlik, (ii) okul ve öğretmen desteği, (iii) FKÜ sosyal etkinlikleri ve (iv) eğitim materyalleri ve yazılı kaynaklar olmak üzere dört alt temaya ayrılmıştır.

Ebeveynler, diyetisyenlerinin rehberliğinden duydukları memnuniyeti ifade etmişlerdir: *“Bu süreçte her zaman büyük bir destek aldık. Diyetisyenimiz değişim süresince bize rehberlik etti.” (Katılımcı 8, 4,0 yaşında geçiş)*

Çoğu ebeveyn, bu süreçte okul/kreşin önemini vurgulamıştır. Ebeveynler, geçiş sürecindeki sorumluluğun bir kısmını okul veya kreş öğretmenlerine devretmek konusunda yaşadıkları endişelere rağmen, öğretmenlerin geçiş sürecinde etkin bir rol aldıklarını belirtmişlerdir. *“Öğretmeni önemli bir figür haline geldi. Gerçekten büyük çaba harcadı.” (Katılımcı 14, 5,3 yaşında geçiş).* *“Kreş bu konuda gerçekten başarılıydı. Öğretmenler ne kadar sürede üçüncü aşama amino asit karışımı tükettiğini takip ettiler ve her gün kaydedip bana iletiler.” (Katılımcı 1, 3,7 yaşında geçiş).*

Fenilketonürlü çocuklar ve ailelerinin katıldığı sosyal etkinliklerde, diğer çocukları içime hazır amino asit karışımlarını tüketirken gözlemlemek, çocukların geçiş fikrine hazırlanmasına katkı sağlamıştır: *“Etkinlikler sırasında yaşça büyük çocukların içime hazır*

mamaları içtiklerini gözlemlemek oğlumda önemli bir etki bıraktı... Bu deneyim, gerçekten yardımcı oldu.” (Katılımcı 2, 3,5 yaşında geçiş).

Bazı ebeveynler, kendileri ve anaokulundaki öğretmenler için hazırlanan bir plan olmasının geçiş sürecini kolaylaştırdığını ifade etmişlerdir. *“Baştan beri neyi nasıl yapacağımız belli olduğu için gerçekten net bir şekilde ilerledik.” (Katılımcı 1, 3,7 yaşında geçiş).*

3.1.3.2. Amino Asit Karışımı Geçiş Sürecindeki Zorlaştırıcı Faktörler

Bireysel faktörler

Araştırmaya katılan ebeveynlerin belirttiği amino asit karışımı geçiş sürecini zorlaştırıcı bireysel faktörler; (i) yeni amino asit karışımlarına karşı isteksizlik ve (ii) kişisel özellikler olarak iki alt temaya ayrılmıştır.

Çoğu ebeveyn, çocuklarının ikinci aşama amino asit karışımına alışmaları ve yeni amino asit karışımını denemeye isteksiz olmalarının geçiş sürecinde karşılaştıkları önemli engellerden olduğunu ifade etmişlerdir. *“İkinci aşama amino asit karışımını değiştirmek ciddi mücadele gerektirdi ve kızım yenisini denemek konusunda isteksizdi.” (Katılımcı 12, 8,0 yaşında geçiş).*

Ebeveynler, çocuklarının bazı kişisel özelliklerinin amino asit karışımı geçiş sürecini engellediğini belirtmişlerdir. Bu özellikler arasında genellikle inatçılık ve dik başlılık ön plana çıkmaktadır. *“Başlangıçta, eski mamasına tekrar dönmek istediği için üzülüyordu ve sürekli ‘bunu yapmak zorunda mıyım?’ diye soruyordu.” (Katılımcı 6, 5,3 yaşında geçiş).* *“Amino asit karışımını değiştirme fikri onu hiç mutlu etmedi. Her zaman biraz tereddütlüydü. Genellikle alışkın olduğu şeylere çok bağlı bir çocuktur.” (Katılımcı 3, 6,5 yaşında geçiş).*

Ailevi faktörler

Aile veya bakım veren ile ilişkili amino asit karışımı geçiş sürecini zorlaştırıcı faktörler; (i) değişime yönelik korku, (ii) ebeveyn kontrol kaybı ve (iii) zaman ve süreklilik gereksinimi olmak üzere üç alt temaya ayrılmıştır.

Çoğu ebeveyn, geçiş sürecinin yarattığı belirsizlik hissi nedeniyle endişe ve kaygı yaşamıştır. *“Bence herhangi bir değişiklik insanda kaygı yaratabilir, mevcut durumda kontrol sizde ancak değişiklik bilinmez bir durum olduğu için endişe verici.”* (Katılımcı 2, 3,5 yaşımda geçiş).

Ebeveynler üçüncü aşama içime hazır amino asit karışımları çocuklarına daha fazla özgürlük ve bağımsızlık sağladığı için çocukları üzerinde kontrolü kaybetme endişelerini ifade etmişlerdir. Bunun yanı sıra, çocuklarının bu amino asit karışımlarını kendi başlarına tüketip tüketemeyecekleri konusunda endişe duymuşlardır. *“En zorlandığımız şey, artık kontrolümüzün kalmayacak olması ve amino asit karışımını kendi başına tüketebilecek olmasıydı. Üzerinde hiçbir kontrolümüz olmayacaktı.”* (Katılımcı 1, 3,7 yaşımda geçiş).

Bazı ebeveynler, yeni amino asit karışımını günlük rutinlerine eklemek için gerekli zaman ve çaba nedeniyle zorlandıklarını ifade etmişlerdir. *“Çok sabırlı olmak gerekiyor. Aynı zamanda yapılacak da bir sürü şey oluyor, yeni mamayı vermek ve bunu sürekli aklında tutmak gibi...”* (Katılımcı 1, 3,7 yaşımda geçiş). *“Sanırım herkes öfkesine hakim olmakta zorlanabilir çünkü bazen çok zor olabiliyor, çünkü bunu günde üç veya dört kez yapmanız gerekiyor ve sürekli çocuğumu hadi, hadi diye zorlamam gerekiyor. Ama vazgeçemezsiniz...”* (Katılımcı 11, 4,7 yaşımda geçiş).

Üçüncü aşama amino asit karışımı ile ilişkili faktörler

Üçüncü aşama amino asit karışımı ile ilişkili amino asit karışımı geçiş sürecini zorlaştıran faktörler; (i) yüksek hacim, (ii) farklı tat, koku ve yapı ve (iii) düşük tolere edilebilirlik olmak üzere üç alt temaya ayrılmıştır.

Çoğu ebeveyn, çocuklarının başlangıçta üçüncü aşama sıvı amino asit karışımını tüketmekte zorlandığını, çocuklarının tükettiği ikinci aşama amino asit karışımları jel kıvamda olduğu için sıvıya geçişte hacim farkından kaynaklı zorluk yaşadıklarını ifade etmiştir. Ancak, zaman içinde çocukların bu duruma alıştıklarını ve daha az sorun yaşadıklarını belirtmişlerdir. *“Esas sorun hacimdi ve geçişin uzun sürmesinin nedeni buydu.”* (Katılımcı 11, 4,7 yaşımda geçiş). *“Oğlum klasik FKÜ’lü ve yüksek miktarda amino asit karışımı alıyor, bu yüzden içime hazır mamanın hacminden dolayı zorluk çekti.”* (Katılımcı 14, 5,3 yaşımda geçiş).

Bazı ebeveynler çocuklarının farklı tat, koku ve dokusu nedeniyle bu karışımları tüketmekte zorlandıklarını ifade etmişlerdir. Ebeveynler, çocuklarının genellikle ikinci aşama amino asit karışımının nötr tadına alıştıklarını ve üçüncü aşama amino asit karışımının aromalı tadını sevmediklerini belirtmişlerdir. *“Yeni bir tada alışması zor oldu çünkü eski mamasına alışmıştı. Uzun zamandır onu tüketiyordu...”* (Katılımcı 4, 4,3 yaşında geçiş).

Bazı ebeveynler, üçüncü aşama amino asit karışımıyla ilişkili olarak öğürme, sindirim sistemi sorunları ve konstipasyon gibi toleransla ilgili problemler yaşadıklarını bildirmişlerdir. Bir ebeveyn, çocuğu üçüncü aşama amino asit karışımını hızlı içtiğinde öğürme refleksinin tetiklendiğini gözlemlemiştir. *“Hala öğürüyor, eğer çok hızlı içerse.”* (Katılımcı 15, 6,9 yaşında geçiş).

Sosyal/organizasyonel faktörler

Amino asit karışımı geçiş sürecini zorlaştıran sosyal/organizasyonel faktörler; (i) okulla yaşanan iletişim problemleri ve (ii) akran zorbalığı olmak üzere iki alt temaya ayrılmıştır.

Genel olarak çoğu ebeveyn, okulla ilgili olumlu deneyimlerini paylaşmış olsa da bazıları okulun geri bildirim eksikliğinden memnuniyetsizliklerini ifade etmiştir. *“Geri bildirim mekanizması önemli. Evet, okulumuz bu konuda oldukça eksikti.”* (Katılımcı 16, 5,6 yaşında geçiş).

Bazı ebeveynler, çocuklarının okulda yaşadığı akran zorbalığı gibi durumları özellikle endişe verici olarak tanımlamışlardır. *“Okuldaki çocuklar alay ediyorlar. Ne içtiğini anlamıyorlar... ve oğlumun içtiği şeyden dolayı onunla alay etmelerini istemiyoruz.”* (Katılımcı 5, 6,6 yaşında geçiş).

3.1.3.3. Ebeveynlerin Geçiş Sürecini İyileştirmeye Yönelik Önerileri

Ebeveynler, geçiş sürecini geliştirebilmek için çeşitli önerilerde bulunmuşlardır. Birçok ebeveyn, amino asit karışımı geçiş sürecini anlatan görsellerle desteklenmiş bir çocuk kitabının faydalı olabileceğini ifade etmiştir. Ayrıca bazı ebeveynler okul veya tatil gibi farklı ortam ve durumlarda üçüncü aşama amino asit karışımı içen çizgi karakterlerin bulunduğu hikaye kitaplarının olmasının faydalı olacağını belirtmiştir. *“...Üçüncü aşama amino asit karışımının büyüklerin kullandığı amino asit karışımı olduğunu ve zamanı geldiğinde buna*

geçmek zorunda olduklarını anlatan, yaşlarına uygun bir kitap konuyu anlamaları için oldukça faydalı olabilir.” (Katılımcı 14, 5,3 yaşında geçiş). Bazı ebeveynler ise, üçüncü aşama amino asit karışımı içen çocukların yer aldığı video veya kısa kliplerin yardımcı olabileceğini ifade etmişlerdir. “Aklıma gelen tek şey, izleyebilecekleri bir video. Bu şekilde diğer çocukları üçüncü aşama amino asit karışımlarını içerken görmeleri...” (Katılımcı 5, 6,6 yaşında geçiş).

Bazı ebeveynler, okulda amino asit karışımı geçiş sürecinin iyileştirilmesi için öğretmenlere iletilecek yazılı talimatların yanı sıra onlardan geri bildirim almanın faydalı olacağını ifade etmişlerdir. “Öğretmenlerin günlük olarak geri bildirim yapmalarını bekliyoruz.” (Katılımcı 16, 5,6 yaşında geçiş). “...okulun pazartesi sabahları çocukların hafta sonu amino asit karışımı geçişiyle ilgili ilerlemelerini sorması faydalı olabilir.” (Katılımcı 14, 5,3 yaşında geçiş).

Anneler, çocuklarının diyet tedavisinde başlıca sorumluluk taşıdıklarını ve özellikle babalar ve büyükanne-büyükbabalar gibi diğer aile üyelerinin iş yükünü paylaşmaları gerektiğini belirtmişlerdir. “Her zaman ilgilenen kişi sen olma, diğer insanların da yardım etmelerine izin ver... Böylece baskı sürekli yalnızca senin üzerinde olmaz.” (Katılımcı 11, 4,7 yaşında geçiş).

Ebeveynlerin piyasada bulunan mevcut üçüncü aşama amino asit karışımı çeşitliliğiyle ilgili görüşleri farklılık göstermiştir. Bazıları mevcut çeşitliliğin yeterli olduğunu ve daha fazla seçeneğin karmaşıklığa yol açabileceğini öne sürmüşlerdir. “Çok fazla seçenek olmamasının daha iyi olduğunu düşünüyorum. Seçim yaparken kafa karışıklığına yol açabilir.” (Katılımcı 2, 3,5 yaşında geçiş). “Zaten çok fazla seçenek vardı ve farklı aromaları denedik, daha fazla seçenek olması daha iyi olmazdı çünkü o kadar maceracı bir yapısı yok.” (Katılımcı 4, 4,3 yaşında geçiş). Ancak, bazı ebeveynler daha fazla seçenek istediklerini belirtmişlerdir. “Oğlumun deneyebilmesi için daha fazla seçenek olmasını isterdim.” (Katılımcı 10, 4,4 yaşında geçiş), “Farklı aroma ve kıvamlarda daha fazla seçenek olması iyi olabilir.” (Katılımcı 3, 6,5 yaşında geçiş).

3.2. Pilot Çalışma (Bölüm II)

3.2.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Araştırmanın Pilot Çalışma bölümüne dahil edilen çocukların (n=12) demografik ve klinik özellikleri, Çizelge 3.3'te yer almaktadır. Çocukların %33,3'ü (n=4) erkek, %66,7'si (n=8) kız olup, ortanca yaşları 3,2 yıl (Q1: 3,1, Q3: 4,0 yıl) olarak belirlenmiştir. Çocukların %91,7'si (n=11) klasik FKÜ'ye, %8,3'ü (n=1) ise orta derece FKÜ'ye sahiptir. Etnik köken incelendiğinde, çoğunluğunun (%91,7, n=11) Avrupa ve bir çocuğun (%8,3) Asya kökenli olduğu görülmektedir. Çocukların %91,7'sinin (n=11) ebeveynleri arasında akraba evliliği bulunmamaktadır.

Doğum sırası açısından, çocukların %41,7'si (n=5) tek çocuk, %8,3'ü (n=1) ilk, %25,0'i ortanca (n=3) ve %25,0'i en küçük (n=3) çocuktur. Ailedeki toplam birey sayısına bakıldığında, hanelerin %41,7'sinde (n=5) 3 veya daha az kişi, %33,3'ünde (n=4) 4-5 kişi, %25,0'inde (n=3) ise 6 veya daha fazla kişinin yaşadığı görülmektedir. Ayrıca, çocukların %33,3'ünün (n=4) FKÜ'ye sahip bir kardeşi bulunmaktadır.

Ebeveynlerin medeni durumları incelendiğinde, %58,3'ünün (n=7) evli ve %41,7'sinin (n=5) bekar olduğu görülmektedir. Annelere ve babalara ait eğitim düzeyi incelendiğinde ise, annelerin %58,3'ünün (n=7) ortaokul, %16,7'sinin (n=2) lise ve %25,0'inin (n=3) üniversite mezunu olduğu; babaların ise %58,3'ünün (n=7) ortaokul, %25,0'inin (n=3) lise ve %16,7'sinin (n=2) üniversite mezunu olduğu tespit edilmiştir.

Çocukların kreşte geçirdikleri süreye bakıldığında, %16,6'sının (n=2) hiç kreşe gitmediği, %41,7'sinin (n=5) yarı zamanlı (15 saat/hafta) ve %41,7'sinin (n=5) tam zamanlı (30 saat/hafta) kreşe gittiği görülmektedir.

Çizelge 3.3. Çocukların sosyodemografik ve klinik özellikleri (n=12).

Sosyodemografik ve klinik özellikler	S	%
Cinsiyet		
Erkek	4	33,3
Kız	8	66,7
Yaş (yıl) (ortanca, Q1-Q3)	3,2	3,1 – 4,0
FKÜ sınıflandırması		
Klasik FKÜ	11	91,7
Orta derece FKÜ	1	8,3
Etnik köken		
Avrupa	11	91,7
Asya	1	8,3
Ebeveyn akraba evliliği		
Evet	1	8,3
Hayır	11	91,7
Doğum sırası		
Tek çocuk	5	41,7
İlk çocuk	1	8,3
Ortanca çocuk	3	25,0
En küçük çocuk	3	25,0
Ailedeki toplam birey sayısı		
2	2	16,7
3	3	25,0
4	3	25,0
5	1	8,3
6+	3	25,0
FKÜ'lü kardeş		
Var	4	33,3
Yok	8	66,7
Ebeveynlerin medeni durumu		
Evli	7	58,3
Bekar	5	41,7
Anne eğitim durumu		
Ortaokul	7	58,3
Lise	2	16,7
Üniversite	3	25,0
Baba eğitim durumu		
Ortaokul	7	58,3
Lise	3	25,0
Üniversite	2	16,7
Kreşte geçirilen zaman		
Hiç	2	16,6
Yarı zamanlı (15 saat/hafta)	5	41,7
Tam zamanlı (30 saat/hafta)	5	41,7

FKÜ: Fenilketonüri

3.2.2. Üçüncü Aşama Amino Asit Karışımına Geçiş Süreci

Çocukların (n=12) üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş süreçleri Şekil 3.2'de, geçiş sürecinden önce kullandıkları ikinci aşama ve geçiş yaptıkları üçüncü aşama amino asit

karışımı formları, toplam geçiş süresi ve geçiş sürecini etkileyen faktörler Çizelge 3.4'te yer almaktadır.

Çalışmanın başlangıcında, çocukların tamamı (n=12, %100,0) aynı ikinci aşama amino asit karışımını kullanmaktadır (Çizelge 3.4). Çocuklara Çizelge 2.1'de yer alan adımlar takip edilerek, halihazırda kullandıkları ikinci aşama amino asit karışımlarının yanı sıra 10 mL/gün üçüncü aşama amino asit karışımı başlatılmış ve adım adım üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş yapmaları hedeflenmiştir. Aşamaların süresi ve geçişin tamamlanması çocuklar arasında farklılık göstermiştir.

Son değerlendirme sırasında, çocukların amino asit karışımı geçiş deneyimleri hem anneleri hem de araştırmacı diyetisyen tarafından puanlandırılmış ve puanlar arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0,9$, $p<0,01$). Her çocuğun geçiş süreci, anne ve diyetisyen değerlendirmesinin ortalaması alınarak kolay (puan ≤ 2), orta (puan=3) veya zor (puan ≥ 4) olarak kategorize edilmiştir. Çocukların %41,7'si (n=5) kolay, %25,0'i (n=3) orta, %33,3'ü (n=4) zor bir geçiş süreci deneyimlemiştir.

Kolay geçiş yapan grup (n=5, %41,7): Geçiş süreci kolay olan çocuklar (Katılımcı 2, 5, 9, 10, 11), bir hafta içinde 10 mL/gün üçüncü aşama amino asit karışımını tüketmeye başlamışlardır. Bu katılımcıların geçiş süreci ortalaması 3,5 ay olup, bu süreç 3 hafta ile 4,5 ay arasında değişmiştir. Geçiş süreci kolay olan çocukların çoğu (%80,0, n=4/5), içime hazır sıvı amino asit karışımına geçiş yaparken, bir çocukta (%20,0) içime hazır sıvı amino asit karışımına geçiş denemesi başarısız olduğu için, cGMP toz amino asit karışımına geçiş yapılmıştır (Şekil 3.2 ve Çizelge 3.4).

Orta zorlukta geçiş yapan grup (n=3, %25,0): Geçiş süreci orta zorlukta olan çocuklar (Katılımcı 4, 6 ve 7) sırasıyla 5 ay, 2 ay ve 7,5 ayda üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecini tamamlamışlardır. Katılımcı 4'ün 10 mL/gün üçüncü aşama amino asit karışımını rahatlıkla tüketebilmesi yaklaşık 1 ay sürmüştür, anne geçiş sürecinde yer alan adımları takip etmemiştir. Bu katılımcı, başlangıçta tek doz içime hazır sıvı formdaki üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş yapmış, ancak tüketmeyi devamlı reddetmesi ve çocuğun davranışsal problemler göstermesi nedeniyle cGMP toz amino asit karışımlarına geçiş yapılmıştır. Katılımcı 6, üçüncü aşama amino asit karışımlarına 2 ay içinde geçiş yapmış olup, geçiş aşamasında davranışsal problemler sergilemiş, anne verilen talimatları ve belirtilen adımları uygulamamıştır. Katılımcı 7 ise, başlangıçta üçüncü aşama amino asit karışımı

tüketimine olumlu yanıt vermiş, ancak sık viral enfeksiyon geçirmesi geçiş sürecinin uzamasına yol açmıştır. Annelerle yapılan haftalık görüşmeler ve takip sırasında bu üç çocukta geçişte yaşanan zorluklar, çocukların kan fenilalanin düzeylerinin yüksek seyretmesi, verilen adımların uygulanmaması, çocuğun geçişe direnci, geçiş sürecinde rutin ve tutarlılık oluşturulmaması ve viral enfeksiyonlar olarak belirlenmiştir (Şekil 3.2 ve Çizelge 3.4).

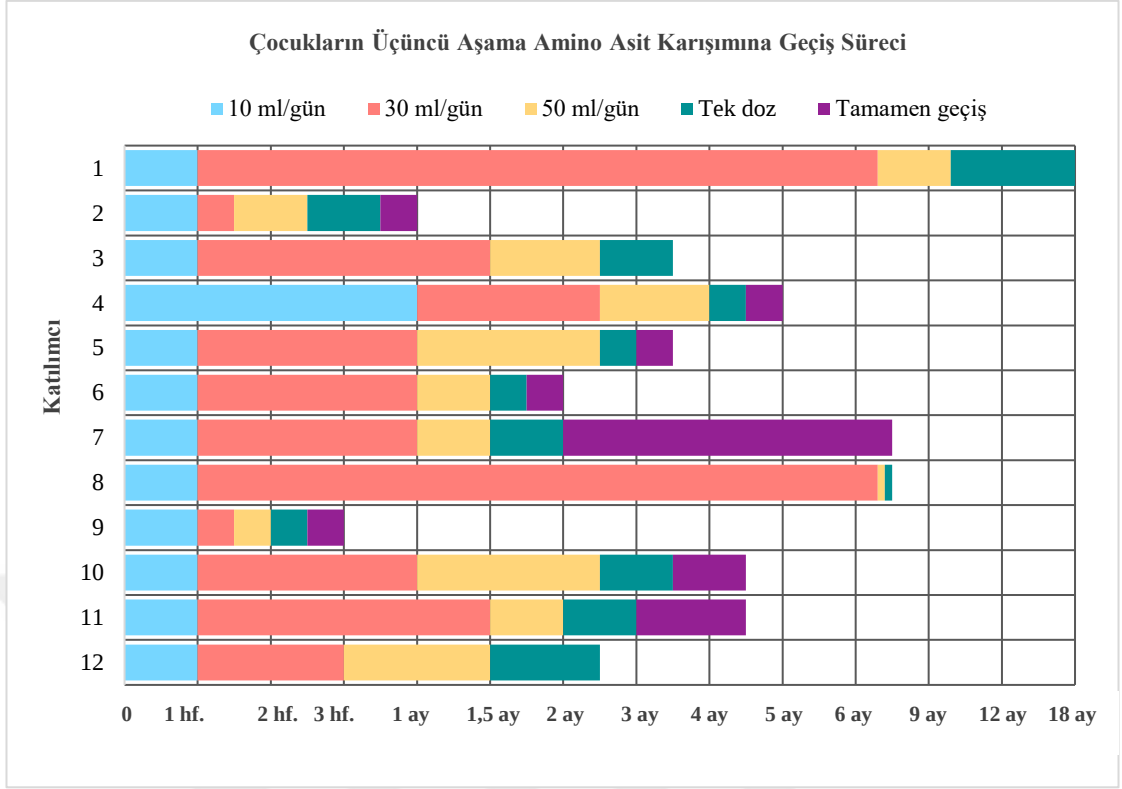
Zor geçiş yapan grup (n=4, %33,3): Bu grupta yer alan çocuklar (Katılımcı 1, 3, 8 ve 12), üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecini tamamlayamamışlardır (Şekil 3.2 ve Çizelge 3.4).

Katılımcı 1, 10 mL/gün üçüncü aşama içime hazır amino asit karışımını tüketmiş ancak sık viral enfeksiyonlar nedeniyle 30 mL/gün'e geçişte zorlanmıştır. Ayrıca, bu süreçte dikkat ve odaklanma sorunları yaşamış ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı almıştır. İçime hazır sıvı amino asit karışımını reddetmesi üzerine, tek doz cGMP toz amino asit karışımına geçirilmiştir. Ancak, daha fazla cGMP tüketmek istemediği için, kalan dozlar ikinci aşama toz amino asit karışımından verilmiştir.

Katılımcı 3, başlangıçta üçüncü aşama içime hazır amino asit karışımını olumlu karşılamış, ancak sonrasında amino asit karışımının hacmiyle ilgili problem yaşamış ve tüketmeyi reddetmiştir. Bu çocuğun geçişi sırasında ailenin yeni bebek sahibi olması, geçiş sürecinde ailenin tutarlılık ve rutin sağlamasını zorlaştırmıştır. Katılımcı 3, üçüncü aşama amino asit karışımlarının tek tam dozuna başarılı bir şekilde geçmesine rağmen, kan fenilalanin düzeyleri yükselmiş ve bu da hem çocuk hem de ebeveynde strese yol açmış, bu nedenle çocuk ikinci aşama amino asit karışımına geri dönmüştür.

Katılımcı 8, başlangıçta içime hazır sıvı amino asit karışımını tüketmeyi olumlu karşılamış, ancak günde 10 mL'den fazla tüketmeyi reddetmiştir. Daha sonra cGMP toz amino asit karışımına geçirilmiş, ancak anne verilen adımları uygulamamış, çocuk cGMP'yi tüketmekte zorlanmış ve ikinci aşama amino asit karışımına geri dönmüştür.

Katılımcı 12, başlangıçta içime hazır sıvı amino asit karışımına olumlu yanıt vermiş ve tek tam doza geçiş yapmıştır. Ancak daha sonra hacim nedeniyle zorlanmış ve kalan dozları tüketmeyi reddetmiştir. Ayrıca, içime hazır sıvı amino asit karışımının tek dozunu bitirmesi 30 dakikadan uzun sürmüş, ayrıca bu süreçte sık viral enfeksiyon geçirmiştir. Bu katılımcı, sadece tek doz üçüncü aşama sıvı amino asit karışımına geçmiş ve kalan dozları ikinci aşama amino asit karışımından almaya devam etmiştir.



Şekil 3.2. Çocukların üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş süreçleri (n=12).

Çizelge 3.4. Çocukların üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş süreci ve etkileyen faktörler (n=12).

Katılımcı no	Yaş	Cinsiyet	Geçiş kategorisi	İkinci aşama AA karışımı türü	Üçüncü aşama AA karışımı türü	Geçiş süresi	Geçiş sürecini etkileyen faktörler
1	3,0	Erkek	Zor †	Jel	Toz cGMP (İçime hazır sıvıya geçilemedi)	18 ay	- Rutin ve tutarlı yaklaşım olmaması - Enfeksiyonlar - DEHB tanısı
2	4,0	Kız	Kolay	Jel	İçime hazır sıvı	1 ay	İkinci aşama AA karışımının tadını sevmeme
3	3,1	Kız	Zor ‡	Jel	-	3,5 ay	- Rutin ve tutarlı yaklaşım olmaması - Enfeksiyonlar - Üçüncü aşama AA karışımının hacminden dolayı zorlanma - Yüksek kan fenilalanin düzeyi
4	3,5	Kız	Orta	Jel	Toz cGMP (İçime hazır sıvıya geçilemedi)	5 ay	- Rutin ve tutarlı yaklaşım olmaması - Ailede sağlık problemi olan başka çocukların varlığı - Yüksek kan fenilalanin düzeyi
5	3,1	Kız	Kolay	Jel	İçime hazır sıvı	3,5 ay	-
6	4,1	Kız	Orta	Jel	İçime hazır sıvı	2 ay	- Rutin ve tutarlı yaklaşım olmaması - Enfeksiyonlar - Yüksek kan fenilalanin düzeyi
7	5,4	Kız	Orta	Jel	İçime hazır sıvı	7,5 ay	- Rutin ve tutarlı yaklaşım olmaması - Enfeksiyonlar - Yüksek kan fenilalanin düzeyi
8	3,0	Erkek	Zor ‡	Jel	-	7,2 ay	Üçüncü aşama AA karışımının tadı ve hacminden dolayı zorlanma
9	5,4	Kız	Kolay	Jel	Toz cGMP (İçime hazır sıvıya geçilemedi)	3 hafta	İçime hazır sıvı AA karışımını tüketmek istememe
10	3,1	Kız	Kolay	Jel	İçime hazır sıvı	4,5 ay	-
11	3,2	Erkek	Kolay	Jel	İçime hazır sıvı	4,5 ay	-
12	3,0	Erkek	Zor †	Jel	İçime hazır sıvı	2,5 ay	Üçüncü aşama AA karışımının tadı ve hacminden dolayı zorlanma

† Tek doz üçüncü aşama amino asit karışımına geçirilmiştir. Kalan dozlar değiştirilememiş ve halihazırda kullandığı ikinci aşama amino asit karışımını kullanmaya devam etmiştir.

‡ Tek doz içime hazır sıvı amino asit karışımına geçiş yapmış ancak sonrasında tüketmeyi reddedip ikinci aşama amino asit karışımına tamamen geri dönmüştür.

AA: amino asit; DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu; cGMP: Kazeinoglikomakropeptit

3.2.3. Metabolik Kontrol

Çocukların geçiş sürecinin başlatılmasından 6 ay önce (geçiş öncesi), geçiş sürecinde ve son değerlendirme sonrası 6 ay (takip dönemi) kan fenilalanin düzeyleri Çizelge 3.5'te yer almaktadır. Bu süreçte, 12 çocuğa ait toplam 775, her çocuk için ortalama 65 ± 17 kan fenilalanin düzeyi incelenmiştir. Çocukların ($n=12$) çalışma süresi boyunca ortanca kan fenilalanin düzeyleri, yaşa göre hedef aralık olan 120–360 $\mu\text{mol/L}$ (van Spronsen vd., 2017) arasında seyretmiştir. Çocukların başlangıç öncesi ortanca kan fenilalanin düzeyi 235 $\mu\text{mol/L}$ (Q1:140 $\mu\text{mol/L}$, Q3:410 $\mu\text{mol/L}$) olarak belirlenirken, geçiş döneminde bu değer 220 $\mu\text{mol/L}$ (Q1:150 $\mu\text{mol/L}$, Q3:390 $\mu\text{mol/L}$) ve takip döneminde 250 $\mu\text{mol/L}$ (Q1:170 $\mu\text{mol/L}$, Q3:445 $\mu\text{mol/L}$) olarak kaydedilmiştir.

Çizelge 3.5. Çocukların geçiş öncesi, geçiş süreci ve 6 aylık takip dönemi kan fenilalanin düzeyi ($n=12$).

Kan Fenilalanin Düzeyi ($\mu\text{mol/L}$)						
Katılımcı no	Geçiş öncesi		Geçiş süreci		Takip dönemi	
	N	Ortanca (Q1-Q3)	N	Ortanca (Q1-Q3)	N	Ortanca (Q1-Q3)
1	20	130 (120-170)	21	130 (110-260)	11	150 (135-200)
2	19	270 (165-410)	27	310 (200-520)	16	215 (185-333)
3	17	170 (120-290)	20	325 (145-460)	21	150 (120-210)
4	15	590 (470-660)	7	840 (595-965)	12	880 (678-1043)
5	26	160 (133-200)	27	230 (170-315)	27	210 (140-405)
6	32	375 (320-463)	13	310 (280-350)	17	310 (200-400)
7	36	635 (328-750)	33	490 (340-760)	34	570 (540-708)
8	39	260 (125-485)	18	160 (113 – 200)	17	390 (270 – 540)
9	1 [†]	300 (300-300)	6	170 (145-188)	48	230 (168-305)
10	25	210 (170-240)	19	170 (155-205)	26	210 (190-333)
11	26	140 (120-185)	27	180 (130-230)	21	190 (140-300)
12	16	170 (130-233)	14	240 (153-370)	21	220 (150-380)
Total	272	235 (140-410)	232	220 (150-390)	271	250 (170-445)

[†] Farklı bir metabolizma merkezinden geçiş yaptığı için, önceki kan fenilalanin düzeyleri mevcut değildir.

N: ölçüm sayısı

3.2.4. Çocukların Geçiş Deneyimlerine göre Metabolik Kontrolleri

Çocukların geçiş deneyimi gruplandırmasına göre, geçiş öncesi, geçiş süreci ve geçiş sonrası takip dönemi kan fenilalanin düzeyleri Çizelge 3.6 ve Şekil 3.3'te yer almaktadır. Kolay geçiş yapan ($n=5$, %41,7) ve zor geçiş yapan ($n=4$, %33,3) çocukların kan fenilalanin

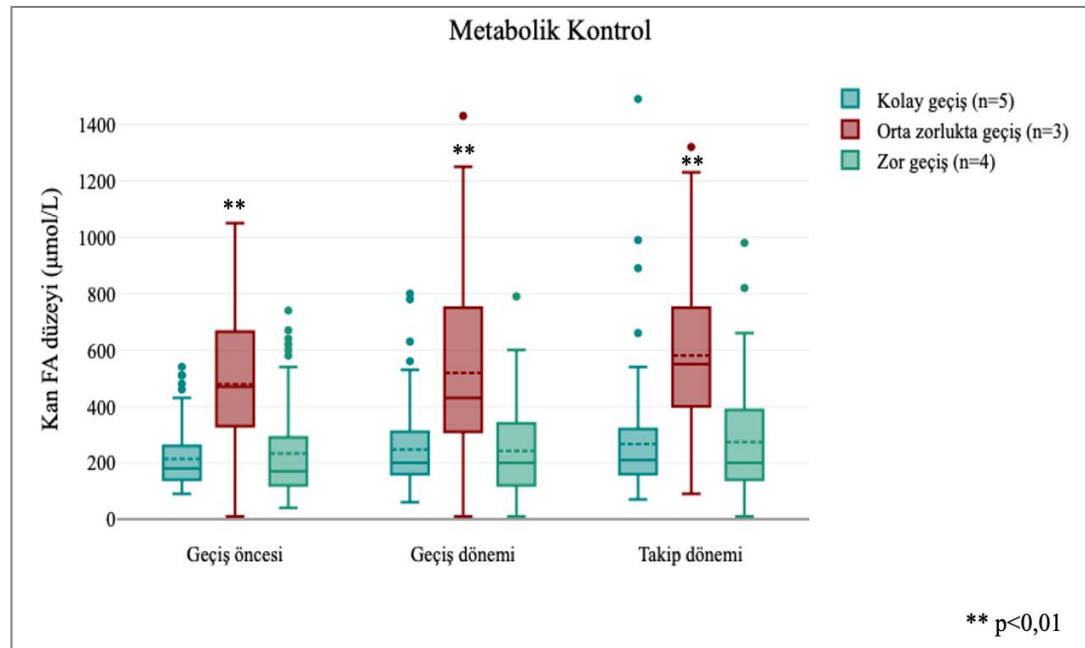
düzeyleri, çalışma boyunca hedef aralıkta (120–360 µmol/L) seyretmiştir (van Spronsen vd., 2017). Ancak, geçiş süreci orta zorlukta olan çocukların (n=3, %25,0) ortanca kan fenilalanin düzeyleri çalışma boyunca hedef aralığın üzerindedir: geçiş öncesi ortanca: 470 µmol/L (Q1:330 µmol/L, Q3:665 µmol/L), geçiş süreci ortanca: 430 µmol/L (Q1:310 µmol/L, Q3:750 µmol/L) ve geçiş sonrası 6 aylık takip dönemi ortanca: 550 µmol/L (Q1:400 µmol/L, Q3:750 µmol/L). Geçiş orta zorlukta olan çocukların (n=3, %25,0) kan fenilalanin düzeyleri, geçiş süreci kolay (n=5, %41,7) ve zor (n=4, %33,3) olan gruplardan tüm değerlendirme dönemlerinde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,01).

Çizelge 3.6. Çocukların geçiş deneyimlerine göre kan fenilalanin düzeyleri (n=12).

Kan Fenilalanin Düzeyi (µmol/L)						
Geçiş deneyimi	Geçiş öncesi		Geçiş süreci		Takip dönemi	
	N	Ortanca (Q1-Q3)	N	Ortanca (Q1-Q3)	N	Ortanca (Q1-Q3)
Kolay	97	180 (140 – 260)	138	200 (160 – 310)	106	210 (160 – 320)
Orta	83	470 (330 – 665) ^{x,y}	63	430 (310 – 750) ^{x,y}	53	550 (400 – 750) ^{x,y}
Zor	92	170 (120 – 290)	70	200 (120 – 340)	73	200 (140 – 388)

^x p < 0,01 – kolay geçiş grubu ile karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis testi ardından Dunn-Bonferroni post-hoc testi).

^y p < 0,01 – zor geçiş grubu ile karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis testi ardından Dunn-Bonferroni post-hoc testi).
N: ölçüm sayısı



Şekil 3.3. Çocukların geçiş deneyimlerine göre kan fenilalanin düzeyleri (n=12).

3.2.5. Çocukların Sosyodemografik Özellikleri ile Geçiş Deneyimi Arasındaki İlişki

Çocukların geçiş deneyimlerine göre sosyodemografik özelliklerine ilişkin bulgular, Çizelge 3.7’de yer almaktadır. Cinsiyet, baba eğitim düzeyi veya ailedeki kişi sayısı bakımından gruplar benzerdir ($p>0,05$). Annenin eğitim düzeyi ve çocuğun kreşte geçirdiği zaman açısından, geçiş deneyimi kolay olan (%41,7) ve orta/zor olan (%58,3) gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Ortaokul mezunu annelerin çocuklarının çoğu (%85,7) zor bir geçiş süreci yaşarken, lise veya üniversite mezunu annelerin çocuklarının çoğu (%80,0) kolay bir geçiş süreci yaşamıştır ($p<0,05$). Ayrıca, tam zamanlı kreşe giden çocukların tamamı (%100,0) kolay bir geçiş süreci yaşarken, kreşe gitmeyen veya yarı zamanlı kreşe giden çocukların tamamı (%100,0) zor bir geçiş süreci deneyimlemiştir ($p<0,05$).

Çizelge 3.7. Çocukların geçiş deneyimlerine göre sosyodemografik özellikleri (n=12).

Sosyodemografik özellikler	Kolay geçiş (n=5)		Orta/zor geçiş (n=7)		p ⁺
	S	%	S	%	
Cinsiyet					
Erkek	1	20,0	3	42,9	>0,05
Kız	4	80,0	4	57,1	
Anne eğitim durumu					
Ortaokul	1	20,0	6	85,7	<0,05
Lise	1	20,0	1	14,3	
Üniversite	3	60,0	-	-	
Baba eğitim durumu					
Ortaokul	1	20,0	6	86,0	>0,05
Lise	2	40,0	1	14,0	
Üniversite	2	40,0	-	-	
Ailedeki toplam birey sayısı					
≤ 3	3	60,0	2	28,6	>0,05
4-5	1	20,0	3	42,8	
> 5	1	20,0	2	28,6	
Kreşte geçirilen zaman					
Hiç	-	-	2	28,6	<0,05
15 saat/hafta	-	-	5	71,4	
30 saat/hafta	5	100,0	-	-	

⁺ Fisher’s exact test

3.2.6. Çocukların Antropometrik Ölçümleri

Araştırmaya katılan çocukların (n=12) yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu ve yaşa göre BKİ z-skorumları Çizelge 3.8’de yer almaktadır. Toplamda 195 yaşa göre vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve BKİ z-skoru analiz edilmiştir. Geçiş öncesi dönemde çocukların yaşa göre vücut ağırlığı z-skorumları ortalaması $0,6\pm1,2$ iken, geçiş süreci ve takip döneminde $0,2\pm1,3$

olarak kaydedilmiştir. Çocukların yaşa göre boy uzunluğu z-skorumları, geçiş öncesi dönemde $0,3 \pm 1,0$, geçiş sürecinde $-0,2 \pm 1,2$ ve takip döneminde $0,0 \pm 1,3$ olarak belirlenmiştir. Çocukların yaşa göre BKİ z-skorumları ise, geçiş öncesi $0,6 \pm 0,8$, geçiş sürecinde $0,5 \pm 0,9$ ve takip döneminde $0,4 \pm 0,9$ olarak belirlenmiştir.

Çizelge 3.8. Çocukların çalışma boyunca yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu ve yaşa göre BKİ z-skorumları (n=12).

z-skorum	Geçiş öncesi		Geçiş süreci		Takip dönemi	
	N	$\bar{x} \pm SS$	N	$\bar{x} \pm SS$	N	$\bar{x} \pm SS$
Yaşa göre vücut ağırlığı	22	$0,6 \pm 1,2$	27	$0,2 \pm 1,3$	25	$0,2 \pm 1,3$
Yaşa göre boy uzunluğu	19	$0,3 \pm 1,0$	19	$-0,2 \pm 1,2$	24	$0,0 \pm 1,3$
Yaşa göre BKİ	19	$0,6 \pm 0,8$	19	$0,5 \pm 0,9$	21	$0,4 \pm 0,9$

BKİ: Beden kütle indeksi; N: ölçüm sayısı

3.2.7. Çocukların Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımları

Çocukların başlangıç, geçiş sonrası ve son değerlendirme aşamalarında 3 günlük besin tüketim kayıtlarından elde edilen enerji ve makro besin ögesi alımlarına ilişkin sonuçlar Çizelge 3.9’da sunulmuştur. Son değerlendirmede, çocukların %66,0’sı (n=8) ikinci aşama amino asit karışımından üçüncü aşama amino asit karışımına tamamen geçmişken, Katılımcı 1 ve Katılımcı 12 tek doz üçüncü aşama amino asit karışımı almaktadır. Katılımcı 3 ve Katılımcı 8 ise ikinci aşama amino asit karışımına geri dönmüştür.

Enerji alımı başlangıçta 1195 kkal/gün (Q1:1092, Q3:1292 kkal/gün) iken, geçiş sonrası 1200 kkal/gün (Q1:1141, Q3:1288 kkal/gün) ve son değerlendirmede 1267 kkal/gün (Q1:1068, Q3:1315 kkal/gün) olarak belirlenmiştir. Toplam protein alımları başlangıç, geçiş sonrası ve son değerlendirme dönemlerinde sırasıyla 3,1 g/kg/gün (Q1:2,9, Q3:3,4 g/kg/gün), 3,0 g/kg/gün (Q1:2,8, Q3:3,1 g/kg/gün) ve 3,4 g/kg/gün (Q1:2,9, Q3:3,8 g/kg/gün) olup, toplam protein alımının başlangıç ve geçiş sonrası dönemlerinde %88,0’inin, son değerlendirme döneminde %90,0’inin amino asit karışımından geldiği görölmektedir. İkinci aşama amino asit karışımı ile günlük protein alımı başlangıçta 2,7 g/kg (Q1:2,5, Q3:2,9 g/kg)’dan son değerlendirme döneminde 0 g/kg (Q1: 0, Q3:1,8 g/kg)’a düşerken, üçüncü aşama amino asit karışımı ile protein alımı son değerlendirmede 2,5 g/kg (Q1: 1,2, Q3:3,0 g/kg)’a yükselmiştir.

Çizelge 3.9. Çocukların başlangıç, geçiş sonrası ve son değerlendirmede diyetle enerji ve makro besin ögesi alımları (n=12).

Enerji ve Makro Besin Ögeleri	Başlangıç değerlendirme	Geçiş sonrası değerlendirme	Son değerlendirme
	Ortanca (Q1 – Q3)	Ortanca (Q1 – Q3)	Ortanca (Q1 – Q3)
Enerji			
kkal/gün	1195 (1092 – 1292)	1200 (1141 – 1288)	1267 (1068 – 1315)
EAR %	99,0 (88,0 – 120,0)	92,0 (86,0 – 98,0)	99,0 (91,0 – 108,0)
Karbonhidrat			
g/gün	176 (154 – 204)	163 (152 – 186)	166 (141 – 186)
g/kg/gün	10 (9 – 14)	10 (8 – 11)	10 (8 – 11)
% enerji	59,0 (58,0 – 61,0)	56,0 (54,0 – 59,0)	54,0 (52,0 – 55,0)
Yağ			
g/gün	30 (26 – 39)	36 (33 – 39)	34 (31 – 43)
g/kg/gün	2,1 (1,4 – 2,8)	2,1 (1,9 – 2,3)	2,3 (1,7 – 2,6)
% enerji	24,0 (21,0 – 27,0)	27,0 (26,0 – 28,0)	27,0 (24,0 – 30,0)
Toplam protein			
g/gün	49 (44 – 59)	56 (51 – 58)	56 (50 – 62)
g/kg/gün	3,1 (2,9 – 3,4)	3,0 (2,8 – 3,1)	3,4 (2,9 – 3,8)
% enerji	16,0 (14,0 – 19,0)	18,0 (16,0 – 19,0)	19,0 (18,0 – 21,0)
Doğal protein			
g/gün	7 (6 – 7)	7 (6 – 8)	6 (5 – 7)
g/kg/gün	0,4 (0,3 – 0,5)	0,4 (0,3 – 0,5)	0,4 (0,3 – 0,4)
% enerji	2,1 (1,7 – 2,3)	2,3 (1,7 – 2,7)	1,9 (1,6 – 2,2)
% toplam protein	13,0 (11,0 – 14,0)	13,0 (9,0 – 16,0)	10,0 (10,0 – 11,0)
Protein eşdeğeri (AA karışımı)			
g/gün PE	44 (39 – 49)	47 (44 – 51)	47 (45 – 53)
g/kg/gün PE	2,7 (2,6 – 2,9)	2,5 (2,4 – 2,7)	3,0 (2,6 – 3,5)
% enerji	14,0 (12,0 – 16,0)	16,0 (14,0 – 16,0)	17,0 (16,0 – 18,0)
% toplam protein	88,0 (86,0 – 89,0)	88,0 (84,0 – 91,0)	90,0 (90,0 – 90,0)
İkinci aşama AA karışımı			
g/gün PE	41 (36 – 47)	35 (9 – 40)	0 (0 – 31)
g/kg/gün PE	2,7 (2,5 – 2,9)	1,7 (0,7 – 2,6)	0,0 (0,0 – 1,8)
Üçüncü aşama AA karışımı			
g/gün PE	–	15 (3 – 26)	45 (15 – 46)
g/kg/gün PE	–	0,6 (0,2 – 1,7)	2,5 (1,2 – 3,0)

AA: amino asit; PE: protein eşdeğeri; EAR: tahmini ortalama gereksinim

3.2.8. Çocukların Besin Tüketim Sıklıklarına İlişkin Bulgular

Çocukların tüm değerlendirme aşamalarında besin tüketim sıklıkları Çizelge 3.10'da yer almaktadır. Fenilketonürlü çocuklar tarafından en sık tüketilen besin grupları taze meyve ve sebzeler olmuştur. Çeşitli besin grupları için haftalık ortanca porsiyon sayısı başlangıçtan, geçiş sonrası ve son değerlendirme dönemine kadar nispeten sabit kalmıştır. Çocuklar

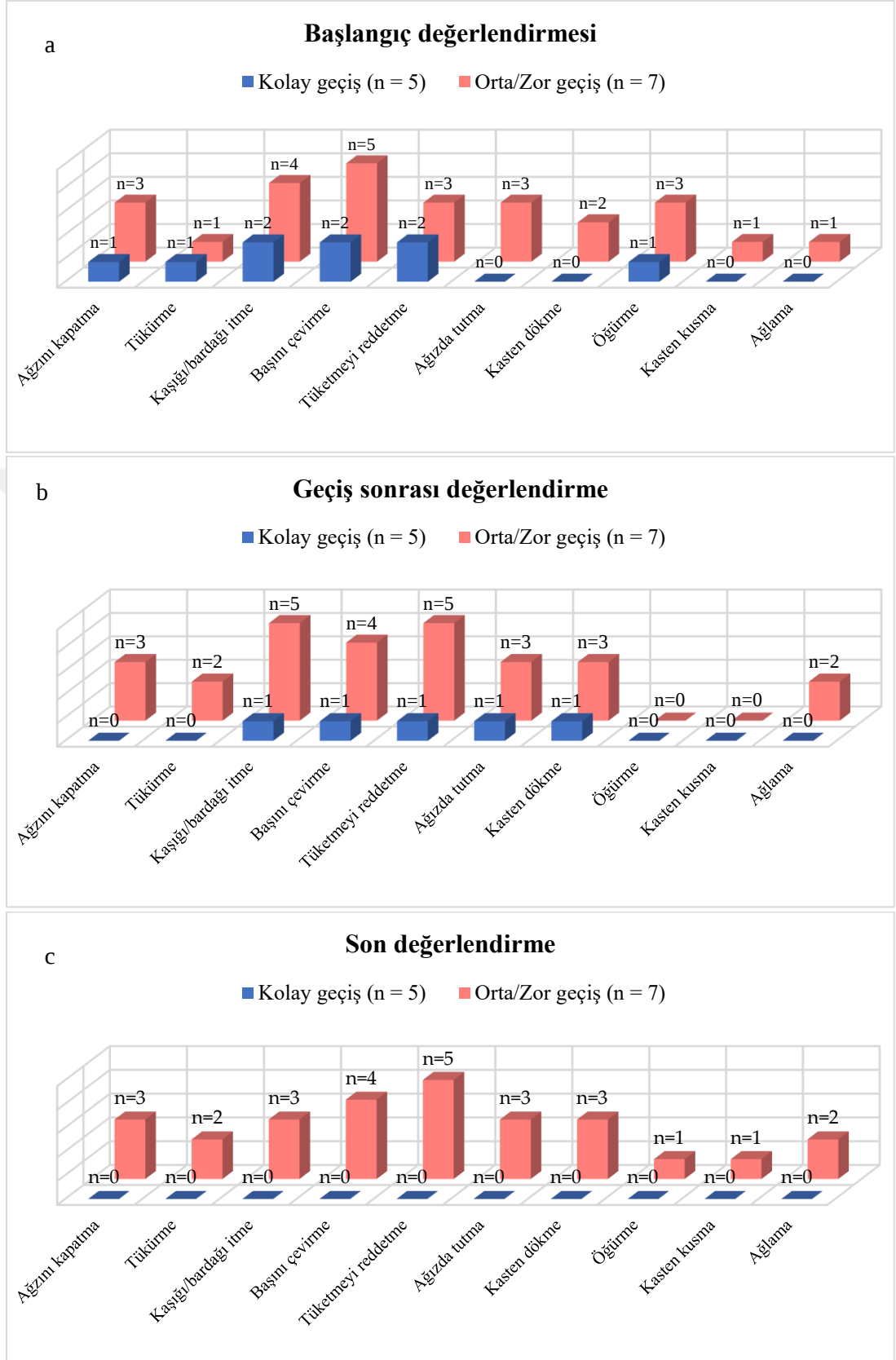
tarafından tüketilen besinlerin çeşitliliği başlangıçta ortalama 31 farklı besin/hafta (Q1:26, Q3:37) iken, son değerlendirmede 36 besin/hafta'ya (Q1:26, Q3:40) yükselmiştir.

Çizelge 3.10. Başlangıç, geçiş sonrası ve son değerlendirme sırasında çocuklar tarafından belirli yiyecek/yiyecek gruplarının haftalık tüketim sıklığı (n=12).

Besin/Besin grubu	Porsiyon	Miktar (porsiyon/hafta)		
		Başlangıç değerlendirme	Geçiş sonrası değerlendirme	Son değerlendirme
		Ortanca (Q1–Q3)		
Meyve (taze)	80-100 g	10 (7–14)	10 (7–18)	7 (6–14)
Sebze	20-60 g	8 (7–10)	10 (7–16)	11 (7–16)
Düşük proteinli süt	200-250 mL	7 (5–13)	7 (3–8)	4 (1–7)
Tereyağ/margarin/bitkisel yağ	5 g	7 (6–16)	7 (3–17)	12 (3–21)
Düşük proteinli peynir	20 g	6 (1–7)	5 (1–11)	3 (0–5)
Düşük proteinli ekmek	30-70 g	6 (3–11)	6 (4–14)	7 (4–12)
Patates cipsi, mısır/pirinç atıştırmalıkları, patlamış mısır	15-25 g	6 (3–7)	5 (2–7)	6 (2–7)
Düşük proteinli makarna, noodle, pirinç, kuskus	80-100 g (pişmiş)	3 (1–5)	2 (2–4)	4 (2–6)
Patates (haşlanmış, fırında)	80 g	2 (0–3)	1 (0–2)	1 (0–3)
Patates (kızartma)	45-55 g	2 (1–2)	2 (1–2)	1 (1–2)
Düşük proteinli sosis/burger/balık ikamesi	80 g	1 (0–3)	2 (0–4)	2 (1–4)
Besin çeşiti/hafta		31 (26–37)	31 (27–42)	36 (26–40)

3.2.9. Amino Asit Karışımı Tüketimine Yönelik Davranışlar

Çocukların amino asit karışımına yönelik sergiledikleri olumsuz davranışlar Şekil 3.4'te sunulmuştur. Başlangıç değerlendirmesi sırasında ikinci aşama amino asit karışımına yönelik davranışlar (Şekil 3.4.a) değerlendirilirken, geçiş sonrası (Şekil 3.4.b) ve son değerlendirme (Şekil 3.4.c) sırasında üçüncü aşama amino asit karışımına yönelik davranışlar incelenmiştir. Her iki amino asit karışımı tüketimine sırasında en sık gözlenen zorlayıcı davranışlar; kaşığı veya bardağı itme, başını çevirme ve tüketmeyi reddetmedir (Şekil 3.4). Zorlayıcı davranışlar, üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçişte zorlanan çocuklarda (n=7, 58,3), kolay geçiş yapan çocuklara kıyasla (n=5, %41,7) daha sık görülmüştür. Son değerlendirmede, üçüncü aşama amino asit karışımına kolay geçiş yapan çocukların (n=5, %41,7) üçüncü aşama amino asit karışımı tüketimine yönelik herhangi bir olumsuz davranış bildirilmemiştir (Şekil 3.4.c).



Şekil 3.4. Çocukların başlangıç aşamasında ikinci aşama amino asit karışımı (a), geçiş sonrası (b) ve son değerlendirmede (c) üçüncü aşama amino asit karışımlarına yönelik olumsuz davranışları.

3.2.10. Psikososyal Değerlendirme

Çocukların geçiş deneyimi ve psikososyal durumları arasındaki ilişki Çizelge 3.11’de yer almaktadır. Amino asit karışımı geçişi kolay (n=5, %41,7) ya da orta/zor (n=7, %58,3) olan çocukların, başlangıç, geçiş sonrası ve son değerlendirme dönemlerinde besin neofobisi ve genel neofobi skoru, annenin anksiyete puanı ve çocukların davranış tutum ölçeği alt başlıkları olan canlılık/dışa dönüklük, negatif duygulanım ve çabalı kontrol puanlarında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 3.11. Çocukların geçiş deneyimi ve psikososyal durumları arasındaki ilişki

Psikososyal Değerlendirme		Kolay geçiş (n=5)	Orta/Zor geçiş (n=7)	p ⁺
		$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	
Besin neofobisi				
	Başlangıç	35 $\pm$ 9	37 $\pm$ 17	>0,05
	Geçiş sonrası	36 $\pm$ 8	34 $\pm$ 10	>0,05
	Son	34 $\pm$ 9	33 $\pm$ 12	>0,05
Genel neofobi				
	Başlangıç	20 $\pm$ 8	19 $\pm$ 7	>0,05
	Geçiş sonrası	20 $\pm$ 7	18 $\pm$ 7	>0,05
	Son	18 $\pm$ 7	17 $\pm$ 6	>0,05
Çocuk Davranış Ölçeği				
Canlılık/Dışa Dönüklük	Başlangıç	4,5 $\pm$ 1,1	4,7 $\pm$ 0,4	>0,05
	Geçiş sonrası	5,0 $\pm$ 1,1	4,7 $\pm$ 0,3	>0,05
	Son	4,7 $\pm$ 0,9	4,7 $\pm$ 0,5	>0,05
Negatif Duygulanım	Başlangıç	5,1 $\pm$ 0,6	4,4 $\pm$ 1,0	>0,05
	Geçiş sonrası	4,9 $\pm$ 0,5	4,4 $\pm$ 1,1	>0,05
	Son	4,9 $\pm$ 0,4	4,6 $\pm$ 0,8	>0,05
Çabalı Kontrol	Başlangıç	5,2 $\pm$ 0,6	4,8 $\pm$ 1,1	>0,05
	Geçiş sonrası	5,3 $\pm$ 1,0	5,0 $\pm$ 1,1	>0,05
	Son	5,7 $\pm$ 1,0	4,9 $\pm$ 1,2	>0,05
Anne anksiyete puanı				
	Başlangıç	8 $\pm$ 6	10 $\pm$ 7	>0,05
	Geçiş sonrası	8 $\pm$ 7	9 $\pm$ 8	>0,05
	Son	10 $\pm$ 12	8 $\pm$ 7	>0,05

⁺ Bağımsız örneklem t testi

3.2.11. Besin Neofobisi, Besin Çeşitliliği ve Anne Eğitim Düzeyi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Çocukların besin neofobisi, diyetlerindeki besin çeşitliliği ve anne eğitim düzeyi arasındaki korelasyon, Çizelge 3.12’de sunulmuştur. Başlangıç, geçiş sonrası ve son değerlendirme dönemlerinde, çocukların diyetlerindeki besin çeşitliliği ile besin neofobisi

skoru arasında güçlü pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r>0,6$, $p<0,05$). Bu sonuçlar, besin neofobisi daha yüksek olan çocukların (besin neofobisi puanı daha düşük olan grup) diyetlerinde daha az çeşitlilik olduğunu göstermektedir. Tüm değerlendirme aşamalarında (başlangıç, geçiş sonrası ve son değerlendirme), anne eğitim durumu ile besin çeşitliliği ve besin neofobisi skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.12. Besin neofobi skoru, besin çeşitliliği ve anne eğitim düzeyi arasındaki korelasyon.

Değişken	Besin çeşitliliği		Anne eğitim durumu [†]	
	r^+	p	r^{++}	p
Besin çeşitliliği				
Başlangıç	----	----	0,52	>0,05
Geçiş sonrası	----	----	0,51	>0,05
Son	----	----	0,57	>0,05
Besin neofobi skoru				>0,05
Başlangıç	0,68	<0,05	0,14	>0,05
Geçiş sonrası	0,64	<0,05	0,42	>0,05
Son	0,68	<0,05	0,13	>0,05

[†] Düşük (ortaokul mezunu) ve yüksek (lise/üniversite mezunu) olarak iki gruba ayrılmıştır.

⁺ Spearman korelasyon katsayısı, ⁺⁺ Nokta çift serili korelasyon katsayısı

3.2.12. Geçiş Sürecinde Ebeveyn Deneyimi

Aşamalı ve rehber eşliğinde üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecinde annelerin genel deneyimleri, rehber ve ek materyallere ilişkin görüşleri, geçiş sürecini etkileyen diğer faktörler ve geçiş sürecini iyileştirmeye yönelik önerileri Çizelge 3.13'te sunulmuştur.

Geçiş süreci kolay olan çocukların annelerinin tamamı (%100,0), geçiş sürecine yönelik genel deneyimlerini “iyi” veya “kolay” olarak tanımlamışlardır. “İyi idi. Oldukça pürüzsüz ilerledi.” (Katılımcı 5, kolay geçiş). Ancak, geçiş süreci orta/zor olan çocukların annelerinin çoğu (%86,0), deneyimi “zor” ya da “stresli” olarak tanımlamıştır. Bir anne, çocuğunun başlangıçta üçüncü aşama amino asit karışımını tüketmek istemediğini, ancak sonunda alıştığını belirtmiştir. “Başlangıçta zordu, sürekli kendi mamasını içmek istedi, sonra sonunda yeni mamayı istemeye başladı. Fena değildi ama kolay olmadı.” (Katılımcı 7, orta/zor geçiş).

Annelerin aşamalı geçiş rehberi ve ek materyallere yönelik deneyimleri sorulduğunda, geçiş süreci kolay olan çocukların annelerinin çoğu (%60,0) olumlu deneyim bildirirken, %40,0'ı rehberin geliştirilmeye açık noktaları olduğunu bildirmiştir. “Mamayı kendi

bardağından içmeyi ve stickerlarını sevdi.” (Katılımcı 5, kolay geçiş). “Rehberdeki adımlardan daha hızlı geçiş yapabiliirdi.” (Katılımcı 9, kolay geçiş). Geçiş süreci orta/zor olan çocukların annelerinin %29,0'u geçiş rehberi ve ek materyallere yönelik deneyimlerini olumlu olarak değerlendirirken, %29,0'u süreci zor ve stresli bulduklarını, %42,0'si ise karışık görüş bildirmişlerdir. “Süreci yönetmek zordu, çok fazla zaman aldı ve kızım çok üzüldü. Adım adım geçmek iyi bir fikirdi.” (Katılımcı 3, orta/zor geçiş).

Annelerin kreş/okulla ilgili deneyimleri değerlendirildiğinde, üçüncü aşama amino asit karışımlarına kolay geçiş yapan gruptaki annelerin çoğu (%80,0), kreşle ilgili genel memnuniyetlerini ifade ederken, orta/zor geçiş yaşayan gruptaki annelerin çoğu, kreşle ilgili olumsuz deneyimlerini iletmişlerdir. “Kreş gerçekten çok yardımcı oldu. İlerlemeden memnunnardı.” (Katılımcı 11, kolay geçiş). “Kreş oğlumu gerçekte olduğundan daha iyi ilerleme kaydediyormuş gibi gösterdi, ama durum öyle değildi.” (Katılımcı 12, orta/zor geçiş).

Anneler, geçiş sürecinin kişisel/ailevi, hastalık ve geçiş sürecinde rutin oluşturmama ve tutarsız yaklaşım gibi nedenlerle etkilendiğini bildirmişlerdir. “Sık hastalandığı için zorlandı.” (Katılımcı 5, kolay geçiş). “Yakın zamanda bir bebeğimiz daha oldu ve kızımın bu nedenle ilgi eksikliği yaşadığını düşünüyorum.” (Katılımcı 3, orta/zor geçiş). “Sorun sadece kreşte tüketmesi ama haftasonları evdeyken içmemesiydi.” (Katılımcı 1, orta/zor geçiş).

Anneler, geçiş sürecini iyileştirmek için pratik önerilerde bulunmuşlardır. Bu öneriler arasında, çocukların yeni mamayı kabul etme sürecini kolaylaştırmak için videolar hazırlanması, yetişkinlerin çocuklarla üçüncü aşama amino asit karışımını tüketmenin önemi hakkında daha fazla konuşması ve benzer süreci deneyimlemekte olan ailelerle konuşmak gibi öneriler bulunmaktadır. “Başka çocukların yeni mamayı içtiği videolar olsa iyi olur.” (Katılımcı 10, kolay geçiş). Bir anne, geçişte zorlanan çocuklarda cGMP'ye geçiş gibi alternatiflerin daha erken aşamalarda gözden geçirilmesinin daha iyi olacağını belirtmiştir. Başka bir anne ise hızlı geçiş yaptıkları için zorlandıklarını, talimatlara uyup daha yavaş geçmenin daha iyi olacağını düşündüğünü bildirmiştir. “Yeni mamaya geçmek için daha fazla zaman ayırabilirdik ama talimatlara uymadık. Daha yavaş ilerlemeliydik.” (Katılımcı 12, orta/zor geçiş).

Çizelge 3.13. Annelerin geçiş süreci deneyimleri (n=12).

	Kolay geçiş yapan gruptaki çocukların anneleri (n=5)		Orta/Zor geçiş yapan gruptaki çocukların anneleri (n=7)	
	S (%)	Alıntı	S (%)	Alıntı
Geçiş sürecine yönelik genel deneyim				
Kolay/İyi	5 (%100,0)	• “İyi idi. Oldukça pürüzsüz ilerledi.” (Katılımcı 5) • “Kolaydı. Düzgün ilerledi. Süreç boyunca onu sürekli övdük.” (Katılımcı 10)	1 (%14,0)	• “İyi geçti. İçeceklerle arası daha iyi.” (Katılımcı 6)
Zor/Zorlayıcı	-	-	6 (%86,0)	• “Zordu çünkü çocuğumu zorlamak ve kızdırmak istemedim, ama aynı zamanda geçişin hepimiz için işleri kolaylaştıracağını biliyordum. Bu durum beni stresli hissettirdi.” (Katılımcı 1) • “Başlangıçta zordu, sürekli kendi mamasını içmek istedi, sonra sonunda yeni mamayı istemeye başladı. Fena değildi ama kolay olmadı.” (Katılımcı 7)
Geçiş rehberi ve ek materyallere yönelik deneyim				
Pozitif deneyim	3 (%60,0)	• “Mamayı kendi bardağından içmeyi ve stickerlarını sevdi.” (Katılımcı 5) • “Denemesi için farklı aromaların gönderilmesi iyi idi.” (Katılımcı 10)	2 (%29,0)	• “Adım adım geçmek iyiydi. Bence bu tempo mükemmeldi. Evde başka birçok şey yaşıyordum, bu yüzden daha hızlı geçmek zor olabilirdi.” (Katılımcı 7)
Zor/Stresli	-	-	2 (%29,0)	• “Adımları takip etmek zor ve stresliydi.” (Katılımcı 1)
Karışık/Geliştirilebilir	2 (%40,0)	• “Rehberdeki adımlardan daha hızlı geçiş yapabiliirdi.” (Katılımcı 9)	3 (%42,0)	• “Süreci yönetmek zordu, çok fazla zaman aldı ve kızım çok üzüldü. Adım adım geçmek iyi bir fikirdi.” (Katılımcı 3)
Kreş/okulla ilgili deneyim				
Güven/Tatmin/Memnuniyet	4 (%80,0)	• “Çok iyi. Eğer pakette bir miktar mamayı içmeden bıraktıysa öğretmeni sonraki sefer içerken takip etti.” (Katılımcı 5) • “Kreş gerçekten çok yardımcı oldu. İlerlemeden memnunnardı.” (Katılımcı 11)	1 (%14,0)	• “Kreş bize yardımcı olmak ve adımları takip etmek için elinden geleni fazlasıyla yaptı.” (Katılımcı 8)
Kaygı/Sorun	1 (%20,0)	• “Okul daha çok yardımcı olabilirdi. Çok vakit alacağını düşündüler. Kontrol etmek için yeterli vakitleri yokmuş....” (Katılımcı 9)	4 (%57,0)	• “Kreş oğlumu gerçekte olduğundan daha iyi ilerleme kaydediyormuş gibi gösterdi, ama durum öyle değildi.” (Katılımcı 12)
Kreşe başlamamış olanlar	-	-	2 (%29,0)	• Katılımcı 3 ve Katılımcı 6

Çizelge 3.13. (devam) Annelerin geçiş süreci deneyimleri (n=12).

	Kolay geçiş yapan gruptaki çocukların anneleri (n=5)		Orta/Zor geçiş yapan gruptaki çocukların anneleri (n=7)	
	S (%)	Alıntı	S (%)	Alıntı
Geçiş sürecini etkileyen diğer faktörler [†]				
Kişisel/Ailevi	2 (%40,0)	• “Babasıyla yaşadığı problem... Bu süreçte babasıyla çok iletişimde değildi, bu onu olumsuz etkiledi.” (Katılımcı 9)	5 (%71,0)	• “Yakın zamanda bir bebeğimiz daha oldu ve kızımın bu nedenle ilgi eksikliği yaşadığını düşünüyorum.” (Katılımcı 3)
Hastalık	1 (%20,0)	• “Sık hastalandığı için zorlandı.” (Katılımcı 5)	3 (%43,0)	• “Başta iyiydi ama sonra hastalandı ve her şey yanlış gitti.” (Katılımcı 12)
Tutarsızlık/Rutin oluşturmama	-	-	3 (%43,0)	• “Sorun sadece kreşte tüketmesi ama haftasonları evdeyken içmemesiydi.” (Katılımcı 1) • “Evde ilgi bekleyen diğer çocuklar da olduğu için her gün istikrarı korumakta zorlandık.” (Katılımcı 4)
Yok	2 (%40,0)	• “Hiçbir şey... Bu dönemde tatile bile gittik ama orda da süreci iyi yönettik.” (Katılımcı 11)	-	-
Geçiş sürecini iyileştirmeye yönelik öneriler				
Pratik öneriler	4 (%80,0)	• “Belki bir yetişkinin mamayı tüketmenin önemi hakkında çocukla daha çok konuşması....” (Katılımcı 5) • “Başka çocukların yeni mamayı içtiği videolar olsa iyi olur.” (Katılımcı 10) • “Daha hızlı geçmek belki... Ama bu kan değerlerini nasıl etkiler?” (Katılımcı 11)	5 (%71,0)	• “Sanırım yeni mamaya daha küçük yaşta geçseydik daha iyi olabilirdi, büyüdükçe daha çok fikri olmaya başladı. Benzer süreçte olan başka bir aileyle konuşmak da iyi olurdu.” (Katılımcı 3) • “Glikomakropeptite geçene kadar zordu. Bence çocuk zorlanıyorsa alternatifler daha erken aşamada gözden geçirilmeli.” (Katılımcı 4) • “Yeni mamaya geçmek için daha fazla zaman ayırabilirdik ama talimatlara uymadık. Daha yavaş ilerlemeliydik.” (Katılımcı 12)
Öneri yok	1 (%20,0)	• “Önerim yok. Kızım kolayca geçti.” (Katılımcı 2)	2 (%29,0)	• “Hiçbir şeyi değiştirmedim.” (Katılımcı 7)

[†] Birden fazla faktör belirtilmiştir.

4. TARTIŞMA

Bu çalışma, FKÜ'lü çocuklarda ikinci aşama amino asit karışımlarından üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçişte mevcut durumu değerlendirmeyi ve bu sürecin geliştirilmesi için uygun yaklaşımı araştıran ilk çalışmadır. Araştırmanın değerlendirme bölümünde (Bölüm I), üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş yapmış olan çocukların (n=16) ailelerinin deneyimleri incelenmiştir. Bu süreçte, tutarlı ve istikrarlı bir yaklaşımın yanı sıra FKÜ'lü çocuklara ve ailelerine, metabolizma diyetisyenleri, sağlık profesyonelleri, okul/kreş personeli, akranlar ve diğer aile üyeleri tarafından sürekli destek sağlanmasının önemi ortaya konmuştur. Çalışmanın ilk bölümünden elde edilen bulgulara dayanarak, üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş adımlarını içeren aşamalı bir rehber geliştirilmiş ve rehberin etkinliği, geçiş sürecinde olan çocuklar (n=12) ile bir pilot çalışma yapılarak değerlendirilmiştir. Aşamalı geçiş rehberine uyum sağlayan FKÜ'lü çocuklarda geçişin başarılı olduğu ancak bu sürecin kararlılık, süreklilik ve yakın takip gerektirdiği, ayrıca annenin eğitim düzeyi ve çocuğun kreşe gitme durumunun geçiş deneyimini etkilediği belirlenmiştir.

4.1. Çocukların Sosyodemografik Özellikleri

Fenilketonüri başlangıçta FKÜ'lü çocukların ebeveynlerinin, daha sonra FKÜ'lü adolesan ve yetişkinlerin, diyet tedavisiyle ilgili bilgi sahibi olmalarını ve önerilere uymalarını gerektirmektedir (Witalis vd., 2017). Tıbbi beslenme tedavisi yaşam boyu devam eder ve karmaşık bilgiler içerir (Vockley vd., 2014). Çalışmalar ailenin eğitim düzeyi, gelir seviyesi, aile yapısı (bekar veya evli olma durumu), akran veya kardeşlerin varlığı gibi çeşitli sosyodemografik faktörlerin FKÜ'lü çocukların diyetle uyumunu etkilediğini ortaya koymaktadır (Alaei vd., 2011; Bekhof vd., 2003; MacDonald vd., 2008; Olsson vd., 2007; Özalp vd., 1998; Wiasbren vd., 1997).

Ailenin düşük eğitim seviyesi, fenilalaninden kısıtlı diyetle ilgili kuralların ve tedavinin öneminin kavranmasını zorlaştırabilir ve dolayısıyla diyetle uyumu olumsuz yönde etkileyebilir (Alaei vd., 2011). Türkiye'de yapılan bir çalışmada (Gokmen Ozel vd., 2008), annelerin FKÜ'de kullanılan değişim sistemi hakkındaki bilgi düzeyleri ile çocuklarının kan fenilalanin düzeyleri arasında negatif ilişki rapor edilmiştir. Benzer şekilde, Bekhof vd. (2003) tarafından yapılan bir çalışmada, ebeveynlerin hastalıkla ilgili daha fazla bilgi sahibi olması çocukta daha düşük kan fenilalanin düzeyleri ile ilişkilendirilmesine rağmen, ailenin eğitim düzeyi, hastanın fenilalanin toleransı, yaşı ve etnik kökeni gibi karıştırıcı faktörler analize

dahil edildiğinde bu etki ortadan kalkmıştır. Reber vd. (1987) ile MacDonald vd. (2008) tarafından yapılan çalışmalarda, çocukların kan fenilalanin düzeyi ile ailenin eğitim seviyesi arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde, Alaei vd. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada, farklı eğitim seviyelerine sahip ebeveynlerin çocuklarının metabolik kontrolünde anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Olsson vd. (2007), ailenin eğitim seviyesinin çocuğun metabolik kontrolünü öngörmeye belirleyici olmadığını belirtirken, Shulman vd. (1991) daha yüksek eğitim düzeyine sahip ebeveynlerin çocuklarının kan fenilalanin seviyelerinin daha düşük olduğunu bildirmiştir. Bu araştırmanın pilot çalışma bölümünde (Bölüm II), annelere geçiş sürecinde yoğun rehberlik verilmesine rağmen, annelerin eğitim düzeyinin çocukların geçiş deneyimi ile ilişkili olduğu görülmüş, daha yüksek eğitim seviyesine sahip annelerin çocuklarının üçüncü aşama amino asit karışımlarına daha kolay geçiş yaptıkları gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Ancak, babaların eğitim düzeyinin geçiş süreci üzerinde belirgin bir etkisi bulunmamıştır (Çizelge 3.7). Anneler başta olmak üzere, ebeveynin eğitim seviyesi, çocuğun üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecinde dikkate alınması gereken önemli bir faktördür. Düşük eğitim seviyesine ve FKÜ hakkında yetersiz bilgiye sahip olan ebeveynler için tek bir öğretim yöntemi yeterli olmayabilir. Bu nedenle, FKÜ'lü çocukların tıbbi beslenme tedavisine yönelik eğitimler verilirken birincil bakımveren başta olmak üzere ebeveynlerin eğitim düzeyi ve öğrenme kapasitesi gibi farklılıklar göz önünde bulundurulmalı ve buna yönelik stratejiler uygulanmalıdır.

Bu çalışmanın değerlendirme bölümüne (Bölüm I) dahil edilen çocukların çoğu (%81,0) ailedeki ilk FKÜ hastasıdır. Ablası ya da abisi FKÜ'lü olan çocukların üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş süreci ortalamasının (1 ay [0–2 ay]), olmayanlara kıyasla (6 ay [0-32 ay]) daha kısa olduğu görülmüştür. Ayrıca, FKÜ'lü ablası ya da abisi olan çocuklar (ortalama yaş: 4,2 yıl [3,9-4,7 yıl]), olmayanlara kıyasla (ortalama yaş: 5,0 yıl [3,1-8 yıl]) üçüncü aşama amino asit karışımlarına yaklaşık 8 ay erken geçiş yapmıştır. Ancak pilot çalışma (Bölüm II) bölümünde FKÜ'lü ablası/abisi olan çocuklardan ($n=2$, %17,0) biri üçüncü aşama amino asit karışımına kolay geçiş yaparken diğeri süreci tamamlayamamıştır (veriler bulgulara gösterilmemiştir). Amino asit karışımı geçiş sürecinde benzer deneyimleri yaşamış ve yeni amino asit karışımına geçiş yapmış bir abi/ablanın varlığı çocuğa rol model olabilir ve ekstra motivasyon sağlayabilir. Aynı zamanda, aynı süreci daha önce yaşamış olan ebeveynler, geçiş sürecindeki olası zorlukları bildiğinden karşılaşılan zorluklara rağmen bu sürecin başarılı bir şekilde tamamlanabileceğini düşünebilirler. Diğer taraftan, geçiş sürecinde bir önceki çocukla yaşanan olumsuz deneyim, ailede bu sürece yeniden başlamaya karşı isteksizlik oluşturarak sürecin gecikmesine de yol açabilir.

Evde yaşayan kişi sayısının evin genel refah düzeyini etkilediği (Hacettepe Üniversitesi Nüfus Araştırmalara Enstitüsü, 2014) ve özellikle evde anaokul çağında birden fazla çocuk olmasının çocuğa gösterilen ilgiyi azaltabileceği bilinmektedir (Aguillon vd., 1982). Ailedeki birey sayısının artmasıyla annenin bilgi düzeyinin azaldığı ve kalabalık aile yapısının FKÜ'lü çocuğun bakımını olumsuz etkilediğini gösteren çalışmaların yanı sıra (Gokmen Ozel vd., 2008; Ipsiroglu vd., 2005), ailedeki birey sayısının hastanın kan fenilalanin düzeyini etkilemediğini gösteren çalışmalar da vardır (Alaei vd., 2011; MacDonald vd., 2008). Medford vd. (2017) tarafından yapılan sistematik bir derlemede, hastaların metabolik kontrolü ile aile büyüklüğu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde, bu araştırmanın pilot çalışma bölümünde ailedeki kişi sayısı ile çocukların geçiş deneyimleri arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (Çizelge 3.7).

Fenilketonürlü çocukların diyet tedavisi üzerine sosyodemografik faktörlerin etkilerini inceleyen çalışma sayısı azdır. Ayrıca, hastalığın nadir olması nedeniyle çoğu çalışmanın az sayıda örnekleme dayandığı ve genellikle kesitsel metodoloji kullanıldığı göz önüne alındığında, sosyodemografik faktörlerin FKÜ'lü çocukların diyet uyumu ve metabolik kontrolü üzerindeki neden-sonuç ilişkilerini değerlendirmek zordur.

4.2. Çocukların Amino Asit Karışımı Geçiş Sürecinin Değerlendirilmesi

Amino asit karışımları FKÜ'nün beslenme tedavisinin şüphesiz en temel ancak zor, zahmetli ve sevilmeyen parçasıdır (MacDonald vd., 2004a). Çocuğun amino asit karışımlarını tüketmesi, ebeveynler için zaman alıcı ve duygusal olarak zorlayıcı olsa da (Ford vd., 2018), bu süreci aileler ve FKÜ'lü çocuklar için olabildiğince rahat hale getirmek son derece önemlidir. Yapılan çalışmalarda, ebeveynler, çocuklarına günde üç kez amino asit karışımı vermenin getirdiği gündelik zorluklardan ve bunun kendilerinde yarattığı yüksek stres ve anksiyeteden bahsetmiş, hatta bunun aile hayatlarını mahvettiğini belirtmişlerdir (Bilginsoy vd., 2005; Ford vd., 2018; Eijgelshoven vd., 2013; MacDonald vd., 1997; MacDonald vd., 2010; MacDonald vd., 2016). Birleşik Krallık'ta yapılan ve FKÜ'lü çocukların ebeveynleri (n=293) ve FKÜ'lü yetişkinlerin (n=338) dahil edildiği geniş kapsamlı bir çalışmada (Ford vd., 2018), hastalığın neden olduğu pratik, sosyal ve psikolojik zorluklar incelenmiş; ebeveynlerin %89'u FKÜ'ye özgü diyetin uygulanmasının büyük çaba gerektirdiğini, %75'i FKÜ'nün genel iyilik halini etkileyecek kadar endişe ve gerginliğe neden olduğunu belirtmişlerdir. MacDonald vd. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, ebeveynlerin veya bakım verenlerin çocuğunun diyetini sürekli düşünme, katı kurallara uyum sağlama, evde

FKÜ'nün beslenme tedavisine uygun yiyeceklerin bulunmasını sağlama, ergenlik dönemindeki zorluklar ve aile yemeğini özenle planlama gibi çeşitli yükler yaşadığı belirtilmiştir.

Bu çalışmanın değerlendirme bölümünde, bazı ebeveynler yeni amino asit karışımını günlük rutinlerine dahil etme konusunda zorlanırken, gerekli zamanı ayırma, rutin ve süreklilik sağlama konusunda bunalmış hissettiklerini ifade etmişlerdir. Ayrıca, ebeveynler üçüncü aşama amino asit karışımlarının çocukların kendi sorumluluklarını almasını ve bağımsızlığını artıracak endişesinin yanı sıra, amino asit karışımının tüketilmesi konusunda çocukları üzerindeki kontrolü kaybetme ve değişimin belirsizliği konusunda endişelerini dile getirmişlerdir (Şekil 3.1). Bazı ebeveynler, çocuklarının amino asit karışımını tükettiğinden emin olmak için üç yaşından sonra bile çocuklarına ikinci aşama amino asit karışımlarını kaşıkla vermeye devam etmişlerdir. Ayrıca, pilot çalışma bölümünde, geçiş deneyimi zor olan çocukların ebeveynlerinin süreci zor ve stresli bulduklarını ifade ettikleri görülmüştür (Çizelge 3.13). Ebeveynler, olumlu, sakin ve tutarlı bir yaklaşımın yanı sıra diyetisyenin güven verici danışmanlığının ve FKÜ'ye yönelik sosyal etkinliklerin duygusal ve pratik destek sağladığını vurgulamışlardır.

Bu çalışma, okul veya kreşteki öğretmenlerin desteğinin geçiş sürecinin başarısında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Değerlendirme bölümüne dahil edilen çoğu ebeveyn, sorumluluğu öğretmenlere devretme konusundaki endişelerine rağmen öğretmenlerin geçiş sürecinde aktif rol oynadığını bildirmiştir (Şekil 3.1). Benzer şekilde, pilot çalışma bölümünde de, kreşe giden çocukların tamamı (n=5, %100,0) kolay bir geçiş süreci deneyimlerken, kreşe gitmeyen ya da yarı zamanlı kreşe giden çocuklar (n=7, %100,0) zor bir geçiş süreci deneyimlemişlerdir ($p<0,05$) (Çizelge 3.7). Çoğu ebeveyn geçiş sürecinde kreş/okul desteğinden memnuniyetini belirtse de, bazı ebeveynler okulun süreçte çocukları kontrol etme ve geri bildirim sağlama mekanizmasını yetersiz bulmuşlardır (Şekil 3.1). Benzer şekilde, Jones vd. (2021) tarafından yapılan bir çalışmada, FKÜ'lü çocukların ebeveynlerinden bazıları okulla ilgili deneyimlerini mükemmel olarak tanımlarken, bazıları çocuklarının metabolik kontrolünü olumsuz etkileyebilecek ölçüde yetersiz ve tehlikeli olarak nitelendirmişlerdir. Çalışmada çocukların öğle yemeklerinde (%40, n=63/159), atıştırmalık (%46, n=71/155) veya amino asit karışımı tüketirken (%30, n=47/157) çoğunlukla denetlenmediği bildirilmiştir. Bu çalışmanın her iki bölümünden elde edilen sonuçlar, geçiş sürecinde öğretmenlerin ve okul/kreş personelinin aktif rol almasının önemini göstermektedir. Ebeveynlerin çocuğun yeni amino asit karışımına geçiş sürecinde olduğu bilgisini okul/kreş öğretmenlerine bildirmesi ve

sağlık uzmanları tarafından öğretmenlere geçiş süreci hakkında eğitim verilmesi geçiş sürecinin başarılı bir şekilde tamamlanması için önemlidir. Bu eğitim, geçiş sürecinin ayrıntıları, öğretmenlerin çocuğa yönelik uygulayabileceği davranışsal stratejiler ve sürecin izlenmesi, yönetilmesi ve geçiş sürecinde ebeveynle işbirliği yapılmasının önemini içermelidir.

4.3. Çocukların Üçüncü Aşama Amino Asit Karışımı Tüketim Durumunun Değerlendirilmesi

Fenilketonürlü hastaların amino asit karışımı tüketimine uyum problemleri devam etmekte ve uyumun özellikle yaşla birlikte azaldığı bilinmektedir (Ievers vd., 2005; MacDonald vd., 2020a; Prince vd., 1997; Schulz ve Bremer, 1995; van Wegberg vd., 2017). Uyumu artırmak için lezzetli, kullanımı rahat, besin ögesi içeriği ve ambalajı geliştirilmiş ve farklı form ve aromalarda amino asit karışımları geliştirilmektedir (Daly vd., 2021; MacDonald vd., 2006a). Ford vd. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada, çocukların %11'inin (n=31/293) ve yetişkinlerin %39'unun (n=133/338) amino asit karışımlarını tüketmedikleri ya da önerilenden az tükettikleri rapor edilmiştir. Çalışmada, hem çocuk hem de yetişkinlerin diyeti uygulamasında en önemli beş zorluktan birinin amino asit karışımlarından duyulan hoşnutsuzluk olduğu belirtilmiştir. Avrupa'da 11 metabolizma merkezinden 72 uzmanın dahil edildiği bir çalışmada (Ahring vd., 2024), çoğu merkez lezzet, koku ve hacim konusunda iyileştirmeler yapılırsa amino asit karışımı tüketimine uyumun artabileceğini bildirmişlerdir. İçime hazır sıvı amino asit karışımlarındaki lezzet, hacim ve ambalajlama gibi yeniliklerin, özellikle adölesanlarda amino asit karışımı tüketimine uyumu artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Gokmen Ozel vd., 2009; MacDonald vd., 2006a). Bu çalışmada, çoğu ebeveyn üçüncü aşama amino asit karışımlarının tat ve kokusunun daha iyi olduğunu ve daha fazla aroma seçeneği olmasının avantajlı olduğunu belirtmiştir. Ancak, bazı çocuklar hacim ya da aromasından dolayı üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçişte zorluk çekmişlerdir (Şekil 3.1). Çocuklar üçüncü aşama amino asit karışımı tüketimine zamanla adapte olsalar da, piyasada çocukların tüketebilecekleri ve sevecekleri çeşitlilik, hacim ve aromada amino asit karışımlarının bulunması önemlidir. Bu noktada, sağlık profesyonelleri ve sanayi işbirliğiyle amino asit karışımlarının geliştirilmesi ve çeşitlendirilmesi üzerinde çalışılması önemlidir. Ayrıca, üçüncü aşama amino asit karışımlarına doğru yaşta geçiş yapılması, amino asit karışımlarına uzun vadeli uyumu artırabilir; ancak bu konuda uzun süreli kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.4. Çocukların Antropometrik Ölçümleri ile Enerji ve Besin Ögesi Alımlarının Değerlendirilmesi

Pilot çalışmaya dahil edilen çocukların yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu ve yaşa göre BKİ z-skorları geçiş öncesi 6 ay, geçiş boyunca ve son değerlendirmeden sonra 6 ay boyunca takip edilmiş ve çocukların büyüme z-skorlarının çalışma boyunca normal aralıklarda olduğu görülmüştür (Çizelge 3.8). Fenilketonüri hastalığının kendisi ve diyet tedavisinin büyüme üzerine etkileri uzun süredir tartışılmakta olup, bugüne kadar yapılmış araştırmalar sınırlı ve bulgular birbiriyle tutarsızdır. Ilgaz vd. (2019) tarafından FKÜ'de büyüme üzerine yapılan bir meta-analiz ve sistematik derlemede, 1990 yılı öncesi araştırmalarda FKÜ'de büyümenin suboptimal, 2010 yılından sonraki araştırmalarda ise normal olduğu ortaya konmuştur. Thiele vd. (2017) büyüme geriliğinin özellikle çocukluk döneminde kazein hidrolizatları alan FKÜ'lü çocuklarda yaygın olduğu, bu nedenle FKÜ'de suboptimal büyümenin fenilalanin kısıtlı diyet ya da hastalığın kendisinden ziyade miadı dolmuş diyet uygulamaları ve eskiden kullanılan düşük kalitedeki amino asit karışımlarından kaynaklandığı rapor edilmiştir. Ancak, Ilgaz vd. (2019) tarafından, FKÜ'lü çocukların yaşamlarının ilk 4 yılı boyunca sağlıklı yaşlıtlarına kıyasla daha kısa ve düşük vücut ağırlığına sahip oldukları ve beslenme tedavisindeki ilerlemelere rağmen optimal büyüme sonuçlarının henüz elde edilemediği rapor edilmiştir. Fenilketonüride büyümeyle ilgili çelişkili sonuçların, uluslararası tedavi protokollerindeki farklı yaklaşımlar ve amino asit karışımlarının mikro besin ögesi içeriklerindeki gelişmelerden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir (Evans vd., 2019a).

Amino asit karışımlarının, doğal protein kaynaklarına kıyasla düşük emilim ve biyoyararlanımı ve bunun FKÜ'de büyüme üzerine olası etkileri konusunda çeşitli endişeler bulunmaktadır (Hoeksma vd., 2005; Jani vd., 2017). Avrupa FKÜ Rehberi (van Wegberg vd., 2017), düşük emilim ve biyoyararlanımın yanı sıra hastaların kan fenilalanin konsantrasyonlarının düşürülmesine yardımcı olmak amacıyla, amino asit karışımlarından alınacak proteinin FAO/WHO/UNU tarafından önerilen güvenilir protein alım düzeylerinden %40 daha fazla olmasını önermektedir. Sentetik azot kaynaklarının büyüme üzerine olumsuz etkileri olabilir, ancak bu konuda yapılan araştırmaların sonuçları tutarsızdır. Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda yaşamın erken dönemlerinde daha fazla protein alımı ile (doğal protein, amino asit karışımlarından gelen eşdeğer protein ya da her ikisi) büyümede daha iyi sonuç elde edildiği rapor edilmiştir (Acosta vd., 1998; Acosta vd., 1999; Acosta ve Yannicelli 1994; Hoeksma vd., 2005). Bunun aksine, FKÜ'de protein alımı ile büyüme arasında herhangi bir

ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Dobbelaere vd., 2003; Schaefer vd., 1994; Weglage vd., 1994). Türkiye’de ortalama yaşları 8,4 olan 65 FKÜ’lü hasta ile yapılan prospektif bir müdahale çalışmasında (Bulut vd., 2023), 6 aylık ev ziyaretleri sonunda çocukların yaşa göre vücut ağırlığı z-skorumları -0,12 (-2,98, 2,95)’den 0,04 (-2,87, 2,68)’e, yaşa göre boy uzunluğu z-skorumları ise -0,55 (-3,62, 1,5)’den -0,3 (-2,63, 1,78)’e yükselmiştir. Araştırmacılar büyümedeki bu gelişmenin ev ziyaretleri sonrası hastaların amino asit karışımlarına uyumundaki artışla bağlantılı olabileceğini bildirmiştir. Çalışmamızın gerçekleştirildiği merkezde yürütölen bir çalışmada (Evans vd., 2019a), 0-2 yaş arası FKÜ’lü çocukların büyüme z-skorumlarının kontrol grubu ile benzer olduğu ve hem FKÜ’lüler hem de kontrol grubundaki çocukların protein alımlarının güvenilir alım düzeylerinin üzerinde olduğu rapor edilmiştir (FKÜ’lü grup ortalaması: %194 [%141–%251]; kontrol grubu ortalaması: 188% [%133– %272]). Benzer şekilde bu çalışmanın pilot araştırma bölümünde de çalışma başlangıcı, geçiş sonrası ve çalışma sonunda alınan 3 günlük besin tüketim kaydı sonuçlarına göre çocukların toplan protein alımları (≥ 3.0 g/kg/gün) Avrupa FKÜ Rehberi (2017) tarafından önerilenin üzerinde olup (Çizelge 3.9), çocukların yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu ve yaşa göre BKİ z-skorum ortalamaları çalışma boyunca normal aralıklarda seyretmiştir (Çizelge 3.8). Toplam protein alımı ve amino asit karışımlarından gelen serbest amino asitlerin FKÜ’de büyüme üzerine uzun dönemli etkileri üzerine daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Pilot araştırmaya katılan çocukların toplam enerji alımları başlangıçta 1195 (1092–1292) kkal/gün, geçiş sonrası 1200 (1141–1288) kkal/gün ve çalışma sonunda 1267 (1068–1315) kkal/gün olarak bulunmuştur. Ayrıca, çocukların enerji alımlarının tahmini ortalama gereksinimi karşılama yüzdeleri (%EAR) tüm değerlendirme dönemlerinde %90,0’ın üzerindedir. Enerjinin karbonhidrattan gelen yüzdesinin ortalaması %54,0 ve %59,0 arasında değişirken, yağdan gelen oranı %24,0 ve %27,0 aralığındadır (Çizelge 3.9). Diğer çalışmalarla (Daly vd., 2020; Evans vd., 2019a) benzer şekilde bu çalışmaya dahil edilen çocuklarda da düşük yağ ve yüksek karbonhidrat içeriğine sahip bir diyet uygulandığı için, diyetin makro besin ögesi kompozisyonu dengeli değildir. Sağlıklı çocuklara kıyasla, FKÜ’lü çocukların diyetle yüksek karbonhidrat alımının, diyetle enerji içeriği yüksek, besin ögesi içeriği fakir düşük proteinli özel ürünlerden kaynaklandığı daha önce rapor edilmiştir (Rocha vd., 2013; Rose vd., 2005; Pena vd., 2015). Diğer çalışmalarla benzer şekilde (Cochrane vd., 2014; Daly vd., 2020; Wood vd., 2021), bu çalışmada da çocukların en çok tükettiği düşük proteinli özel ürünler düşük proteinli süt, ekmek, peynir ve makarnadır (Çizelge 3.10). Bu yiyecekler, yüksek karbonhidrat içeriklerinden dolayı genellikle yüksek enerji ve glisemik indekse

sahiptirler; ayrıca, doğal protein içeren alternatiflerine kıyasla eklenmiş şeker de içerebilirler (Wood vd., 2020). Bu durumun diyetin makro besin ögesi kompozisyonunun yanı sıra hastaların iştahı üzerine de çeşitli etkileri olabilir (Alfheaid vd., 2018; Vockley vd., 2014). Yüksek karbonhidrat alımının, iştah ve obeziteyi etkileyen ve enerji harcaması ve glukoz homeostazını düzenleyen bağırsak hormonu olan ghrelini azalttığına dair bazı kanıtlar bulunmaktadır (Couce vd., 2018; Weigel vd., 2007). Bu durumun, FKÜ'de hafif kiloluk ve obezite insidansı, insülin direnci (Couce vd., 2018; Moretti vd., 2016) ve metabolik sendrom riski (Kanufre vd., 2021) üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak, bir meta-analiz ve sistematik derlemede (Ilgaz vd., 2019), FKÜ'lü hastalar ile sağlıklı kontrollerin benzer BKİ'ye sahip olduğu ve fenilalanin kısıtlı diyetin hafif kiloluk için spesifik bir risk faktörü olmadığı öne sürülmüştür. Fenilalanin kısıtlı diyetle makro besin ögesi kompozisyonunun vücut bileşimi üzerine etkisini daha iyi anlamak için, hastaların ghrelin düzeyleri, diyetin glisemik indeksi ve glisemik yükü gibi faktörleri içeren daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.5. Çocukların Üçüncü Aşama Amino Asit Karışımı Toleransının Değerlendirilmesi

Sistematik olarak incelenmemiş olmasına rağmen, bazı bulgular FKÜ'de gastrointestinal problemlerin yaygın olduğunu işaret etmektedir. Ayrıca, gastrointestinal semptomların bir kısmının amino asit karışımlarının intrinsik özellikleri, diyetin yüksek karbonhidrat ve nişasta içeriği ve diyetle çeşitliliğin az olması gibi unsurların bağırsak mikrobiyotasında meydana getirdiği değişikliklerle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (Ahring vd., 2024). Amino asit karışımlarının yüksek osmolalitesi, gastrik boşalmanın gecikmesi sonucu diyare, mide krampları, şişkinlik, bulantı, kusma ve konstipasyon gibi gastrointestinal semptomlara yol açabilir (MacDonald vd., 2020a; Manta-Vogli vd., 2020; van Spronsen vd., 2017). Fenilketonürlü çocukların aileleri ile yapılan bir çalışmada (MacDonald vd., 1994), gastrointestinal problem görülme oranları kontrol grubunda %7 iken, FKÜ'lü hastalarda %60 olarak tespit edilmiş ($p<0,03$), FKÜ grubunda kusma (%7 FKÜ, %0 FKÜ olmayan), kabızlık (%27 FKÜ, %0 FKÜ olmayan), ishal (%27 FKÜ, %0 FKÜ olmayan), karın ağrısı ve kolik (%20 FKÜ, %7 FKÜ olmayan) semptomları bildirilmiştir. Ford vd. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada, hem ebeveynlerin %34'ü ($n=97/282$) FKÜ'lü çocuklarının, hem de FKÜ'lü yetişkinlerin %34'ü (112/334) gastrointestinal sorunlar yaşadıklarını bildirmişlerdir. Ahring vd. (2024) tarafından, Avrupa'da 11 ülkeden 33 metabolizma merkezinin katıldığı çok merkezli bir uzman çalışmasında, FKÜ hastalarında çeşitli gastrointestinal problemler rapor edilmiştir. En sık bildirilen şikayetler arasında gastroözofageal reflü (%48) olup, bunu

şişkinlik (%27), konstipasyon (%21) ve diyare (%18) takip etmiştir. Uzunlamasına, prospektif bir vaka-kontrol çalışmasında (Evans vd., 2019b), FKÜ'lü çocuklarda (n=20) tamamlayıcı beslenme döneminde (iki yaşına kadar) daha fazla gaz, geğirme ve regürjitasyon (öğürme) görüldüğü ve semptomların genellikle yaşla birlikte azaldığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın değerlendirme bölümünde, bazı ebeveynler genellikle üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçişle birlikte çocuklarının daha az gastrointestinal problem yaşadığını ve iştahlarının iyileştiğini belirtmişlerdir (Şekil 3.1); ancak bu durum tüm çocuklarda bildirilmemiştir. Pilot çalışma bölümünde ise, başlangıçta ikinci aşama amino asit karışımlarını tüketen çocukların %33,3'ünde (n=4) öğürme bildirilirken (Şekil 3.4.a), çalışmanın sonunda üçüncü aşama amino asit karışımlarıyla birlikte yalnızca bir çocukta (%8,3) öğürme refleksi bildirilmiştir (Şekil 3.4.c). Bu bulgular, üçüncü aşama amino asit karışımlarının bazı çocuklarda gastrointestinal semptomlarda iyileşme sağlayabildiğini, ancak her çocukta aynı etkiyi göstermediğini ortaya koymaktadır. Üçüncü aşama amino asit karışımlarının FKÜ'de gastrointestinal problemler üzerine etkinliğini belirlemek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

İkinci aşama amino asit karışımları, nişasta içeriğinden dolayı gastrik boşalım süresini kısaltabilir ve iştahı baskılayabilir (Alvina vd., 2000; MacDonald vd., 2012a). Ayrıca, bu karışımlar hiperosmolar olduğu için yeterli miktarda su ile alınmazlarsa abdominal ağrı, diyare ve konstipasyona yol açabilir. Bu nedenle, hastaların amino asit karışımlarıyla birlikte ekstra su tüketmeleri tavsiye edilmesine rağmen (MacDonald vd., 2020a), bu öneri pratikte genellikle ihmal edilmektedir (Yılmaz vd., 2022). Amino asit karışımları ayrıca gün içine yayılarak küçük miktarlarda ve günde 3 ya da 4 kez verilmelidir. Bu şekilde, kan fenilalanin düzeyindeki 24 saatlik dalgalanmalar ve oksidasyon minimum seviyeye indirilir ve nitrojen retansiyonu iyileşir (MacDonald vd., 1996; MacDonald vd., 1998; MacDonald vd., 2003a; MacDonald vd., 2006b; MacDonald vd., 2019). Amino asit karışımlarıyla ilişkilendirilen gastrointestinal semptomlar ve bu semptomları en aza indirmek amacıyla ürün geliştirilmesi için daha çok sayıda çalışma yapılmalıdır.

4.6. Çocukların Beslenme Alışkanlıkları ve Besin Neofobilerinin Değerlendirilmesi

Fenilketonüride beslenme tedavisine ilişkin pek çok bilgiye sahip olunmasına rağmen, hastaların beslenme alışkanlıkları, besin tercihleri ve seçenekleri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır (Evans vd., 2022). Ayrıca, FKÜ'lü hastaların gerçekte hangi besinleri tükettiklerini, bu tercihlerin nasıl geliştiğini ve hastaların/ebeveynlerin günlük kısıtlamaları

nasıl yönettiklerini gösteren çalışma sayısı azdır. Fenilketonürlü bireylerin çok miktarda sebze ve meyve tükettiği varsayılsa da, mevcut kanıtlar bunun aksini göstermektedir (Daly vd., 2020; Evans vd., 2016; Rohde vd., 2012). Daly vd. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, 11 yaşından küçük FKÜ'lü çocukların ortalama meyve ve sebze alımları sırasıyla 1200 g/hafta (2 porsiyon/gün) ve 660 g/hafta (yaklaşık 1 porsiyon/gün) olarak rapor edilmiştir. Benzer şekilde, bu araştırmanın pilot çalışma bölümünde, FKÜ'lü çocukların beslenme alışkanlıkları, düşük proteinli diyetlere özel tasarlanmış ve İngiltere'de validasyonu yapılmış besin tüketim sıklığı anketi (Evans vd., 2022) kullanılarak değerlendirilmiş; çocukların haftalık ortalama 800 g taze meyve ve 400 g sebze tükettikleri belirlenmiştir (Çizelge 3.10). Bu miktarlar, Amerika, Avrupa ve Avustralyalı çoğu sağlıklı çocuğun tükettiği rapor edilen miktarlar olan 2-3 porsiyon/gün'ün altında olmakla birlikte (Evans vd., 2012b), çoğu ülkenin sağlık departmanı tarafından önerilen 5 porsiyon/gün (400 g/gün)'ün (DGA Advisory Committee Report, 2010; TC Sağlık Bakanlığı, 2022; World Health Organization, 2003) oldukça altındadır.

Besin neofobisi, diyet değişikliğinin önünde önemli bir engel oluşturur; daha düşük diyet çeşitliliği ile ilişkilidir ve kabul edilemez tatlarla karşılaşma korkusunun aracılık ettiği bir durumdur (Jaeger vd., 2017). Çoğu FKÜ'lü çocuğun besin neofobisinin olduğu ve değişim konusunda özellikle zorlandıkları bilinmektedir (Evans vd., 2016; Evans vd., 2018). Araştırmalar, FKÜ'lü çocukların tükettikleri besinler konusunda daha seçici olduklarını ve yeni besinlere karşı daha az güven ve daha fazla korku duyduklarını göstermektedir (Evans vd., 2016; MacDonald vd., 1997). Bu çalışmada da FKÜ'lü çocukların besin neofobisi ile diyetlerindeki besin çeşitliliği arasında güçlü bir korelasyon bulunmuş; besin neofobisi yüksek olan çocukların diyetlerindeki besin çeşitliliğinin anlamlı ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Çizelge 3.12). Ayrıca, değerlendirme bölümüne katılan ebeveynlerin çoğu çocuklarının ikinci aşama amino asit karışımlarından memnun olduğunu ve başlangıçta değişime direnç gösterdiklerini bildirmiştir. Çoğu çocuk, yeni ve alışılmadık amino asit karışımının yavaş, kademeli ve tutarlı bir şekilde sunulmasıyla değişime uyum sağlamıştır. Ebeveynler, geçiş sürecini kolaylaştırmak için teşvik edici ve küçük ödüller verme, iyi bir rutin sağlayarak kararlı ve azimli bir yaklaşım sergileme, evde öncesinde üçüncü aşama amino asit karışımı numuneleri bulundurarak çocuğun geçiş fikrine ve yeni amino asit karışımının görüntüsüne alışmasını sağlama ve çocuğuyla süreç hakkında konuşma gibi çeşitli davranışsal stratejiler uygulamışlardır. Ayrıca ebeveynler diyetisyen rehberliğinde aşamalı geçişin faydalı olduğunu bildirmişlerdir. Fenilketonürde yeni besin korkusu ve özellikle yeni besinlere karşı direnç gösterme durumunun, çocukluktan yetişkinliğe kadar nasıl değiştiğinin anlaşılması önemlidir. Bu çalışmada elde edilen çocukların besin neofobisine ilişkin bulguların, çocukların

besin ihtiyaçlarını saėlamada bařlıca sorumlu olan ebeveynlerin beslenme tercihleri ve korkularıyla da iliřkili olabileceėi dűřűnűlmektedir.

4.7. Çocukların Maruz Kaldığı Akran Zorbalığı ve Sosyal İzolasyonun Değerlendirilmesi

Bu çalıřmanın deėerlendirme bűlűműnde, bazı aileler, çocuklarının tűketikleri amino asit karıřımı nedeniyle okulda uėradıėı zorbalık nedeniyle duydukları endiřeyi dile getirmiřlerdir (řekil 3.1). Bu bulgular, sosyal izolasyon algısı ve damgalanmanın FKű tedavisinin bařarılı bir řekilde yűnetilmesi için engel teřkil ettiėini gűsteren diėer yakın tarihli çalıřmalarla (Borghi vd., 2020; Ford vd., 2018) uyumludur. Ambalajlama ve içerikteki yeniliklere raėmen, amino asit karıřımının farklı gűrűntűsű ve kendine űzgű tat ve kokusu nedeniyle, okul çaėındaki çocukların en zorlandıkları durumlardan biri okulda amino asit karıřımlarını tűketmektir (MacDonald vd., 2006a; Prince vd., 1997). Birleřik Krallık'ta yapılan bir arařtırmada, FKű'ye sahip çocukların ebeveynlerinin yaklařık yarısı (n=120/236), çocuklarının diyetleri nedeniyle sosyal olarak dıřlandıklarını ve bu durumun çocuklarında űzűntű, hayal kırıklıėı ve utanç duygularına neden olduėunu belirtmiřtir. Bu nedenle, bazı çocuklar sosyal ortamlardan uzaklařmıř veya okula gitmeyi reddetmiřtir (Ford vd., 2018). Bu çalıřmanın deėerlendirme bűlűműnde, bazı ebeveynler űűncű ařama amino asit karıřımlarının çekici ambalajının okuldaki sosyal damgalanmayı azalttıėını belirtmiřlerdir. Bir anne, kızının arkadařlarının içime hazır sıvı amino asit karıřımı paketini “havalı” bulunduėunu ve bu durumun kızının űzgűvenini artırdıėını ifade etmiřtir. Damgalanma algısının ruhsal saėlıėı olumsuz etkileyebileceėi (Ford vd., 2018; Link ve Phelan, 2006), bu nedenle FKű'lű çocukların sosyal becerilerini geliřtirmelerine ve durumu akranlarına açıklamalarına yardımcı olacak uygun stratejilerle (Diesen vd., 2015) desteklenmeleri űnemlidir. Bu sayede, sosyal ortamlarda FKű'lű çocuklara karřı daha iyi anlayıř geliřtirilebilir.

4.8. Çocukların Metabolik Kontrollerinin Değerlendirilmesi

Fenilketonűride yařam boyu sıkı kan fenilalanin kontrolű űnerilmektedir (van Wegberg, 2017). Çocukluk dűneminde iyi metabolik kontrolűn sűrdűrűlememesinin, IQ skoru ve odaklanma, karar verme ve planlama gibi yűrűtűcű iřlevlerde azalmayla iliřkili olduėunu ve yetiřkinlik dűneminde negatif sonuçlara yol açacaėını gűsteren birçok kanıt bulunmaktadır (Jahja vd., 2017; Koch vd., 2002; Waisbren vd., 1980). Bir meta-analizde, erken tedavi edilmiř FKű'lű hastalarda IQ ile ortalama yařam boyu kan fenilalanin dűzeyi arasında anlamlı bir

korelasyon olduğu ($r=0,34$; 95% CI: -0,42, -0,25), kan fenilalanin düzeylerinde 100 $\mu\text{mol/L}$ 'lik artış ile IQ'da ortalama 1,9 ile 4,1 puanlık bir düşüş öngörüldüğü rapor edilmiştir (Waisbren vd., 2007). Jahja vd. (2017) çocukluktaki yüksek kan fenilalanin düzeylerinin yetişkinlikte bilişsel esneklik, yürütücü motor becerileri, günlük yaşamdaki yürütücü işlevler ve ruh sağlığını etkilediğini göstermiştir. Weglage vd. (2013) ise, çocukluk ve adölesan dönemdeki yüksek kan fenilalanin düzeylerinin yetişkinlikte daha düşük IQ, bilgi işleme kapasitesi ve dikkat ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca çapraz, çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, yüksek kan fenilalanin düzeylerinin, hastaların duygudurumu üzerine doğrudan olumsuz bir etkisi olduğu gösterilmiştir (ten Hoedt vd., 2011). Bu problemler, hastaların klinik önerileri anlama ve takip etme becerilerini etkileyebilir. Ayrıca diyetle uyumun kötü olması, aileyi olumsuz bir kısır döngüye sürükleyebilir (Crone vd., 2005).

Bu çalışmanın değerlendirme bölümüne dahil edilen çocukların kan fenilalanin düzeylerinin %85,0'i hedef aralıkta (van Spronsen vd., 2017) seyretmiş; böylelikle çocukların tatmin edici metabolik kontrolü sürdürdüğü belirlenmiştir. Ancak, bir çocuk üçüncü aşama amino asit karışımına uyum sağlamak zorlanmış, her dozu tüketmesi yaklaşık 40 dakika sürmüş ve zamanla düzelmesine rağmen, bu durum başlangıçta kan fenilalanin düzeylerinde artışa neden olmuştur. Pilot çalışma bölümünde, geçiş deneyimi zor ya da kolay olan gruba kıyasla, orta olan grubun kan fenilalanin düzeyleri çalışma başlangıcından itibaren anlamlı derecede yüksek seyretmiştir ($p<0,01$) (Şekil 3.3). Bu grupta yaşanan geçiş sürecindeki zorlukların, çocukların yüksek kan fenilalanin seviyelerinin neden olduğu davranışsal sorunlar nedeniyle değişime direnç göstermelerinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Diğer yandan, bu gruptaki çocukların geçiş öncesi kan fenilalanin düzeylerinin yüksekliği göz önünde bulundurulduğunda, geçiş sürecinde zorlanmalarının bir başka nedeni, bu çocukların geçiş sürecinden önce de diyet tedavisi ve amino asit karışımına uyumlarının düşük olması olabilir. Bu durum, Crone vd. (2005) tarafından yapılan ve çocuklarına günde üç kez amino asit karışımı tükettirmenin kolay olduğunu belirten ailelerin çocuklarının kan fenilalanin düzeylerinin nispeten daha düşük olduğunu gösteren çalışmayla desteklenmektedir. Yüksek kan fenilalanin düzeyleri, hastaların diyetle uyumunun yetersiz olduğunu, diyetin ciddiye alınmadığını ve amino asit karışımının öneminin tam olarak anlaşılmadığını gösterebilmektedir.

Çalışmamızın pilot araştırma bölümünde dikkate değer bir diğer bulgu, üçüncü aşama amino asit karışımlarına tamamen geçiş yapamayan çocukların metabolik kontrolünün çalışma süresince iyi seyretmesidir (Şekil 3.3). Bu durumun olası bir nedeni, bu çocukların mevcut ikinci aşama amino asit karışımına ve diyetlerine uyumlu olmalarıdır. Dolayısıyla, geçiş sonrasında çocukların kan fenilalanin düzeylerinde görülen hafif artışın, çocuklarda ve/veya

ailelerinde stres oluşturması ve metabolik kontrolün bozulması endişesiyle ailelerin geçişi durdurma eğilimlerinden kaynaklanmış olabileceği dūřünülmektedir. Çalışmanın bulguları, geçiş sürecindeki olası zorlukların erken tanımlanmasına yardımcı olabilecek göstergeler olabileceğini işaret etmektedir. Metabolik kontrolü zayıf olan çocuklarda gözlemlenen davranışsal problemler veya bu çocukların zaten amino asit karışımlarına uyum sağlamakta zorlanmaları ve değişime direnç göstermeleri gibi durumlar dikkate alınabilir. Bu tür gözlemler, geçiş sürecinde karşılaşılabilecek zorluklara önceden müdahale etme ve uygun destek sağlama açısından önemli ipuçları sunabilir. Bu süreçte, birden fazla gösterge dikkate alınarak, ek destek, eğitim veya danışmanlık gereksinimi duyan çocuklar ve aileler daha iyi belirlenebilir. Ayrıca, bu şekilde hastaların diyet tedavisine ve amino asit karışımlarına uyumlarını artırmak için erken müdahale fırsatı yakalanabilir.

4.9. Annelerin Anksiyete Düzeyi ve ocukların Psikososyal Durumunun Değerlendirilmesi

Evde kronik hastalığı olan bir çocuğun bakımı, engelli olsun ya da olmasın, ebeveynler için endişe verici olabilmektedir (Gunduz vd., 2015). Fenilketonüri tedavisinde diyet çok büyük önem taşıdığından, ebeveynler/bakımverenler, FKÜ'lü çocuklarının günlük beslenme alışkanlıklarını denetlemeli, düşük proteinli özel ürünleri temin etmeli, günlük menülerini hazırlamalı, gerekirse ilaçlarını uygulamalı ve çocuklarını düzenli olarak kan testleri için hastaneye götürmelidir (Akkus vd., 2020). Bu kadar fazla sorumluluğun, ebeveynler veya bakıcılar için stresli olması kaçınılmazdır. FKÜ'lü çocukların ebeveynlerinin genel popölasyona kıyasla daha yüksek düzeyde anksiyete ve depresyon yaşadığını gösteren çalışmalara rağmen (Abdelaziz vd., 2019, Gunduz vd., 2015), bir derlemede bu çalışmaların metodolojik açıdan farklılık gösterdiği belirtilmiştir (Borghi vd., 2017). Ayrıca, FKÜ'lü çocukların ebeveynlerinin zorluklarla başa çıkmak için etkili stratejiler geliştirdiği gösterilmiştir. Uzunlamasına, prospektif ve kontrollü bir araştırmada (Evans vd., 2019b) tamamlayıcı beslenme dönemindeki FKÜ'lü çocukların anneleri (n=20) ile kontrol grubu (n=20) karşılaştırılmış, her iki grubun da anksiyete düzeyinin düşük olduğu rapor edilmiştir. Benzer şekilde, pilot çalışmamıza katılan ebeveynlerin anksiyete düzeyi düşük bulunmuş ve annelerin anksiyete puanları ile çocukların geçiş deneyimi arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir (izelge 3.11). Ancak, çalışmanın değerlendirme bölümünde yer alan ebeveynler, tedavinin getirdiği yükü paylaşmak için babalar ve özellikle büyükanne ve büyükbabalar gibi diğer aile üyelerinin daha aktif katılımının önemini dile getirmişlerdir. Pilot çalışmaya katılan annelerin anksiyete düzeylerinin düşük olmasının, süreç boyunca sağlanan

yoğun rehberlik ve diyetisyen desteğinin yanı sıra rehberde yer alan ve geçiş sürecinde karşılaşılabilecek olası zorluklara karşı önceden planlanmış çözüm stratejileriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Fenilalaninden kısıtlı tıbbi beslenme tedavisi, hastalar, ebeveynler ve özellikle de çocuklar için oldukça karmaşık ve zorlayıcıdır. Tedavi günlük yaşamda ve yeni durumlarda sürekli bir özdisiplin ve titizlik gerektirmektedir. Ancak, çocukların ve ebeveynlerinin tedavi gerekliliklerine uyumunda büyük farklılıklar gözlemlenmektedir. Psikolojik faktörler, tedaviye uyumu ve bu doğrultuda klinik sonuçları etkilemede önemli rol oynamaktadır (Garcia vd., 2017). Çok sayıda araştırma, sorumluluk bilincinin sağlıklı yaşam davranışlarının uygulanmasını, sağlığın sürdürülmesini ve uyumu önemli ölçüde öngördüğünü göstermektedir (Brickman vd., 1996; Booth-Kewley ve Vickers, 1994; Christensen ve Smith, 1995; Wheeler vd., 2012). Bir çalışmada (Kochanska vd., 2007), negatif duygulanım düzeyi yüksek olan (daha çok korkanlar) çocukların, ebeveynleri nazik ve düşük düzeyde disiplin uyguladığı takdirde, talimatlara uyma ve ebeveyn mesajlarını içselleştirme olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak, bu tür bir disiplin, korku düzeyi düşük olan çocuklarda uyumu kolaylaştıracak kadar kaygı yaratmadığı için etkili olmamıştır. Bu çocuklarda yüksek disiplinin de, itaat yerine öfkeye yol açabileceğinden etkili olmadığı görülmüştür. Diyabet alanında yapılan bazı çalışmalarda, negatif duygulanımın daha iyi glisemik kontrolle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Garrison vd., 1990; Rovet ve Ehrlich, 1988; Vollrath vd., 2007). Başka bir çalışmada, merak ve sosyallik gibi karakter özelliklerinin glisemik kontroldeki değişikliğin önemli bir kısmını öngördüğü bulunmuştur (Lane vd., 1988). Ancak, FKÜ'lü çocukların karakter, tutum ve davranışlarının tedaviye uyumları üzerindeki etkilerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada (Wu vd., 2011), 2-3 yaş arası FKÜ'lü çocukların dahi, sağlıklı çocuklara kıyasla, daha yüksek aktivite düzeyine, daha olumsuz ruh haline, daha yoğun tepkilere, dikkat dağınıklığı ve depresyon, saldırganlık ve yıkıcılık gibi daha fazla davranışsal sorunlara sahip oldukları bulunmuştur. Landolt vd. (2002), kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, FKÜ'lü çocukların ebeveynleri tarafından bildirilen olumlu duygularda ve psikolojik uyumda azalma tespit etmişlerdir. Ford vd. (2018), FKÜ'lü çocukların odaklanma güçlüğü, anksiyete, depresyon, sosyal dışlanma ve ilişkileri sürdürmede zorlanma gibi bir dizi davranışsal ve duygusal zorluk yaşadıklarını bildirmiştir. Bu özellikler, çocukların yönetimini daha da zorlaştırabilir. Bu çalışmada, çocuk özelliklerine ilişkin üç ana davranış boyutu (negatif duygulanım, canlılık/dışadönüklük ve çabalı kontrol) geçiş deneyimi temelinde karşılaştırılmış, ancak çocukların davranışsal özellikleri ile geçiş deneyimi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Çizelge 3.11). Bununla birlikte, bu çalışmada, örneklem

büyükklüğü ve kontrol grubu eksikliğı çocukların karakteristik özelliklerinin geğış deneyimi üzerindeki rolünü anlama olanağıını sınırlamaktadır. Ayrıca, sosyoekonomik farklılıklar da değeriendirilmemiştir. Gelir düzeyi düşük bireylerin çabalı kontrol düzeylerinin düşük olması, özellikle duygusal açıdan stresli ve kaynakların kısıtlı olduğı koşullarda karar verme sürecinde, FKÜ tedavisinde yaşadıkları zorlukları daha da kötüleştirir. Bu nedenle, düşük gelirli FKÜ'lü bireylerde tedaviye uyumu arttırmak için çocukların karakter özelliklerinin de dikkate alındığı yeni bir yaklaşım gerekebilir. Çocukların veya gençlerin duygusal ve karakteristik özelliklerini değeriendirmek için kullanılabilir geğıerli ve güvenilir bir ölçeğinin, örneğinin yaşamın dönüm noktalarında (anaokuluna başlama, ilkokul, ortaokul, geğış öncesi gibi) uygulanması düşünülebilir. Böylece, duygusal veya sosyal sorunlar erken tespit edilerek bireysel destek sağlanabilir.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Fenilketonürlü çocukların ikinci aşama amino asit karışımlarından üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecini değerlendirmeyi ve geliştirmeyi amaçlayan araştırmanın Değerlendirme (Bölüm I) ve Pilot Çalışma (Bölüm II) bölümlerine ait sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

5.1.1. Değerlendirme (Bölüm I)

1. Araştırmanın değerlendirme bölümüne dahil edilen 16 FKÜ'lü çocuğun (8 erkek, %50,0) ebeveynleri ile yapılan görüşmelerin %62,5'i (n=10) yalnızca annelerle, %37,5'i (n=6) hem anne hem de babalarla gerçekleştirilmiştir.
2. Çocukların ortalama yaşı 8 yıl (5-11 yıl) olup, %56,3'ü (n=9) tek çocuk ya da ailenin ilk çocuğu, %25,0'i (n=4) ikinci çocuk, %18,7'si (n=3) ise üçüncü ya da dördüncü çocuktur.
3. Amino asit karışımı geçiş sürecinden önce ve sonraki 12 aylık dönemde, çocukların ortalama kan fenilalanin düzeyi klinikte önerilen hedef aralıklar (120-360 $\mu\text{mol/L}$) içindedir. Çocukların geçiş öncesi 12 aylık dönemde ortalama kan fenilalanin düzeyi 215 $\mu\text{mol/L}$ (110-340 $\mu\text{mol/L}$) iken, geçiş sonrası 12 aylık dönemde 240 $\mu\text{mol/L}$ (130-390 $\mu\text{mol/L}$) olarak belirlenmiştir.
4. Çocuklara klinikte önerilen toplam protein 2,9 g/kg/gün (1,8-3,6 g/kg/gün), doğal protein 0,2 g/kg/gün (0,1-0,7 g/kg/gün) ve amino asit karışımından gelen protein eşdeğeri 2,6 g/kg/gün (1,7-3,3 g/kg/gün)'dür.
5. Çocukların tamamı (n=16, %100,0), üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş yapmadan önce jel kıvamındaki ikinci aşama amino asit karışımı tüketmiştir.
6. Çocukların %81,3'ü (n=13) içime hazır sıvı üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş yapmıştır. Bir çocuk (%6,2) üçüncü aşama cGMP toz amino asit karışımına ve iki çocuk (%12,5) hem sıvı hem de toz formda üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş yapmıştır.
7. Üçüncü aşama amino asit karışımı diyetisyen tarafından çocuğun yaşına, amino asit karışımının içeriğine, kullanım kolaylığına ve erişilebilirliğine bağlı olarak seçilmiştir. Tüketecekleri amino asit karışımının aromasına çocuklar karar vermiştir.

8. Çocukların üçüncü aşama amino asit karışımına geçmeye başladıkları ortalanca yaş 4,8 yıl (3,1-8,0 yıl); tamamen geçiş yaptıkları ortalanca yaş ise 5,3 yıl (3,5-8,0 yıl) olarak belirlenmiştir.
9. Çocukların %31,3'ü (n=5) 3-4 yaş, %25,0'i (n=4) 4-5 yaş, %37,5'i (n=6) 5-6 yaş arasında ve bir çocuk (%6,2) 8 yaşında üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş yapmıştır.
10. Çocukların %56,3'ünde (n=9), üçüncü aşama içime hazır amino asit karışımı, küçük miktarlarda başlanarak kademeli olarak artırılmış ve ikinci aşama amino asit karışımına ek olarak verilmiştir. Çocukların %12,4'ü (n=2) ise bir tam doz üçüncü aşama sıvı amino asit karışımına hemen geçiş yapmıştır. Çocukların %31,3'ünde (n=5), üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş süreci daha uzun sürmüştür.
11. Geçiş süreci boyunca çocukların kan fenilalanin düzeylerinin %85,0'i hedef aralıkta seyretmiştir. Çocukların kan fenilalanin düzeylerindeki yüksekliğin genellikle enfeksiyon ile ilişkili olduğu görülmüştür.
12. Ebeveynler, amino asit karışımı geçiş süreciyle ilgili deneyimlerini paylaşarak, bu sürecin nasıl iyileştirilebileceği konusunda görüşlerini ortaya koymuştur. Bulgular, amino asit karışımı geçiş sürecindeki kolaylaştırıcı ve zorlaştırıcı faktörler olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmış ve bireysel, ailevi, üçüncü aşama amino asit karışımı ile ilişkili ve sosyal/organizasyonel faktörler olmak üzere dört tema altında incelenmiştir.
13. Geçiş sürecini kolaylaştıran bireysel faktörler, motivasyon ve ikinci aşama amino asit karışımıyla yaşanan olumsuz deneyim olarak belirlenmiştir.
14. Geçiş sürecini kolaylaştıran ailevi faktörler, süreç hakkında bilgi sahibi olma, FKÜ'ye sahip rol model (kardeş, kuzen, arkadaş) ve davranışsal stratejiler olarak belirlenmiştir. Ebeveynler, amino asit karışımı geçiş sürecini kolaylaştırmak için, çocuklarını teşvik etme, ödüllendirme, kararlı ve azimli bir yaklaşım sergileme, rutin oluşturma ve geçiş süreci başlamadan önce üçüncü aşama amino asit karışımlarını evde bulundurma gibi çeşitli davranışsal stratejiler uygulamışlardır.
15. Geçiş sürecini kolaylaştıran amino asit karışımı ile ilişkili faktörler, hazırlama kolaylığı, çocuğun bağımsızlığını artırma beklentisi, ebeveynin iş yükünü azaltma, daha iyi tolere edilebilirlik, ilgi çekici ambalaj, daha iyi tat ve koku ve çocuğun iştahında artış olarak belirlenmiştir.
16. Geçiş sürecini kolaylaştıran sosyal ve organizasyonel faktörler, diyet planlaması ve rehberlik, okul ve öğretmen desteği, FKÜ sosyal etkinlikleri ve eğitim materyalleri ve yazılı kaynaklar olarak belirlenmiştir.

17. Ebeveynler, çocuklarının amino asit karışımı geçiş sürecinde yeni amino asit karışımlarına karşı isteksizlik ve kişisel özelliklerin süreci zorlaştıran bireysel faktörler olduğunu belirtmişlerdir.
18. Aile veya bakım veren ile ilişkili amino asit karışımı geçiş sürecini zorlaştıran faktörlerin; değişime yönelik korku, ebeveyn kontrol kaybı ve zaman ve süreklilik gereksinimi olduğu belirlenmiştir.
19. Ebeveynler, çocuklarının amino asit karışımı geçiş sürecinde üçüncü aşama amino asit karışımı ile ilişkili olarak, yüksek hacim, farklı tat, koku ve yapı ve düşük tolere edilebilirlik gibi zorlaştıran faktörleri vurgulamışlardır.
20. Amino asit karışımı geçiş sürecini zorlaştıran sosyal/organizasyonel faktörler arasında, okulla yaşanan iletişim problemleri ve akran zorbalığı yer almaktadır.
21. Ebeveynler, çocuklarının amino asit karışımı geçiş sürecini geliştirmek için çeşitli önerilerde bulunmuştur. Görsellerle desteklenmiş çocuk kitapları ve üçüncü aşama amino asit karışımını tüketen çizgi karakterlerin bulunduğu hikaye kitaplarının faydalı olabileceği belirtilmiştir. Bazı ebeveynler, üçüncü aşama amino asit karışımlarını tüketen çocukların yer aldığı video ya da kısa kliplerin yardımcı olabileceğini ifade etmişlerdir.
22. Ebeveynler, öğretmenlere iletilecek yazılı talimatların ve okuldan geri bildirim almanın geçiş sürecinde faydalı olabileceğini vurgulamıştır. Anneler, diyet tedavisinde başlıca sorumluluğun kendilerinde olduğunu ve diğer aile üyelerinin iş yükünü paylaşmaları yönünde isteklerini ifade etmişlerdir.
23. Ebeveynlerin mevcut amino asit karışımı çeşitliliği hakkındaki görüşleri farklılık göstermiştir; bazıları çeşitliliğin yeterli olduğunu, bazıları ise farklı aroma ve kıvamlarda daha fazla seçenek olması gerektiğini belirtmişlerdir.

5.1.2. Pilot Çalışma (Bölüm II)

1. Araştırmanın pilot çalışma bölümüne, yaşları ortanca 3,2 yıl (Q1:3,1, Q3:4,0 yıl) olan 12 FKÜ'lü çocuk dahil edilmiştir. Bu çocukların %33,3'ü (n=4) erkek, %66,7'si (n=8) kızdır.
2. Çocukların %91,7'si (n=11) klasik FKÜ'ye, %8,3'ü (n=1) ise orta derece FKÜ'ye sahiptir.
3. Çocukların %91,7'sinin (n=11) ebeveynleri arasında akraba evliliği bulunmamaktadır.

4. Çocukların annelerinin %58,3'ü ortaokul, %16,7'si lise ve %25,0'i üniversite mezunu; babalarının ise %58,3'ü ortaokul, %25,0'i lise ve %16,7'si üniversite mezunudur.
5. Çocukların %16,6'sı (n=2) kreşe gitmezken, %41,7'si (n=5) yarı zamanlı (haftada 15 saat) ve %41,7'si (n=5) tam zamanlı (haftada 30 saat) kreşe gitmektedir.
6. Çalışmanın başlangıcında, tüm çocuklar (n=12, %100,0) aynı ikinci aşama jel amino asit karışımını kullanmaktadır. Çocukların aşamalı geçiş rehberinde yer alan adımlar takip edilerek, mevcut ikinci aşama amino asit karışımlarına ek olarak günlük 10 mL üçüncü aşama amino asit karışımı verilerek, adım adım üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçişi hedeflenmiştir.
7. Çocukların geçiş deneyimlerine yönelik, anne ve diyetisyen tarafından yapılan puanlamada güçlü bir korelasyon ($r=0,9$, $p<0,01$) görülmüş olup, çocukların %41,7'si (n=5) kolay, %25,0'i (n=3) orta ve %33,3'ü (n=4) zor geçiş olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.
8. Geçiş süreci kolay olan çocukların (n=5, %41,7) geçiş süreci ortalama 3,5 ay (3 hafta-4,5 ay) sürmüş olup, bu çocukların çoğu (n=4/5, %80,0) üçüncü aşama içime hazır sıvı amino asit karışımına geçiş yaparken, bir çocuk içime hazır amino asit karışımlarını tüketmek istememiş ve cGMP toz amino asit karışımına geçiş yapmıştır.
9. Geçiş süreci orta zorlukta olan çocuklar (n=3, %25,0), üçüncü aşama amino asit karışımlarına ortalama 5 ayda (2 ay-7,5 ay) geçiş yapmışlardır. Bu çocuklarda geçişte zorluğa neden olan problemler, çocukların kan fenilalanin düzeylerinin yüksek seyretmesi, verilen adımların uygulanmaması, çocuğun geçişe direnci, geçiş sürecinde rutin ve tutarlılık oluşturulmaması ve viral enfeksiyonlar olarak belirlenmiştir.
10. Geçiş süreci zor olan çocukların %50,0'si (n=2), tek doz üçüncü aşama amino asit karışımına geçmiş, ancak kalan dozları değiştirmemiş ve ikinci aşama jel amino asit karışımını kullanmaya devam etmiştir. Kalan %50,0'si (n=2) ise tek doz içime hazır sıvı amino asit karışımına geçmiş, ancak sonrasında ikinci aşama amino asit karışımına tamamen geri dönmüştür.
11. Çocukların (n=12) çalışma süresi boyunca ortanca kan fenilalanin düzeyleri, yaşa göre hedef aralıkta (120–360 $\mu\text{mol/L}$) seyretmiştir. Çocukların başlangıç öncesi ortanca kan fenilalanin düzeyi 235 $\mu\text{mol/L}$ (Q1:140 $\mu\text{mol/L}$, Q3:410 $\mu\text{mol/L}$) olarak belirlenirken, geçiş döneminde 220 $\mu\text{mol/L}$ (Q1:150 $\mu\text{mol/L}$, Q3:390 $\mu\text{mol/L}$) ve takip döneminde 250 $\mu\text{mol/L}$ (Q1:170 $\mu\text{mol/L}$, Q3:445 $\mu\text{mol/L}$) olarak kaydedilmiştir.

12. Kolay geçiş yapan (n=5) ve zor geçiş yapan (n=4) çocukların geçiş öncesi, geçiş süreci ve takip dönemi boyunca kan fenilalanin düzeyleri hedef aralıkta seyretmiştir. Ancak, orta zorlukta geçiş yapan çocukların (n=3) ortanca kan fenilalanin düzeyleri hedef aralığın üzerinde ve tüm değerlendirme dönemlerinde diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,01$).
13. Annenin eğitim düzeyi ve çocuğun kreşe gitmesi ile geçiş deneyimi arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Ortaokul mezunu annelerin çocuklarının çoğu (%85,7) zor bir geçiş süreci yaşarken; lise veya üniversite mezunu annelerin çocuklarının çoğu (%80,0) kolay bir geçiş süreci deneyimlemişlerdir ($p<0,05$). Ayrıca, tam zamanlı kreşe giden çocukların tamamı (%100,0) kolay bir geçiş süreci yaşarken; kreşe gitmeyen veya yarı zamanlı kreşe giden çocuklar (%100,0) zor bir geçiş süreci deneyimlemiştir ($p<0,05$).
14. Geçiş öncesi dönemde çocukların yaşa göre vücut ağırlığı z-skorları ortalaması $0,6\pm1,2$ iken, geçiş sürecinde $0,2\pm1,3$ ve takip döneminde $0,2\pm1,3$ olarak kaydedilmiştir. Çocukların yaşa göre boy uzunluğu z-skorları ortalaması geçiş öncesi dönemde $0,3\pm1,0$, geçiş sürecinde $-0,2\pm1,2$ ve takip döneminde $0,0\pm1,3$ olarak belirlenmiştir. Yaşa göre BKİ z-skorlarının ortalaması ise geçiş öncesi $0,6\pm0,8$, geçiş sürecinde $0,5\pm0,9$ ve takip döneminde $0,4\pm0,9$ olarak belirlenmiştir.
15. Çocukların enerji alımı başlangıçta 1195 kkal/gün (Q1:1092, Q3:1292 kkal/gün) iken, geçiş sonrası 1200 kkal/gün (Q1:1141, Q3:1288 kkal/gün) ve son değerlendirmede 1267 kkal/gün (Q1:1068, Q3:1315 kkal/gün) olarak belirlenmiştir.
16. Enerji alımının tahmini enerji gereksinimini karşılama yüzdesi (%EAR), başlangıçta %99,0 (Q1:88,0, Q3:120,0), geçiş sonrası değerlendirmede %92,0 (Q1:86,0, Q3:98,0) ve son değerlendirmede %99,0 (Q1:91,0, Q3:108,0) olarak kaydedilmiştir.
17. Başlangıç değerlendirmesinde günlük ortalama karbonhidrat alımı 176 g/gün (Q1:154, Q3:204) iken, geçiş sonrası değerlendirmede bu değer 163 g/gün (Q1:152, Q3:186) ve son değerlendirmede ise 166 g/gün (Q1:141, Q3:186) olarak kaydedilmiştir. Enerjinin karbonhidrattan gelen oranı, başlangıçta %59,0 (Q1:58,0, Q3:61,0) iken, geçiş sonrası değerlendirmede %56,0 (Q1:54,0, Q3:59,0) ve son değerlendirmede %54,0 (Q1:52,0, Q3:55,0) olarak belirlenmiştir.
18. Başlangıçta günlük ortalama yağ alımı 30 g/gün (Q1:26, Q3:39) iken, geçiş sonrası değerlendirmede 36 g/gün (Q1:33, Q3:39) ve son değerlendirmede 34 g/gün (Q1:31, Q3:43) olarak belirlenmiştir. Enerjinin yağdan gelen oranı, başlangıçta %24,0 (Q1:21,0, Q3:27,0) iken, geçiş sonrası değerlendirmede %27,0 (Q1:26,0, Q3:28,0) ve son değerlendirmede %27,0 (Q1:24,0, Q3:30,0) olarak kaydedilmiştir.

19. Çocukların toplam protein alımları başlangıç, geçiş sonrası ve son değerlendirme dönemlerinde sırasıyla 3,1 g/kg/gün (Q1:2,9, Q3:3,4 g/kg/gün), 3,0 g/kg/gün (Q1:2,8, Q3:3,1 g/kg/gün) ve 3,4 g/kg/gün (Q1:2,9, Q3:3,8 g/kg/gün) olup; enerjinin proteinden gelen oranı başlangıçta %16,0 (Q1:14,0, Q3:19,0) iken, geçiş sonrası değerlendirmede %18,0 (Q1:16,0, Q3:19,0) ve son değerlendirmede %19,0 (Q1:18,0, Q3:21,0)'a yükselmiştir.
20. Toplam protein alımının başlangıç ve geçiş sonrası dönemlerinde %88,0, son değerlendirme döneminde %90,0'ının amino asit karışımlarından geldiği görülmüştür.
21. İkinci aşama amino asit karışımları ile günlük protein alımı başlangıçta 2,7 g/kg'dan (Q1:2,5, Q3:2,9 g/kg), son değerlendirme döneminde 0 g/kg'a (Q1:0, Q3:1,8 g/kg) düşerken, üçüncü aşama amino asit karışımları ile protein alımı son değerlendirmede 2,5 g/kg (Q1:1,2, Q3:3,0 g/kg)'a yükselmiştir.
22. Çocuklar tarafından en sık tüketilen besin grupları arasında taze meyve ve sebzeler öne çıkmaktadır. Besin çeşitliliği başlangıçta ortalama 31 farklı besin/hafta (Q1:26, Q3:37) olarak kaydedilirken, son değerlendirmede bu sayı 36 besin/hafta'ya (Q1:26, Q3:40) yükselmiştir.
23. Çocukların hem ikinci hem üçüncü aşama amino asit karışımlarına yönelik en sık gösterdikleri olumsuz davranışlar arasında; kaşığı veya bardağı itme, başı çevirme ve amino asit karışımını reddetme gibi zorlayıcı davranışlar bulunmaktadır. Bu davranışlar, geçiş süreci orta/zor olan çocuklarda (n=7) daha fazla gözlenmiştir. Son değerlendirmede, üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş süreci kolay olan çocuklarda (n=5) herhangi bir olumsuz davranış rapor edilmemiştir.
24. Amino asit karışımı geçişi kolay (n=5) ya da orta/zor olan (n=7) çocukların, başlangıç, geçiş sonrası ve son değerlendirme dönemlerinde besin neofobisi ve genel neofobi skoru, annenin anksiyete düzeyi ve çocukların davranış tutum ölçeği alt başlıkları olan canlılık/dışa dönüklük, negatif duygulanım ve çabalı kontrol puanlarında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).
25. Başlangıç, geçiş sonrası ve son değerlendirme dönemlerinde çocukların diyetlerindeki besin çeşitliliği ile besin neofobisi skoru arasında güçlü bir pozitif korelasyon bulunmuştur ($r>0,6$, $p<0,05$). Bu bulgu, besin neofobisi daha fazla olan çocukların diyetlerinde daha az çeşitlilik olduğunu göstermektedir.
26. Tüm değerlendirme aşamalarında (başlangıç, geçiş sonrası ve son değerlendirme), annenin eğitim düzeyi ile besin çeşitliliği ve besin neofobisi skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

27. Annelerin geçiş süreci deneyimlerine göre, geçiş süreci kolay olan çocukların annelerinin tamamı (n=5/5, %100,0), genellikle geçiş sürecini iyi ya da kolay olarak tanımlamışlardır. Ancak, orta/zor geçiş yaşayan gruptaki annelerin çoğu (n=6/7, %86,0), süreci zor ya da stresli olarak tanımlamıştır.
28. Kreş/okulla ilgili deneyimlerde ise, kolay geçiş yapan gruptaki annelerin çoğu (n=4/5, %80,0), kreşin güven ve memnuniyet verici olduğunu belirtirken, orta/zor geçiş yapan gruptaki annelerin çoğu (n=4/7, %57,0), daha fazla yardım ve kontrol talep etmiş, kreşin çocuğun ihtiyaçlarına daha duyarlı olmasını istemişlerdir.
29. Anneler, geçiş sürecini iyileştirmek için çeşitli pratik erilerde bulunmuşlardır. Bu eriler arasında, çocukların yeni amino asit karışımını kabul etme sürecini kolaylaştırmak için videolar hazırlanması, yetişkinlerin çocuklarla bunun onemi hakkında daha fazla konuşması, cGMP gibi alternatiflerin daha erken dönemde gözden geçirilmesi ve geçiş sürecindeki talimatlara uyulması yer almaktadır.

5.2. eriler

Amino asit karışimleri FKÜ'nn tıbbi beslenme tedavisinin çok onemli ancak zorlu, yorucu ve genellikle sevilmeyen bir parçasıdır. Günümüzde farklı yaşı gruplarının beslenme ve gelişimsel ihtiyaçlarına uygun olarak tasarlanmış çeşitli form ve içeriklerde amino asit karışimleri geliştirilmiştir. Hastaların enerji, besin ögesi ve gelişimsel ihtiyaçları değiştikçe, başlangıçta 6. ayda birinci aşıama amino asit karışimlarından ikinci aşıama amino asit karışimlarına, ardından 3-5 yaşı arasında üçüncü aşıama amino asit karışimlarına geçiş yapılması gerekmektedir. Bu çalışmada, üçüncü aşıama amino asit karışimlarına geçiş sürecinin yavaş ve kademeli bir şekilde yapılmasının ve bu süreçte FKÜ'l çocuklara ve ailelerine, metabolizma diyetisyenleri, sağlık profesyonelleri, okul/kreş personeli, akranlar ve diğer aile yeleri tarafından sürekli destek sağlanması onemi vurgulanmaktadır. Araştırmaya katılan FKÜ'l çocukların ebeveynleri üçüncü aşıama amino asit karışimlarına geçiş sürecinde yoğun diyetisyen desteği almasına rağmen, bu sürecin ebeveynler için zorlayıcı olduğu ve onemli ölçüde zaman, çaba ve sabır gerektirdiği gözlenmiştir. Geçiş sürecinde FKÜ ile ilgili sosyal etkinliklere katılımın ve çocukları çeşitli davranışsal stratejilerle teşvik etmenin, süreçte pratik ve duygusal destek sağladığı belirlenmiştir. Aşamalı geçiş rehberine uyum sağlayan FKÜ'l çocuklarda geçişin başarılı olduğu ancak bu sürecin kararlılık, srekliyet ve yakın takip gerektirdiği, ayrıca annenin eğitim düzeyi ve çocuğun kreşe gitme durumunun geçiş deneyimini etkilediği belirlenmiştir.

Çalışma kapsamında, üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecinde karşılaşılan zorluklara yönelik çeşitli öneriler sunulabilir. Düşük eğitim seviyesine sahip veya geçiş süreci hakkında eksik bilgiye sahip olan ebeveynler için özel eğitim programları düzenlenmelidir. Bu programlar, geçiş sürecinin önemi ve geçiş sürecindeki adımları takip etmenin gerekliliği hakkında detaylı bilgilendirme içermelidir. Ayrıca, ebeveynlerin bu süreçte karşılaşılabilecekleri zorluklarla başa çıkabilmelerini sağlamak için bilişsel-davranışçı müdahaleler sunulabilir; bu müdahaleler stres yönetimi ve problem çözme becerilerine odaklanmalıdır. Ebeveynlerin, amino asit karışımı geçiş sürecinin adımlarını uygulayabilmeleri için evde bir rutin oluşturmaları, kararlı ve ısrarlı bir tutum sergilemeleri, çocuklarıyla net bir iletişim kurmaları ve çeşitli davranışsal stratejiler ve ufak ödülleri çocuklarını teşvik etmeleri gerekmektedir. Ayrıca, aile içi dinamikleri anlamak ve bireysel destek sağlamak da son derece önemlidir. Ebeveynlerin, çocuklarına yaşlarına uygun yeni amino asit karışımına geçişin gerekliliği ve önemini açıklamaları teşvik edilmelidir, bu da çocuk ve ebeveynleri arasındaki anlayışı ve işbirliğini geliştirebilir. Ebeveynlerin çocuklarına net sınırlar belirlemesi ve bunları tutarlı bir şekilde uygulaması yeni amino asit karışımına geçişte rutinlerin oluşturulmasına ve rehberde yer alan adımlara uyulmasına yardımcı olabilir. Çocukların yaşadıkları endişeleri dinlemek ve uygun davranışları teşvik etmek için, ailelerin bu süreçte sabırlı ve anlayışlı olmaları önemlidir. Ebeveynler, bu süreçte gerekli sabrı ve duygusal dayanıklılığı sürdürmede, diğer aile bireyleri, öğretmenler ve çocuğun tedavisiyle ilişkili sağlık profesyonelleri tarafından desteklenmelidir. Ebeveynlerin ihtiyaçlarına ve aile içi dinamiklere uygun olarak kişiselleştirilmiş destek ve eğitim sağlanması önemlidir.

Kreş ve okul ortamlarında geçiş sürecini optimize etmek için, net iletişim kanalları ve protokollerin kurulması esastır. Her FKÜ'lü çocuğun üçüncü aşama amino asit karışımlarına başarılı geçişini sağlamak için, kreş ve okul öğretmenleri tarafından uyulması gereken adımları ve rutinleri belirten yazılı bir plan geliştirmek önemlidir. Bu planda geçiş sürecindeki adımlar, zamanlama ve öğretmenin sorumlulukları net bir şekilde belirtmelidir. Fenilketonürlü çocukların ebeveynleri ile çocuğun öğretmenleri arasında yapılan düzenli görüşmeler bu süreçte ailelere verilen desteği artırabilir ve geçiş sürecinde işbirliğini güçlendirebilir. Kreş veya okuldaki öğretmenlerin, çocuğun okulda tükettiği amino asit karışımı dozu, zamanı ve ne kadar sürede içtiği gibi ayrıntıları içeren bir yazılı kayıt tutması ve aileye geribildirimde bulunması önemlidir. Ayrıca, tüketilen amino asit karışımı paketlerini aileye geri vermek, çocuğun amino asit karışımlarını tüketip tüketmediği ve geçiş sürecinin etkinliği hakkında ailenin gözlem yapmasına yardımcı olabilir. Kreş veya okulda çocuğun amino asit karışımlarını tüketmeyi reddetmesi, bir kısmını içmemesi veya kusması gibi durumlarda, kreş ekibinin hemen ebeveynle ya da diyetisyenle iletişime geçerek rehberlik ve destek istemesi

önemlidir. Geçiş sürecinde kreşe verilen üçüncü aşama amino asit karışımlarına aşamalı geçiş planının düzenli olarak gözden geçirilmesi ve veliler ile kreş/okul personeli arasında sürekli iletişim ve geribildirim esastır.

Üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecinde zorluk yaşayan aileler için daha yoğun bir destek ve izleme gerekebilir. Bu ailelere yönelik, klinik ziyaretlerin yanı sıra telefon ve çevrimiçi görüşmeler de dahil olmak üzere çeşitli yöntemlerle geçiş sürecinde yaşanan zorluklar gözlemlenebilir. Ayrıca, ailelerin ev ziyaretleriyle daha yakın takip edilmesi ve sorunların daha hızlı tespit edilmesi sağlanabilir. Özellikle bu süreçte yaşanan zorluklara odaklanmak için, diyetisyenlerin ve sağlık uzmanlarının ailelerle daha sık ve düzenli iletişimde olması önemlidir. Bu iletişim, ailelerin karşılaştıkları sorunları hızlı bir şekilde paylaşmalarına ve çözüm yolları üzerinde birlikte çalışmalarına olanak tanır. Böylece, ailelerin daha fazla destek alarak üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecini başarılı bir şekilde tamamlamaları sağlanabilir.

Diyetisyenler, üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecinde FKÜ'lü çocuklara, ailelerine, aile yakınlarına ve öğretmenlere kapsamlı destek ve rehberlik sağlamada önemli rol oynamalıdır. Bu süreçte diyetisyenler, FKÜ'lü çocukların geçiş sürecinde ilerlemesini düzenli ve sürekli takip etmeli ve ihtiyaç duyulduğunda diyetlerinde gerekli değişiklik ve düzenlemeleri yapmalıdır. Diyetisyenler, aileleri süreç hakkında önceden bilgilendirmeli, çocuklara ve ebeveynlere geçişin önemi ve adımları hakkında eğitimler vermeli, ailelerin geçişle ilgili adımları uygulamasına yardımcı olmalıdır. Ayrıca, diyetisyenler ve doktorlar bu süreçte FKÜ'lü çocukların metabolik kontrolünün izlemi ve iyi metabolik kontrolün sürdürülmesine yardımcı olmasının yanı sıra, geçiş süreci ve uyumla ilgili zorlukları aşmalarına yardımcı olmak için problem çözme faaliyetlerinde bulunmaları gerekmektedir. Bu süreçte, ailelere güvence ve duygusal destek sağlayarak, bu süreci etkili bir şekilde yönetme konusunda güven oluşturulmalı ve ailelerin endişeleri hafifletilmelidir. Geçiş sürecinde olan FKÜ'ye sahip çocukların aileleri, benzer süreçleri yaşamış diğer ailelerle iletişime geçirilerek, FKÜ topluluğu içinde deneyim paylaşımı ve akran desteği güçlendirilmelidir. Genel olarak, FKÜ'lü çocukların üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecinde diyetisyenler, doktorlar ve diğer sağlık profesyonelleri çok yönlü bir rol oynamalı ve bu süreçte önemli destek mekanizması olarak hizmet vermelidir.

Sonuç olarak, FKÜ'lü çocuklarda üçüncü aşama amino asit karışımına geçiş süreci, çocuğun yaşı, bireysel ve gelişimsel özellikleri, gereksinimleri ve demografik özellikleri gibi çeşitli faktörler dikkate alınarak doğru zamanlama ve dikkatli bir planlama gerektirmektedir.

Geçişin başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için çocuğun yaşı ve geçişe hazır olma durumu göz önünde bulundurulmalı ve geçişin çocuğun gelişimsel ve duygusal ihtiyaçlarıyla uyumlu olduğundan emin olunmalıdır. Sınır belirleme, rutin oluşturma, kararlı, tutarlı ve sakin bir yaklaşım sergileme, çocuğu teşvik etme gibi etkili ebeveynlik uygulamaları, başarılı bir geçiş sürecini kolaylaştırmada önemli rol oynar. Geçiş sürecinin etkili yönetimi için programlı ve çok disiplinli bir yaklaşım gerekmektedir. Geçiş süreci boyunca, FKÜ'lü çocuklara, ailelerine, okul/kreş çalışanlarına rehberlik sağlamak ve herhangi bir zorlukla karşılaşıldığında yönlendirme yapmak için sağlık profesyonellerinin sürekli desteği önemlidir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, çalışma tek merkezde ve sınırlı sayıda örnekleme gerçekleştirilmiştir. Nadir hastalıkların düşük prevalansı, büyük örneklemelerin toplanmasını zorlaştırmaktadır. Ancak, çalışma bulgularının diğer ülkelerdeki FKÜ hastalarında da geçerli olabileceği düşünülmektedir. Değerlendirme bölümünde, üçüncü aşama amino asit karışımlarına geçiş sürecinin daha derinlemesine anlaşılması için nitel araştırma yöntemi tercih edilmiştir. Görüşmeler sırasında çocukların kendi diyetisyenlerinin de bulunması, ebeveynlerin verdiği bazı cevapları etkilemiş olabilir. Ancak, katılımcılara kendi ev ortamlarında rahat bir konuşma ortamı sağlanmış, böylece ebeveynlerin görüşlerini açık, samimi ve detaylı bir şekilde ifade etmelerine olanak tanınmıştır. Pilot çalışma bölümünde, ebeveynler için zaman alıcı bir dizi anket uygulanmıştır. Ancak, araştırmacı, bilgilerin zamanında toplandığından ve katılımcıların yorgunluk belirtisi göstermediğinden emin olmak için katılımcıların tepkilerini dikkatle gözlemlemiştir. Çocukların neofobi düzeyini değerlendiren ölçek, anneler tarafından doldurulduğu için, elde edilen bulguların annelerin kendi neofobik eğilimlerini yansıtabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, araştırmacı tarafından geliştirilen ve henüz validasyonu yapılmamış olan amino asit karışımı davranış anketi ve geçiş sürecinin puanlanması anketleri kullanılmıştır. Beck Anksiyete ve Çocuk Davranışları Değerlendirme ölçeklerinin FKÜ'ye özgü olmamalarına rağmen, FKÜ'de validasyonu yapılmış ölçek yetersizliği sebebiyle, gerekli verileri toplamak için uygun olduğu düşünülmüştür. Bu çalışma İngiltere'deki bir metabolizma merkezinde gerçekleştirilmiş olup, FKÜ'lü çocukların kan fenilalanin düzeyleri sık izlenmiş, hastalara ve ailelerine geçiş süreci hakkında kapsamlı bilgi ve rehberlik sunulmuş ve kreş/okul personelleri geçiş sürecine dair bilgilendirilmiştir. Ancak, bazı ülkelerde metabolizma merkezi ve uzman sağlık personeli eksikliği, kısıtlı imkanlar, yüksek hasta sayısı ve laboratuvar analiz olanaklarının yetersizliği gibi zorluklarla karşılaşılabilir. Bu nedenle, farklı ülkelerdeki kaynak ve imkan çeşitliliği göz önünde bulundurularak, her ülkenin koşullarına uygun ve sürdürülebilir takip ve rehberlik modelleri geliştirilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

- Abdelaziz, R. B., Chehida, A. B., Chakchouk, H. K., Messaoud, S. B., Hajji, H., Boudabous, H., Ferchichi, M., Azzouz, H., & Tebib, N. (2019). Self-reported anxiety, depression and coping in parents of children with phenylketonuria. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 31(6), 753-776.
- Acosta, P., & Yannicelli, S. (1994). Protein intake affects phenylalanine requirements and growth of infants with phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, 83, 66-67.
- Acosta, P. B., Yannicelli, S., Marriage, B., Mantia, C., Gaffield, B., Porterfield, M., Hunt, M., McMaster, N., Bernstein, L., & Parton, P. (1998). Nutrient intake and growth of infants with phenylketonuria undergoing therapy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 27, 287-291.
- Acosta, P., Yannicelli, S., Marriage, B., Steiner, R., Gaffield, B., Arnold, G., Lewis, V., Cho, S., Bernstein, L., & Parton, P. (1999). Protein status of infants with phenylketonuria undergoing nutrition management. *Journal of the American College of Nutrition*, 18, 102-107.
- Agostoni, C., Harvie, A., McCulloch, D. L., Demellweek, C., Cockburn, F., Giovannini, M., Murray, G., Harkness, R. A., & Riva, E. (2006). A randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants with phenylketonuria. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 48(3), 207-212.
- Aguillon, D. B., Caedo, M. M., Arnold, J. C., & Engel, R. W. (1982). The relationship of family characteristics to the nutritional status of pre-school children. *Food and Nutrition Bulletin*, 4(4), 5-12.
- Ahring, K. K., Dagnæs-Hansen, F., Brüel, A., Christensen, M., Jensen, E., Jensen, T. G., Johannsen, M., Johansen, K. S., Lund, A. M., Madsen, J. G., & Brøndum-Nielsen, K. (2022). The effect of casein glycomacropeptide versus free synthetic amino acids for early treatment of phenylketonuria in a mice model. *Plos One*, 17(1), e0261150.
- Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Burlina, A., Gizewska, M., Maillot, F., Muntau, A., Roscher, A., & MacDonald, A. (2024). Management of phenylketonuria in European PKU centres remains heterogeneous. *Molecular Genetics and Metabolism*, 141(1), 108120.
- Akkus, P. Z., Gurbuz, B. B., Ciki, K., Bahadur, E. I., Karahan, S., Ozmert, E. N., Coskun, T., & Sivri, S. (2020). Caring for a child with phenylketonuria: parental experiences from a Eurasian country. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 41(3), 195-202.
- Al Hafid, N., & Christodoulou, J. (2015). Phenylketonuria: A review of current and future treatments. *Translational Pediatrics*, 4(4), 304-317.
- Alaei, M., Asadzadeh-Totonchi, G., Gachkar, L., & Farivar, S. (2011). Family social status and dietary adherence of patients with phenylketonuria. *Iranian Journal of Pediatrics*, 21(3), 379.
- Albersen, M., Bonthuis, M., de Roos, N. M., van den Hurk, D. A. M., Carbasius Weber, E., Hendriks, M. M. W. B., de Sain-van der Velden, M. G. M., de Koning, T. J., & Visser, G. (2010). Whole body composition analysis by the bodpod air- displacement plethysmography method in children

- with phenylketonuria shows a higher body fat percentage. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33(3), 283-288.
- Alfhecaid, H., Gerasimidis, K., Nastase, A. M., Elhauge, M., Cochrane, B., & Malkova, D. (2018). Impact of phenylketonuria type meal on appetite, thermic effect of feeding and postprandial fat oxidation. *Clinical Nutrition*, 37(3), 851-857.
- Alviña, M., Araya, H., Vera, G., & Pak, N. (2000). Effect of starch intake on satiation and satiety in preschool children. *Nutrition Research*, 20(4), 479-489.
- An, M., Zhou, Q., Younger, K. M., Liu, X., & Kearney, J. M. (2020). Are maternal feeding practices and mealtime emotions associated with toddlers' food neophobia? A follow-up to the DIT-Coombe Hospital Birth Cohort in Ireland. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(22), 8401.
- Anikster, Y., Haack, T. B., Vilboux, T., Pode-Shakked, B., Thöny, B., Shen, N., Guarani, V., Meissner, T., Mayatepek, E., Trefz, F. K., & Marek-Yagel, D. (2017). Biallelic mutations in DNAJC12 cause hyperphenylalaninemia, dystonia, and intellectual disability. *The American Journal of Human Genetics*, 100(2), 257-266.
- Arastaman, G., Fidan, İ.Ö., & Fidan, T. (2018). Nitel araştırmada geçerlik ve güvenirlik: Kuramsal bir inceleme. *Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 15(1), 37-75.
- Arnold, G. L., Vladutiu, C. J., Orlowski, C. C., Blakely, E. M., & DeLuca, J. (2004). Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 27, 137-143.
- Arslan, E. (2022). Nitel araştırmalarda geçerlilik ve güvenirlik. *Pamukkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 8(51), 395-407.
- Battelino, T., Kržišnik, C., & Pavlin, K. (1994). Early detection and follow up of children with phenylketonuria in Slovenia. *Zdravstveni Vestnik*, 63(1), 25-28.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(6), 893.
- Bekhof, J., Van Spronsen, F. J., Crone, M. R., Van Rijn, M., Oudshoorn, C. G., & Verkerk, P. H. (2003). Influence of knowledge of the disease on metabolic control in phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 162, 440-442.
- Bélanger-Quintana, A., Burlina, A., Harding, C. O., & Muntau, A. C. (2011). Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 104, 19-25.
- Bevan, M. T. (2014). A method of phenomenological interviewing. *Qualitative Health Research*, 24(1), 136-144.
- Bickel, H. (1953). Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet*, 265, 812-813.

- Bickel, H., Gerrard, J., & Hickmans, E. M. (1954). The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenylketonuria child. *Acta Paediatrica*, 43(1), 64-77.
- Bilder, D. A., Noel, J. K., Baker, E. R., Irish, W., Chen, Y., Merilainen, M. J., Prasad, S., & Winslow, B. J. (2016). Systematic review and meta-analysis of neuropsychiatric symptoms and executive functioning in adults with phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, 41(4), 245-260.
- Bilginsoy, C., Waitzman, N., Leonard, C. O., & Ernst, S. L. (2005). Living with phenylketonuria: Perspectives of patients and their families. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 28(5), 639-649.
- Blau, N., Hennermann, J. B., Langenbeck, U., & Lichter-Konecki, U. (2011). Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Molecular Genetics and Metabolism*, 104, S2-S9.
- Blau, N. (2008). Defining tetrahydrobiopterin (BH4)-responsiveness in PKU. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 31(1), 2-3.
- Blau, N. (2016). Genetics of phenylketonuria: Then and Now. *Human Mutation*, 37(6), 508-515.
- Blau, N. (2013). Sapropterin dihydrochloride for the treatment of hyperphenylalaninemias. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 9, 1207-1218.
- Blau, N., van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *Lancet*, 376(9750), 1417-1427.
- Booth-Kewley, S., & Vickers, R. R. (1994). Associations between major domains of personality and health behavior. *Journal of Personality*, 62, 281-298.
- Borghi, L., Salvatici, E., Riva, E., Giovannini, M., & Vegni, E. A. (2017). Psychological and psychosocial implications for parenting a child with phenylketonuria: a systematic review. *Minerva pediatrica*, 71(2), 181-195.
- Borghi, L., Moreschi, C., Toscano, A., Comber, P., & Vegni, E. (2020). The PKU & ME study: a qualitative exploration, through co-creative sessions, of attitudes and experience of the disease among adults with phenylketonuria in Italy. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 23, 100585.
- Borrajó, G. J. (2007). Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 30(4), 466-481.
- Braun, V., & Clarke, V. (2006). Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Research in Psychology*, 3(2), 77-101.
- Brédart, A., Marrel, A., Abetz-Webb, L., Lasch, K., & Acquadro, C. (2014). Interviewing to develop Patient-Reported Outcome (PRO) measures for clinical research: eliciting patients' experience. *Health and Quality of Life Outcomes*, 12(1), 1-10.
- Brickman, A. L., Yount, S. E., Blaney, N. T., Rothberg, S. T., & De-Nour, A. K. (1996). Personality traits and long-term health status: The influence of neuroticism and conscientiousness on renal deterioration in Type-1 diabetes. *Psychosomatics*, 37, 459-468.

- Brosco, J. P., & Paul, D. B. (2013). The political history of PKU: reflections on 50 years of newborn screening. *Pediatrics*, 132(6), 987-989.
- Bulut, F. D., Kor, D., Kilavuz, S., Cicek, E., Koseci, B., Kara, E., Burgac, E., Kaplan, İ., & Mungan, N. O. (2023). Actions speak louder than words: Home visits and its effect on dietary adherence in patients with phenylketonuria. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 59(11), 1238-1243.
- Burgard, P. (2000). Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 159, S74-S79.
- Burton, B. K., Longo, N., Vockley, J., Grange, D. K., Harding, C. O., Decker, C., Li, M., Lau, K., Rosen, O., Larimore, K., Thomas, J., PAL-002 and PAL-004 Investigators. (2020). Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of the phase 2 dose-finding studies with long-term follow-up. *Molecular Genetics and Metabolism*, 130(4), 239-246.
- Camp, K. M., Parisi, M. A., Acosta, P. B., Berry, GT, Bilder, DA, Blau, N, Bodamer, OA, Brosco, JP, Brown, CS, Burlina, AB, Burton, BK. (2014). Phenylketonuria scientific review conference: state of the science and future research needs. *Molecular Genetics and Metabolism*, 112(2), 87-122.
- Chace, DH, Sherwin, JE, Hillman, SL, Lorey, F, Cunningham, GC. (1998). Use of phenylalanine-to-tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry to improve newborn screening for phenylketonuria of early discharge specimens collected in the first 24 hours. *Clinical Chemistry*, 44(12), 2405-2409.
- Cochrane, B., Schwahn, B., Galloway, P., Robinson, P., & Gerasimidis, K. (2014). A questionnaire survey on the usage of low protein staple foods by people with phenylketonuria in Scotland. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 27(6), 533-541.
- Couce, M. L., Sanchez-Pintos, P., Vitoria, I., De Castro, M. J., Aldamiz-Echevarria, L., Correcher, P., Fernandez-Marmiesse, A., Roca, I., Hermida, A., Martinez-Olmos, M., & Leis, R. (2018). Carbohydrate status in patients with phenylketonuria. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1), 103.
- Cleary, M. A., Feillet, F., White, F. J., Vidailhet, M., MacDonald, A., Grimsley, A., Maurin, N., de Baulny, H. O., & Rutherford, P. J. (2006). Randomised controlled trial of essential fatty acid supplementation in phenylketonuria. *European Journal of Clinical Nutrition*, 6(7), 915-920.
- Coşkun, T., Çoker, M., Mungan, N., Gökmen Özel H, & Sivri, S. (2022). Recommendations on phenylketonuria in Turkey. *Turkish Journal of Pediatrics*, 64(3).
- Coşkun, T. (2003). *Aminoasit metabolizması ve bozuklukları*. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık.
- Creswell, J. W. (2003). *Research design: qualitative, quantitative and mixed methods approaches*. California: Sage Publications.
- Christensen, A. J., & Smith, T. W. (1995). Personality and patient adherence: Correlates of the five-factor model in renal dialysis. *Journal of Behavioral Medicine*, 18, 305-313.

- Crone, M. R., Van Spronsen, F. J., Oudshoorn, K., Bekhof, J., Van Rijn, G., & Verkerk, P. H. (2005). Behavioural factors related to metabolic control in patients with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 28(5), 627-637.
- Cunningham, A., Bausell, H., Brown, M., Chapman, M., DeFouw, K., Ernst, S., McClure, J., McCune, H., O'Steen, D., Pender, A., Skrabal, J., Wessel, A., Jurecki, E., Shediach, R., Prasad, S., Gillis, J., & Cederbaum, S. (2012). Recommendations for the use of sapropterin in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 106(3), 269-276.
- Daly, A., Evans, S., Chahal, S., Santra, S., & MacDonald, A. (2017). Glycomacropeptide in children with phenylketonuria: does its phenylalanine content affect blood phenylalanine control? *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 30(4), 515-523.
- Daly, A., Evans, S., Chahal, S., Santra, S., Pinto, A., Gingell, C., Rocha, J. C., van Spronsen, F., Jackson, R., & MacDonald, A. (2019a). The effect of glycomacropeptide versus amino acids on phenylalanine and tyrosine variability over 24 hours in children with PKU: A randomized controlled trial. *Nutrients*, 11(3), 520.
- Daly, A., Evans, S., Chahal, S., Santra, S., Pinto, A., Jackson, R., Gingell, C., Rocha, J. C., van Spronsen, F. J., & MacDonald, A. (2019b). Glycomacropeptide: Long-term use and impact on blood phenylalanine, growth and nutritional status in children with PKU. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 44.
- Daly, A., Evans, S., Pinto, A., Ashmore, C., Rocha, J. C., & MacDonald, A. (2020). A 3 year longitudinal prospective review examining the dietary profile and contribution made by special low protein foods to energy and macronutrient intake in children with phenylketonuria. *Nutrients*, 12(10), 3153.
- Daly, A., Evans, S., Pinto, A., Ashmore, C., & MacDonald, A. (2021). Protein substitutes in PKU; their historical evolution. *Nutrients*, 13(2), 484.
- Daly, A., Pinto, A., Evans, S., & MacDonald, A. (2022). Glycomacropeptide in PKU-does it live up to its potential? *Nutrients*, 14(4), 807.
- DATAtab Team (2024). DATAtab: Online Statistics Calculator. DATAtab e.U. Graz, Austria. URL <https://datatab.net>.
- Delsoglio, M., Capener, R., MacDonald, A., Daly, A., Ashmore, C., Donald, S., Gaff, L., VanDorp, L., Skeath, R., Ellerton, C. and Newby, C., (2023). Evaluation of a new 'Mix-In' style glycomacropeptide-based protein substitute for food and drinks in patients with phenylketonuria and tyrosinemia. *Nutrients*, 15(16).
- Dhondt, J. L. (2006). *Laboratory diagnosis of phenylketonuria. PKU and BH4: advances in phenylketonuria and tetrahydrobiopterin*. Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft, 161-179.
- Diesen, P. S., Wiig, I., Grut, L., & Kase, B. F. (2015). Betwixt and between being healthy and ill: the stigma experienced by young adults with phenylketonuria. *Scandinavian Journal of Disability Research*, 17(4), 321-334.
- Dietary Guidelines Advisory Committee. (2010). Report on the dietary guidelines for Americans, Retrieved from <http://www.cnpp.usda.gov/DGAs2010-DGACReport.htm>.

- Dobbelaere, D., Michaud, L., Debrabander, A., Vanderbecken, S., Gottrand, F., Turck, D., & Farriaux, J. (2003). Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 26, 1–11.
- Dobrowolski, S. F., Heintz, C., Miller, T., Ellingson, C., Özer, I., Gökçay, G., Baykal, T., Thöny, B., Demirkol, M., & Blau, N. (2011). Molecular genetics and impact of residual in vitro phenylalanine hydroxylase activity on tetrahydrobiopterin responsiveness in Turkish PKU population. *Molecular Genetics and Metabolism*, 102(2), 116–121.
- Eastman, J. W., Sherwin, J. E., Wong, R., Liao, C. L., Currier, R. J., Lorey, F., & Cunningham, G. (2000). Use of the phenylalanine: tyrosine ratio to test newborns for phenylketonuria in a large public health screening programme. *Journal of Medical Screening*, 7(3), 131–135.
- Eijgelshoven, I., Demirdas, S., Smith, T. A., van Loon, J. M., Latour, S., & Bosch, A. M. (2013). The time consuming nature of phenylketonuria: a cross-sectional study investigating time burden and costs of phenylketonuria in the Netherlands. *Molecular Genetics and Metabolism*, 109(3), 237–242.
- El-Metwally, A., Yousef Al-Ahaidib, L., Ayman Sunqurah, A., Al-Surimi, K., Househ, M., Alshehri, A., Da'ar, O. B., Abdul Razzak, H., & AlOdaib, A. N. (2018). The prevalence of phenylketonuria in Arab countries, Turkey, and Iran: A systematic review. *BioMed Research International*, 2018, 7697210.
- Elhawary, N. A., AlJahdali, I. A., Abumansour, I. S., Elhawary, E. N., Gaboon, N., Dandini, M., Madkhali, A., Alosaimi, W., Alzahrani, A., Aljohani, F., & Melibary, E. M. (2022). Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Human Genomics*, 16(1), 22.
- Evans, S., Alroqaiba, N., Daly, A., Neville, C., Davies, P., & Macdonald, A. (2012a). Feeding difficulties in children with inherited metabolic disorders: A pilot study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 25(3), 209–216.
- Evans, C. E. L., Christian, M. S., Cleghorn, C. L., Greenwood, D. C., & Cade, J. E. (2012b). Systematic review and meta-analysis of school-based interventions to improve daily fruit and vegetable intake in children aged 5 to 12 y. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96(4), 889–901.
- Evans, S., Daly, A., Chahal, S., MacDonald, J., & MacDonald, A. (2016). Food acceptance and neophobia in children with phenylketonuria: a prospective controlled study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 29(4), 427–433.
- Evans, S., Daly, A., MacDonald, J., Pinto, A., & MacDonald, A. (2017a). Fifteen years of using a second stage protein substitute for weaning in phenylketonuria: a retrospective study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 31(3), 349–356.
- Evans, M., Truby, H., & Boneh, A. (2017b). The relationship between dietary intake, growth and body composition in Phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 122, 36–42.
- Evans, S., Daly, A., Chahal, S., Ashmore, C., MacDonald, J., & MacDonald, A. (2018). The influence of parental food preference and neophobia on children with phenylketonuria (PKU). *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 14, 10–14.

- Evans, S., Daly, A., Wildgoose, J., Cochrane, B., Chahal, S., Ashmore, C., Loveridge, N., & MacDonald, A.. (2019a). Growth, protein and energy intake in children with PKU taking a weaning protein substitute in the first two years of life: a case-control study. *Nutrients*, 11(3), 552.
- Evans, S., Daly, A., Wildgoose, J., Cochrane, B., Chahal, S., Ashmore, C., Loveridge, N., & MacDonald, A. (2019b). How does feeding development and progression onto solid foods in PKU compare with non-PKU children during weaning? *Nutrients*, 11(3), 529.
- Evans, S., Ashmore, C., Daly, A., Jackson, R., Pinto, A., & MacDonald, A. (2022). Validation of a low-protein semi-quantitative food frequency questionnaire. *Nutrients*, 14, 1595.
- Evers, R. A. F., van Wegberg, A. M. J., Anjema, K., Lubout, C. M. A., van Dam, E., van Vliet, D., Blau, N., & van Spronsen, F. J. (2020). The first european guidelines on phenylketonuria: Usefulness and implications for BH4 responsiveness testing. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 43(2), 244-250.
- Ferreira, B. K., Rodrigues, M. T., Streck, E. L., Ferreira, G. C., & Schuck, P. F. (2021). White matter disturbances in phenylketonuria: Possible underlying mechanisms. *Journal of Neuroscience Research*, 99(1), 349-360.
- Firman, S., Witard, O. C., O'Keeffe, M., & Ramachandran, R. (2021). Dietary protein and protein substitute requirements in adults with phenylketonuria: A review of the clinical guidelines. *Clinical Nutrition*, 40, 702–709.
- Følling, I. (1994). The discovery of phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, 83, 4-10.
- Fölling, A. (1934). Über ausscheidung von phenylbrenztraubensäure in den harn als stoffwechselanomalie in verbindung mit imbezillität (the excretion of phenylpyruvic acid in the urine, an anomaly of metabolism in connection with imbecility). *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, 227(1-4), 169-181.
- Ford, S., O'Driscoll, M., & MacDonald, A. (2018). Living with phenylketonuria: lessons from the PKU community. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 17, 57–63.
- Fossey, E., Harvet, C., & McDermott, F. (2002). Understanding and evaluating qualitative research. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 36, 717–732.
- Garbade, S. F., Shen, N., Himmelreich, N., Haas, D., Trefz, F. K., Hoffmann, G. F., Burgard, P., & Blau, N. (2019). Allelic phenotype values: A model for genotype-based phenotype prediction in phenylketonuria. *Genetics in Medicine*, 21(3), 580-590.
- García, M. I., Araya, G., Coe, S., Waisbren, S. E., & de la Parra, A. (2017). Treatment adherence during childhood in individuals with phenylketonuria: early signs of treatment discontinuation. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 11, 54-58.
- Garrison, W. T., Biggs, D., & Williams, K. (1990). Temperament characteristics and clinical outcomes in young children with diabetes mellitus. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 31, 1079–1088.

- Giarratana, N., Gallina, G., Panzeri, V., Frangi, A., Canobbio, A., & Reiner, G. (2018). A new phe-free protein substitute engineered to allow a physiological absorption of free amino acids for phenylketonuria. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 6, 1-9.
- Gibbs, N. K., & Woolf, L. I. (1959). Tests for phenylketonuria: Results of a one-year programme for its detection in infancy and among mental defectives. *British Medical Journal*, 2(5151), 532-535.
- Gibson, R. S. (2005). Principles of nutritional assessment. *Oxford university press*, USA.
- Giovannini, M., Verduci, E., Salvatici, E., Paci, S., & Riva, E. (2012). Phenylketonuria: nutritional advances and challenges. *Nutrition & metabolism*, 9, 1-7.
- Giovannini, M., Riva, E., Salvatici, E., Cefalo, G., & Radaelli, G. (2014). Randomized controlled trial of a protein substitute with prolonged release on the protein status of children with phenylketonuria. *Journal of the American College of Nutrition*, 33(2), 103-110.
- Gokmen Ozel, H., Kucukkasap, T., Koksall, G., Kalkanoglu Sivri, H. S., Dursun, A., Tokatli, A., & Coskun, T. (2008). Does maternal knowledge impact blood phenylalanine concentration in Turkish children with phenylketonuria? *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, 31, 213-217.
- Gokmen Ozel, H., MacDonald, A., Daly, A., Hall, K., Ryder, L., & Chakrapani, A. (2009). Long-term efficacy of 'ready-to-drink' protein substitute in phenylketonuria. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 22(5), 422-427.
- Gokmen Ozel, H., Ferguson, C., Evans, S., Daly, A., & MacDonald, A. (2011). Does a lower carbohydrate protein substitute impact on blood phenylalanine control, growth and appetite in children with PKU? *Molecular Genetics and Metabolism*, 104, 64-67.
- Green, A. Sheila. (2020). *Unlocking the treatment for PKU*. Redditch UK: Brewin Books.
- Green, A. (2021). The first treatment for PKU: The pioneers-Birmingham 1951. *International Journal of Neonatal Screening*, 7(1), 19.
- Griffiths, P. V., Demellweek, C., Fay, N., Robinson, P. H., & Davidson, D. C. (2000). Wechsler subscale IQ and subtest profile in early treated phenylketonuria. *Archives of Disease in Childhood*, 82(3), 209-215.
- Guba, E. G. (1981). Criteria for assessing the trustworthiness of naturalistic inquiries. *ECTJ Annual Review Paper*, 29(2), 75-91.
- Guetterman, T. (2015). Descriptions of sampling practices within five approaches to qualitative research in education and the health sciences. *Educational Psychology Papers and Publications*, 263.
- Gunduz, M., Arslan, N., Unal, O., Cakar, S., Kuyum, P., & Bulbul, S. F. (2015). Depression and anxiety among parents of phenylketonuria children. *Neurosciences Journal*, 20(4), 350-356.
- Guthrie, R., & Susi, A. (1963). A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*, 32(3), 338-343.

- Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. (2014). *2013 Türkiye nüfus ve sağlık araştırması*. Ankara: TC Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü.
- Haitjema, S., Lubout, C. M. A., Abeln, D., Bruijn-van der Veen, M., MacDonald, A., Wolffenbuttel, B. H. R., & van Spronsen, F. J. (2022). Dietary treatment in dutch children with phenylketonuria: An inventory of associated social restrictions and eating problems. *Nutrition*, 97, 111576.
- Hazley, D., Stack, M., Walton, J., McNulty, B. A., & Kearney, J. M. (2022). Food neophobia across the life course: Pooling data from five national cross-sectional surveys in Ireland. *Appetite*, 171, 105941.
- Hillert, A., Anikster, Y., Belanger-Quintana, A., Burlina, A., Burton, B. K., Carducci, C., Chiesa, A. E., Christodoulou, J., Đorđević, M., Desviat, L. R., & Eliyahu, A. (2020). The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria. *The American Journal of Human Genetics*, 107(2), 234-250.
- Hoeksma, M., Van Rijn, M., Verkerk, P. H., Bosch, A. M., Mulder, M. F., De Klerk, J. B., De Koning, T. J., Rubio-Gozalbo, E., De Vries, M., Sauer, P. J., & van Spronsen, F. J. (2005). The intake of total protein, natural protein and protein substitute and growth of height and head circumference in Dutch infants with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 28, 845-854.
- Ievers-Landis, C. E., Hoff, A. L., Brez, C., Cancilliere, M. K., McConnell, J., & Kerr, D. (2005). Situational analysis of dietary challenges of the treatment regimen for children and adolescents with phenylketonuria and their primary caregivers. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 26(3), 186-193.
- Ilgaz, F., Pinto, A., Gökmen Özel, H., Rocha, J. C., van Dam, E., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Dokoupil, K., Karabulut, E., & MacDonald, A. (2019). Long-term growth in phenylketonuria: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 11(9), 2070.
- Ipsiroglu, O., Herle, M., Spoula, E., Möslinger, D., Wimmer, B., Burgard, P., Bode, H., & Stöckler-Ipsiroglu, S. (2005). Transcultural pediatrics: Compliance and outcome of phenylketonuria patients from families with an immigration background. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 117.
- Jaeger, S. R., Rasmussen, M. A., & Prescott, J. (2017). Relationships between food neophobia and food intake and preferences: Findings from a sample of New Zealand adults. *Appetite*, 116, 410-422.
- Jahja, R., Huijbregts, S. C., De Sonnevile, L. M., van der Meere, J. J., Legemaat, A. M., Bosch, A. M., Hollak, C. E., Rubio-Gozalbo, M. E., Brouwers, M. C., Hofstede, F. C., & de Vries, M. C. (2017). Cognitive profile and mental health in adult phenylketonuria: A PKU-COBESO study. *Neuropsychology*, 31(4), 437.
- Jameson, E., & Remington, T. (2020). Dietary interventions for phenylketonuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7), CD001304.
- Jani, R., Coakley, K., Douglas, T., & Singh, R. (2017). Protein intake and physical activity are associated with body composition in individuals with phenylalanine hydroxylase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*, 121, 104-110.
- Jaulent, P., Charriere, S., Feillet, F., Douillard, C., Fouilhoux, A., & Thobois, S. (2020). Neurological manifestations in adults with phenylketonuria: New cases and review of the literature. *Journal of Neurology*, 267, 531-542.

- Jones, H., Pinto, A., Evans, S., Ford, S., O'Driscoll, M., Buckley, S., Ashmore, C., Daly, A., & MacDonald, A. (2021). Provision and supervision of food and protein substitute in school for children with PKU: Parent experiences. *Nutrients*, 13(11), 3863.
- Kanufre, V., Almeida, M. F., Barbosa, C. S., Carmona, C., Bandeira, A., Martins, E., Rocha, S., Guimas, A., Ribeiro, R., MacDonald, A., Pinto, A., & Rocha, J. C. (2021). Metabolic control of patients with phenylketonuria in a portuguese metabolic centre comparing three different recommendations. *Nutrients*, 13(9), 3118.
- Koch, R., Burton, B., Hoganson, G., Peterson, R., Rhead, W., Rouse, B., Scott, R., Wolff, J., Stern, A. M., Guttler, F., & Nelson, M. (2002). Phenylketonuria in adulthood: A collaborative study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 25, 333-346.
- Kochanska, G., Aksan, N., & Joy, M. E. (2007). Children's fearfulness as a moderator of parenting in early socialization: Two longitudinal studies. *Developmental Psychology*, 43(1), 222-237.
- Kramer, J. (2020). Case-control study about the acceptance of pegvaliase in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 22, 100557.
- Kure, S., Hou, D. C., Ohura, T., Iwamoto, H., Suzuki, S., Sugiyama, N., Sakamoto, O., Fujii, K., Matsubara, Y., & Narisawa, K. (1999). Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *The Journal of Pediatrics*, 135(3), 375-378.
- Landolt, M. A., Nuoffer, J. M., Steinmann, B., & Superti-Furga, A. (2002). Quality of life and psychologic adjustment in children and adolescents with early treated phenylketonuria can be normal. *The Journal of Pediatrics*, 140(5), 516-521.
- Lane, J. D., Stabler, B., Ross, S. L., Morris, M. A., Litton, J. C., & Surwit, R. S. (1988). Psychological predictors of glucose control in patients with IDDM. *Diabetes Care*, 11, 798-800.
- Levy, H., Burton, B., Cederbaum, S., & Scriver, C. (2007). Recommendations for evaluation of responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH(4)) in phenylketonuria and its use in treatment. *Molecular Genetics and Metabolism*, 92(4), 287-291.
- Lichter-Konecki, U., & Vockley, J. (2019). Phenylketonuria: Current treatments and future developments. *Drugs*, 79(5), 495-500.
- Lincoln, Y. S., & Guba, E. G. (1985). *Naturalistic inquiry*. California: Sage Publications.
- Link, B. G., & Phelan, J. C. (2006). Stigma and its public health implications. *Lancet*, 367(9509), 528-529.
- Lohner, S., Fekete, K., & Decsi, T. (2013). Lower N-3 long-chain polyunsaturated fatty acid values in patients with phenylketonuria: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Research*, 33(7), 513-520.
- Longo, N., Harding, C.O., Burton, B.K., Grange, D.K., Vockley, J., Wasserstein, M., Rice, G.M., Dorenbaum, A., Neuenburg, J.K., Musson, D.G., & Gu, Z. (2014). Single-dose, subcutaneous recombinant phenylalanine ammonia lyase conjugated with polyethylene glycol in adult patients with phenylketonuria: An open-label, multicentre, phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet*, 384(9937), 37-44.

- Longo, N., Dimmock, D., Levy, H., Viau, K., Bausell, H., Bilder, D. A., Burton, B., Gross, C., Northrup, H., Rohr, R., Sacharow, S., Sanchez-Valle, A., Stuy, M., Thomas, J., Vockley, J., Zori, R., & Harding, C. O. (2019). Evidence- and consensus-based recommendations for the use of pegvaliase in adults with phenylketonuria. *Genetics in Medicine*, 21(8), 1851-67.
- MacDonald, A., Rylance, G. W., Asplin, D. A., Hall, K., Harris, G., & Booth, I. W. (1994). Feeding problems in young PKU children. *Acta Paediatrica*, 83, 73-74.
- MacDonald, A., Rylance, G. W., Asplin, D., Hall, S. K., & Booth, I. W. (1996). Factors affecting the variation in plasma phenylalanine in patients with phenylketonuria on diet. *Archives of Disease in Childhood*, 74(5), 412-17.
- MacDonald, A., Rylance, G. W., Asplin, D. A., Harris, G., & Booth, I. W. (1997). Abnormal feeding behaviours in phenylketonuria. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 10, 163-70.
- MacDonald, A., Rylance, G. W., Asplin, D., Hall, S. K., & Booth, I. W. (1998). Does a single plasma phenylalanine predict quality of control in phenylketonuria? *Archives of Disease in Childhood*, 78(2), 122.
- MacDonald, A. (2000). Diet and compliance in phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 159, S136-41.
- MacDonald, A., Rylance, G., Davies, P., Asplin, D., Hall, S. K., & Booth, I. W. (2003a). Administration of protein substitute and quality of control in phenylketonuria: A randomized study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 26, 319-326.
- MacDonald, A., Ferguson, C., Rylance, G., Morris, A. A. M., Asplin, D., Hall, S. K. and Booth, I. W. (2003b). Are tablets a practical source of protein substitute in phenylketonuria? *Archives of Disease in Childhood*, 88(4): 327-29.
- MacDonald, A., Daly, A., Davies, P., Asplin, D., Hall, S. K., Rylance, G., & Chakrapani, A. (2004a). Protein substitutes for PKU: What's new? *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 27(3), 363-371.
- MacDonald, A., Lilburn, M., Cochrane, B., Davies, P., Daly, A., Asplin, D., Hall, S. K., Cousins, A., Chakrapani, A., Robinson, P., & Lee, P. (2004b). A new, low-volume protein substitute for teenagers and adults with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 27(2), 127-135.
- MacDonald, A., Lilburn, M., Davies, P., Evans, S., Daly, A., Hall, S. K., Hendriksz, C., Chakrapani, A., & Lee, P. (2006a). 'Ready to drink' protein substitute is easier for people with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, 29(4), 526-531.
- MacDonald, A., Chakrapani, A., Hendriksz, C., Daly, A., Davies, P., Asplin, D., Hall, K., & Booth, I. W. (2006b). Protein substitute dosage in PKU: How much do young patients need? *Archives of Disease in Childhood*, 91(7), 588-593.
- MacDonald, M. J., & D'Cunha, G. B. (2007). A modern view of phenylalanine ammonia lyase. *Biochemistry and Cell Biology*, 85(3), 273-282.

- MacDonald, A., Davies, P., Daly, A., Hopkins, V., Hall, S. K., Asplin, D., Hendriksz, C., & Chakrapani, A. (2008). Does maternal knowledge and parent education affect blood phenylalanine control in phenylketonuria? *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 21(4), 351-358.
- MacDonald, A., Gokmen-Ozel, H., van Rijn, M., & Burgard, P. (2010). The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33, 665-670.
- MacDonald, A., Cochrane, B., Wopereis, H., & Loveridge, N. (2011). Specific prebiotics in a formula for infants with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 104, 55-59.
- MacDonald, A., Evans, S., Cochrane, B., & Wildgoose, J. (2012a). Weaning infants with phenylketonuria: A review. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 25(2), 103-110.
- MacDonald, A., van Rijn, M., Feillet, F., Lund, A. M., Bernstein, L., Bosch, A. M., Gizewska, M., & van Spronsen, F. J. (2012b). Adherence issues in inherited metabolic disorders treated by low natural protein diets. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 61(4), 289-295.
- MacDonald, A., Smith, T. A., de Silva, S., Alam, V., & van Loon, J. M. (2016). The personal burden for caregivers of children with phenylketonuria: A cross-sectional study investigating time burden and costs in the UK. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 9, 1-5.
- MacDonald, A., Singh, R. H., Rocha, J. C., & van Spronsen, F. J. (2019). Optimising amino acid absorption: Essential to improve nitrogen balance and metabolic control in phenylketonuria. *Nutrition Research Reviews*, 32, 70-78.
- MacDonald, A., Van Wegberg, A.M., Ahring, K., Beblo, S., Bélanger-Quintana, A., Burlina, A., Campistol, J., Coşkun, T., Feillet, F., Gizewska, M., & Huijbregts, S.C. (2020a). PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), 1-21.
- MacDonald, A., Ashmore, C., Daly, A., Pinto, P., & Evans, S. (2020b). An observational study evaluating the introduction of a prolonged-release protein substitute to the dietary management of children with phenylketonuria. *Nutrients*, 12(9), 2686.
- MacLeod, E.L., Clayton, M.K., van Calcar, S.C., & Ney, D.M. (2010). Breakfast with glycomacropeptide compared with amino acids suppresses plasma ghrelin levels in individuals with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 100(4), 303-308.
- Manta-Vogli, P.D., Dotsikas, Y., Loukas, Y.L., & Schulpis, K.H. (2020). The phenylketonuria patient: A recent dietetic therapeutic approach. *Nutritional Neuroscience*, 23(8), 628-639.
- Medford, E., Hare, D.J., Carpenter, K., Rust, S., Jones, S., & Wittkowski, A. (2017). Treatment adherence and psychological wellbeing in maternal carers of children with phenylketonuria (PKU). *JIMD Reports*, 37, 107-114.
- Mennella, J.A., & Beauchamp, G.K. (2002). Flavor experiences during formula feeding are related to preferences during childhood. *Early Human Development*, 68(2), 71-82.
- Mennella, J.A., & Castor, S.M. (2012). Sensitive period in flavor learning: Effects of duration of exposure to formula flavors on food likes during infancy. *Clinical Nutrition*, 31(6), 1022-1025.

- Mennella, J.A., Forestell, C.A., Morgan, L.K., & Beauchamp, G.K. (2009). Early milk feeding influences taste acceptance and liking during infancy. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(3), 780S-788S.
- Mlčoch, T., Puda, R., Ješina, P., Lhotáková, M., Štěrbová, Š., & Doležal, T. (2018). Dietary patterns, cost and compliance with low-protein diet of phenylketonuria and other inherited metabolic diseases. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(1), 87-92.
- Moretti, F., Pellegrini, N., Salvatici, E., Rovelli, V., Banderali, G., Radaelli, G., Scazzina, F., Giovannini, M., & Verduci, E. (2016). Dietary glycemic index, glycemic load and metabolic profile in children with phenylketonuria. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 27(2), 176-182.
- Mukherjee, R., Chaturvedi, S., & Bhalwar, R. (2008). Determinants of nutritional status of school children. *Medical Journal Armed Forces India*, 64(3), 227-231.
- Ney, D.M., Hull, A.K., van Calcar, S.C., Xiaowen, L.I.U., & Etzel, M.R. (2008). Dietary glycomacropeptide supports growth and reduces the concentrations of phenylalanine in plasma and brain in a murine model of phenylketonuria. *The Journal of Nutrition*, 138(2), 316-322.
- Ney, D. M., Stroup, B. M., Clayton, M. K., Murali, S. G., Rice, G. M., Rohr, F., & Levy, H. L. (2016). Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: A randomized, controlled, crossover trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104(2), 334-345.
- Nicholls, R. J., Wong, P. P., Burkett, V., Woodroffe, C. D., & Hay, J. (2008). Climate change and coastal vulnerability assessment: Scenarios for integrated assessment. *Sustainability Science*, 3, 89–102
- Nutritics. (2019). Research edition (v5.09) [Computer software]. Dublin. Retrieved from <https://www.nutritics.com>.
- Olsson, G. M., Montgomery, S. M., & Alm, J. (2007). Family conditions and dietary control in phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 30(5), 708-715.
- Owada, M., Aoki, K., & Kitagawa, T. (2000). Taste preferences and feeding behaviour in children with phenylketonuria on a semisynthetic diet. *European Journal of Pediatrics*, 159(11), 846-850.
- Özalp, I., Coskun, T., Tokatli, A., Vanli, L., & Kalbiye, Y. (1998). The influence of socioeconomic and cultural factors on compliance with dietary treatment, and growth and development in PKU children. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 21(3), 7-8.
- Patton, M. Q. (2018). *Nitel araştırma ve değerlendirme yöntemleri* (M. Bütün, & S. B. Demir, Çev.). 2.Baskı, Ankara: Pegem Akademi.
- Pena, M. J., De Almeida, M. F., Van Dam, E., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Dokoupil, K., Gokmen Ozel, H., Lammardo, A. M., MacDonald, A., Robert, M., & Rocha, J. C. (2016). Protein substitutes for phenylketonuria in Europe: Access and nutritional composition. *European Journal of Clinical Nutrition*, 70(7), 785-789.
- Pena, M. J., Pinto, A., Daly, A., MacDonald, A., Azevedo, L., Rocha, J. C., De Almeida, M. F., Van Dam, E., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Dokoupil, K., Gokmen Ozel, H., Lammardo, A. M., Robert, M., Barbosa, C. d. S., Ramos, P. C., Guimas, A., Ribeiro, R., Martins, E., Bandeira,

- A., Dias, C. C., Borges, N. (2018). The use of glycomacropeptide in patients with phenylketonuria: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 10(11), E1794.
- Pena, M. J., Almeida, M. F., van Dam, E., Ahring, K., Belanger-Quintana, A., Dokoupil, K., Gokmen Ozel, H., Lammardo, A. M., MacDonald, A., Robert, M., Rocha, J. C. (2015). Special low protein foods for phenylketonuria: Availability in Europe and an examination of their nutritional profile. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10, 162.
- Pena, M. J., Pinto, A., de Almeida, M. F., de Sousa Barbosa, C., Ramos, P. C., Rocha, S., Guimas, A., Ribeiro, R., Martins, E., Bandeira, A., Dias, C. C., MacDonald, A., Borges, N., Rocha, J. C. (2021). Continuous use of glycomacropeptide in the nutritional management of patients with phenylketonuria: A clinical perspective. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 84.
- Penrose, L. S. (1935). Inheritance of phenylpyruvic amentia (phenylketonuria). *The Lancet*, 226(5839), 192-4.
- Pietz, J., Kreis, R., Rupp, A., Mayatepek, E., Boesch, C., & Bremer, H. J. (1999). Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *The Journal of Clinical Investigation*, 103(8), 1169-1178.
- Pinto, A., Adams, S., Ahring, K., Allen, H., Almeida, M. F., Garcia-Arenas, D., Arslan, N., Assoun, M., Altinok, Y. A., Barrio-Carreras, D., & Quintana, A. B. (2018). Early feeding practices in infants with phenylketonuria across Europe. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 16, 82-89.
- Pinto, A., Adams, S., Ahring, K., Allen, H., Almeida, M. F., Garcia-Arenas, D., Arslan, N., Assoun, M., Altinok, Y. A., Barrio-Carreras, D., & Quintana, A. B. (2019). Weaning practices in phenylketonuria vary between health professionals in Europe. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 18, 39-44.
- Pinto, A., Ilgaz, F., Evans, S., van Dam, E., Rocha, J. C., Karabulut, E., Hickson, M., Daly, A., MacDonald, A. (2023a). Phenylalanine tolerance over time in phenylketonuria: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 15(16), 3506.
- Pinto, A., Daly, A., Rocha, J. C., Ashmore, C., Evans, S., Ilgaz, F., Hickson, M., MacDonald, A. (2023b). Natural protein intake in children with phenylketonuria: Prescription vs. actual intakes. *Nutrients*, 15(23), 4903.
- Pliner, P., & Hobden, K. (1992). Development of a scale to measure the trait of food neophobia in humans. *Appetite*, 19(2), 105-120.
- Plummer-D'Amato, P., Altmann, L. J. P., Saracino, D., Fox, E., Behrman, A. L., & Marsiske, M. (2008). Interactions between cognitive tasks and gait after stroke: a dual task study. *Gait & Posture*, 27, 683-688.
- Prince, A. P., McMurtry, M. P., & Buist, N. R. (1997). Treatment products and approaches for phenylketonuria: improved palatability and flexibility demonstrate safety, efficacy and acceptance in US clinical trials. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 20(4), 486-498.
- Putnam, S. P., & Rothbart, M. K. (2006). Development of short and very short forms of the children's behavior questionnaire. *Journal of Personality Assessment*, 87(1), 102-112.

- Reber, M., Kazak, A. E., & Himmelberg, P. (1987). Phenylalanine control and family functioning in early-treated phenylketonuria. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 8, 311–317.
- Renjith, V., Yesodharan, R., Noronha, J. A., Ladd, E., & George, A. (2021). Qualitative methods in health care research. *International Journal of Preventive Medicine*, 12(1), 20.
- Rocha, J. C., MacDonald, A., & Trefz, F. (2013). Is overweight an issue in phenylketonuria?. *Molecular genetics and metabolism*, 110, S18-S24.
- Rocha, J. C., & MacDonald, A. (2018). Treatment options and dietary supplements for patients with phenylketonuria. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 6(11), 667-681.
- Rocha, J. C., & MacDonald, A. (2016). Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 7, 155-163.
- Rocha, J. C., Bausell, H., Belanger-Quintana, A., Bernstein, L., Gokmen Ozel, H., Jung, A., MacDonald, A., Rohr, F., van Dam, E., & Heddrich-Ellerbrok, M. (2021). Development of a practical dietitian road map for the nutritional management of phenylketonuria (PKU) patients on pegvaliase. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 28, 100771.
- Rohde, C., Mütze, U., Weigel, J. F. W., Ceglarek, U., Thiery, J., Kiess, W., & Beblo, S. (2012). Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: No major impact on metabolic control. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66, 633–638.
- Rose, H. J., White, F., MacDonald, A., Rutherford, P. J., & Favre, E. (2005). Fat intakes of children with PKU on low phenylalanine diets. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 18(5), 395-400.
- Rovet, J. F., & Ehrlich, R. M. (1988). Effect of temperament on metabolic control in children with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 11, 77–82.
- Rubin, S., Piffer, A. L., Rougier, M. B., Delyfer, M. N., Korobelnik, J. F., Redonnet-Vernhet, I., Marchal, C., Goizet, C., Mesli, S., Gonzalez, C., & Gin, H. (2013). Sight-threatening phenylketonuric encephalopathy in a young adult, reversed by diet. *JIMD Reports*, 10, 83-85.
- Schaefer, F., Burgard, P., Batzler, U., Rupp, A., Schmidt, H., Gilli, G., Bickel, H., & Bremer, H. (1994). Growth and skeletal maturation in children with phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, 83, 534–541.
- Scheinin, M., Barassi, A., Junnila, J., Lovro, Z., Reiner, G., Sarkkinen, E., & MacDonald, A. (2020). Amino acid plasma profiles from a prolonged-release protein substitute for phenylketonuria: A randomized, single-dose, four-way crossover trial in healthy volunteers. *Nutrients*, 12(6), 1653.
- Scheinin, M., Junnila, J., Reiner, G., MacDonald, A., & Muntau, A. C. (2021). Nitrogen balance after the administration of a prolonged-release protein substitute for phenylketonuria as a single dose in healthy volunteers. *Nutrients*, 13(9), 3189.
- Schulz, B., & Bremer, H. (1995). Nutrient intake and food consumption of adolescents and young adults with phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, 84(7), 743–748.

- Scientific Advisory Committee on Nutrition. (2012). *Dietary reference values for energy*. London: The Stationery Office.
- Scriver, C. R., Kaufman, S., & Beaudet, A. L. (Eds.). (2001). *The metabolic and molecular bases of inherited disease* (8th ed.). New York, NY: McGraw-Hill.
- Scriver, C. R. (2007). The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Human Mutation*, 28(9), 831–845.
- Shoraka, H. R., Haghdoost, A. A., Baneshi, M. R., Bagherinezhad, Z., & Zolala, F. (2020). Global prevalence of classic phenylketonuria based on neonatal screening program data: Systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 63(2), 34–43.
- Shulman, S., Fisch, R. O., Zempel, C. E., Gadish, O. R., & Chang, P. N. (1991). Children with phenylketonuria: The interface of family and child functioning. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 12(5), 315–321.
- Singh, R. H., Rohr, F., Frazier, D., Cunningham, A., Mofidi, S., Ogata, B., Splett, P. L., Moseley, K., Huntington, K., Acosta, P. B., & Vockley, J. (2014). Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine*, 16(2), 121–131.
- Solverson, P., Murali, S. G., Litscher, S. J., Blank, R. D., & Ney, D. M. (2012). Low bone strength is a manifestation of phenylketonuria in mice and is attenuated by a glycomacropeptide diet. *Plos One*, 7(9), e45165.
- Straniero, L., Guella, I., Cilia, R., Parkkinen, L., Rimoldi, V., Young, A., Asselta, R., Soldà, G., Sossi, V., Stoessl, A. J., & Priori, A. (2017). DNAJC12 and dopa-responsive nonprogressive parkinsonism. *Annals of Neurology*, 82(4), 640–646.
- Surtees, R., & Blau, N. (2000). The neurochemistry of phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 159(2), 109–113.
- Sweeney, A. L., Roberts, R. M., & Fletcher, J. M. (2012). Dietary protein counting as an alternative way of maintaining metabolic control in phenylketonuria. *JIMD Reports*, 3, 131–139.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2022). *Türkiye beslenme rehberi (TÜBER) 2022*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları.
- Tekindal, M., & Uğ, Ş. (2020). Nitel araştırma yöntemi olarak fenomenolojik yaklaşımın kapsamı ve sürecine yönelik bir derleme. *Ufku Ötesi Bilim Dergisi*, 20(1), 153–172.
- Ten Hoedt, A. E., de Sonnevile, L. M. J., Francois, B., ter Horst, N. M., Janssen, M. C. H., Rubio-Gozalbo, M. E., Wijburg, F. A., Hollak, C. E. M., & Bosch, A. M. (2011). High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 34, 165–171.
- Tezel, B., Dilli, D., Bolat, H., Şahman, H., Özbaş, S., Acıcan, D., Ertek, M., Köse, M. R., Dilmen, U., & Scientific Committee of Turkish National Newborn Screening Programme. (2014). The development and organization of newborn screening programs in Turkey. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 28(1), 63–69.

- Thiele, A. G., Gausche, R., Lindenberg, C., Beger, C., Arelin, M., Rohde, C., Mütze, U., Weigel, J. F., Mohnike, K., Baerwald, C., & Scholz, M. (2017). Growth and final height among children with phenylketonuria. *Pediatrics*, 140(5), e20170015.
- Thomas, J., Levy, H., Amato, S., Vockley, J., Zori, R., Dimmock, D., Harding, C. O., Bilder, D. A., Weng, H. H., Olbertz, J., Merilainen, M., Jiang, J., Larimore, K., Gupta, S., Gu, Z., & Northrup, H., Prism investigators. (2018). Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (Prism). *Molecular Genetics and Metabolism*, 124(1), 27-38.
- Thomas, L., Olson, A., & Romani, C. (2023). The impact of metabolic control on cognition, neurophysiology, and well-being in PKU: A systematic review and meta-analysis of the within-participant literature. *Molecular Genetics and Metabolism*, 138(1), 106969.
- Thompson, A. J., Youl, B. D., Kendall, B., Lees, A. J., Smith, I., Brenton, D., Rylance, G., & Davidson, D. C. (1990). Neurological deterioration in young adults with phenylketonuria. *The Lancet*, 336(8715), 602-605.
- Tonon, T., Martinez, C., Poloni, S., Nalin, T., MacDonald, A., & Schwartz, I. V. D. (2019). Food neophobia in patients with phenylketonuria. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 9(4), 108-112.
- Trefz, F. K., Burton, B. K., Longo, N., Casanova, M. M., Gruskin, D. J., Dorenbaum, A., Kakkis, E. D., Crombez, E. A., Grange, D. K., Harmatz, P., Lipson, M. H., Milanowski, A., Randolph, L. M., Vockley, J., Whitley, C. B., Wolff, J. A., Bebhuk, J., Christ-Schmidt, H., & Hennermann, J. B. (2009). Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Pediatrics*, 154(5), 700-7.
- van Calcar, S. C., MacLeod, E. L., Gleason, S. T., Etzel, M. R., Clayton, M. K., Wolff, J. A., & Ney, D. M. (2009). Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(4), 1068-1077.
- van Calcar, S. C., & Ney, D. M. (2012). Food products made with glycomacropeptide, a low-phenylalanine whey protein, provide a new alternative to amino acid-based medical foods for nutrition management of phenylketonuria. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112(8), 1201-10.
- van Spronsen, F. J., Blau, N., Harding, C., Burlina, A., Longo, N., & Bosch, A. M. (2021). Phenylketonuria. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 36.
- van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F., Giżewska, M., & Huijbregts, S. C. (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(9), 743-56.
- van Spronsen, F. J., Himmelreich, N., Rüfenacht, V., Shen, N., van Vliet, D., Al-Owain, M., Ramzan, K., Alkhalifi, S. M., Lunsing, R. J., Heiner-Fokkema, R. M., & Rassi, A. (2018). Heterogeneous clinical spectrum of DNAJC12-deficient hyperphenylalaninemia: From attention deficit to severe dystonia and intellectual disability. *Journal of Medical Genetics*, 55(4), 249-253.

- van Wegberg, A. M., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F., Gizewska, M., & Huijbregts, S. C. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 1-56.
- van Wegberg, A., Evers, R., Burgerhof, J., van Dam, E., Heiner-Fokkema, M. R., Janssen, M., de Vries, M. C., & van Spronsen, F. J. (2021a). Effect of BH4 on blood phenylalanine and tyrosine variations in patients with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 133(1), 49-55.
- van Wegberg, A. M. J., Trefz, F., Gizewska, M., Ahmed, S., Chabraoui, L., Zaki, M. S., Maillot, F., & van Spronsen, F. J., Study Group on Missed PKU and Missed to Follow-Up. (2021b). Undiagnosed phenylketonuria can exist everywhere: Results from an international survey. *The Journal of Pediatrics*, 239, 231-34 e2.
- Vernon, H. J., & Manoli, I. (2021). Milestones in treatments for inborn errors of metabolism: Reflections on where chemistry and medicine meet. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 185(11), 3350-58.
- Vockley, J., Andersson, H. C., Antshel, K. M., Braverman, N. E., Burton, B. K., Frazier, D. M., Mitchell, J., Smith, W.E., Thompson, B. H. & Berry, S. A. (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, 16(2), 188-200.
- Vollrath, M. E., Landolt, M. A., Gnehm, H. E., Laimbacher, J., & Sennhauser, F. H. (2007). Child and parental personality are associated with glycaemic control in Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, 24(9), 1028-1033.
- Waisbren, S. E., Schnell, R. R., & Levy, H. L. (1980). Diet termination in children with phenylketonuria: A review of psychological assessments used to determine outcome. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 3, 149–153.
- Waisbren, S. E., Rokni, H., Bailey, I., Rohr, F., Brown, T., & Warner-Rogers, J. (1997). Social factors and the meaning of food in adherence to medical diets: Results of a maternal phenylketonuria summer camp. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 20(1), 21-7.
- Waisbren, S. E., Noel, K., Fahrback, K., Cella, C., Frame, D., Dorenbaum, A., & Levy, H. (2007). Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. *Molecular Genetics and Metabolism*, 92, 63–70.
- Wardley, B. L., & Taitz, L. S. (1988). Clinical trial of a concentrated amino acid formula for older patients with phenylketonuria (Maxamum XP). *European Journal of Clinical Nutrition*, 42(1), 81-6.
- Weglage, J., Brämwig, J., Koch, H., Karassolidou, S., & Ullrich, K. (1994). Growth in patients with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 153, 537–8.
- Weglage, J., Fromm, J., van Teeffelen-Heithoff, A., Möller, H. E., Koletzko, B., Marquardt, T., Rutsch, F., & Feldmann, R. (2013). Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: Results of a long-term study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 110, S44–S48.

- Wu, W., Sheng, D., Shao, J., & Zhao, Z. (2011). Mental and motor development and psychosocial adjustment of Chinese children with phenylketonuria. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 47(7), 441-447.
- Weigel, C., Rauh, M., Kiener, C., Rascher, W., and Knerr, I. (2007). Effects of various dietary amino acid preparations for phenylketonuric patients on the metabolic profiles along with postprandial insulin and ghrelin responses. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 51(4), 352-58.
- Wheeler, K., Wagaman, A., and McCord, D. (2012). Personality traits as predictors of adherence in adolescents with type I diabetes. *Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing*, 25(2), 66-74.
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. (2006). WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatrica Supplementum*, 450:76-85.
- Williams, R. A., Mamotte, C. D., and Burnett, J. R. (2008). Phenylketonuria: An inborn error of phenylalanine metabolism. *The Clinical Biochemist Reviews*, 29(1), 31.
- Witalis, E., Mikoluc, B., Motkowski, R., Sawicka-Powierza, J., Chrobot, A., Didycz, B., Lange, A., Mozrzymas, R., Milanowski, A., Nowacka, M., and Piotrowska-Depta, M. (2017). Phenylketonuria patients' and their parents' knowledge and attitudes to the daily diet-multi-centre study. *Nutrition & Metabolism*, 14, 1-9.
- Wood, G., Evans, S., Pointon-Bell, K., Rocha, J. C., and MacDonald, A. (2020). Special low protein foods in the UK: An examination of their macronutrient composition in comparison to regular foods. *Nutrients*, 12(6), 1893.
- Wood, G., Pinto, A., Evans, S., Daly, A., Adams, A., Costelloe, S., Gribben, J., Ellerton, C., Emm, A., Firman, S., Ford, S., French, M., Gaff, L., Giuliano, E., Hill, M., Hunjan, I., Newby, C., Mackenzie, A., Pereira, R., Prescott, C., Robertson, L., Seabert, H., Skeath, R., Tapley, S., Terry, A., Tooke, A., van Wyk, K., White, F. J., White, L., Woodall, A., Rocha, J. C., & MacDonald, A. (2021). Special low protein foods prescribed in England for PKU patients: An analysis of prescribing patterns and cost. *Nutrients*, 13(11), 3977.
- Woolf, L. I., & Adams, J. (2020). The early history of PKU. *International Journal of Neonatal Screening*, 6(3), 59.
- World Health Organization. (2003). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: A report of a joint WHO/FAO expert consultation. *WHO Technical Report Series*, Geneva, 916.
- World Health Organization/Food and Agriculture Organization/United Nations University. (2007). Protein and amino acid requirements in human nutrition: Report of a joint WHO/FAO/UNU expert consultation. *WHO Technical Report Series*, Geneva, 935.
- Yılmaz, Ö. (2017). *Fenilketonürlü bireylerde diyet fenilalanin toleransının değerlendirilmesi* [Yüksek Lisans tezi]. Hacettepe Üniversitesi.
- Yılmaz, O., Pinto, A., Daly, A., Ashmore, C., Evans, S., Yabancı Ayhan, N., & MacDonald, A. (2022). Transitioning of protein substitutes in patients with phenylketonuria: Evaluation of current practice. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1), 1-2.

Zaffanello, M., Zamboni, G., Maffei, C., & Tatò, L. (2003). Neonatal birth parameters of positive newborns at PKU screening as predictors of false-positive and positive results at recall-testing. *Journal of Medical Screening*, 10(4), 181-183.



EKLER

Ek-1. Etik Kurul Raporu



Email: approvals@hra.nhs.uk
HCRW.approvals@wales.nhs.uk

12 May 2022 - Revised 28/06/2022

Professor Anita MacDonald
Birmingham Women's and Children's Hospital
Steelhouse Lane
Birmingham
B4 6NH

Dear Prof MacDonald,

**HRA and Health and Care
Research Wales (HCRW)
Approval Letter**

Study title:	Transitioning of Protein Substitutes for Patients with Phenylketonuria
IRAS project ID:	310552
Protocol number:	TBC
REC reference:	22/PR/0428
Sponsor:	Birmingham Women's Foundation NHS trust

I am pleased to confirm that [HRA and Health and Care Research Wales \(HCRW\) Approval](#) has been given for the above referenced study, on the basis described in the application form, protocol, supporting documentation and any clarifications received. You should not expect to receive anything further relating to this application.

Please now work with participating NHS organisations to confirm capacity and capability, in line with the instructions provided in the "Information to support study set up" section towards the end of this letter.

How should I work with participating NHS/HSC organisations in Northern Ireland and Scotland?

HRA and HCRW Approval does not apply to NHS/HSC organisations within Northern Ireland and Scotland.

If you indicated in your IRAS form that you do have participating organisations in either of these devolved administrations, the final document set and the study wide governance report

(including this letter) have been sent to the coordinating centre of each participating nation. The relevant national coordinating function/s will contact you as appropriate.

Please see [IRAS Help](#) for information on working with NHS/HSC organisations in Northern Ireland and Scotland.

How should I work with participating non-NHS organisations?

HRA and HCRW Approval does not apply to non-NHS organisations. You should work with your non-NHS organisations to [obtain local agreement](#) in accordance with their procedures.

What are my notification responsibilities during the study?

The standard conditions document "[After Ethical Review – guidance for sponsors and investigators](#)", issued with your REC favourable opinion, gives detailed guidance on reporting expectations for studies, including:

- Registration of research
- Notifying amendments
- Notifying the end of the study

The [HRA website](#) also provides guidance on these topics, and is updated in the light of changes in reporting expectations or procedures.

Who should I contact for further information?

Please do not hesitate to contact me for assistance with this application. My contact details are below.

Your IRAS project ID is **310552**. Please quote this on all correspondence.

Yours sincerely,
Christopher Cole
HRA approvals Specialist

Email: approvals@hra.nhs.uk

Copy to: *Mrs Sarah Hadfield, Birmingham Women's Foundation NHS trust*

List of Documents

The final document set assessed and approved by HRA and HCRW Approval is listed below.

<i>Document</i>	<i>Version</i>	<i>Date</i>
Covering letter on headed paper [Response to Reviewers]		10 May 2022
GP/consultant information sheets or letters [GP Letter]	Version 1	10 December 2021
IRAS Application Form [IRAS_Form_24032022]		24 March 2022
Letter from funder [VitaFlo research fund]	Version 1	13 February 2022
Letter from sponsor [Confirmation of Sponsorship]		11 March 2022
Letters of invitation to participant [Letter for parents]	Version 2	02 May 2022
Non-validated questionnaire [Hunger rating scale]	Version 2	02 May 2022
Non-validated questionnaire [Three day food record]	Version 1	10 December 2021
Non-validated questionnaire [Semi structured questionnaire]	Version 1	10 December 2021
Other [PS transition booklet-liquid form]	Version 1	10 December 2021
Other [PS Transition Booklet-powder form]	Version 1	10 December 2021
Other [Food Frequency Questionnaire Picture Book]	Version 1	21 September 2017
Participant consent form [Parent consent form]	Version 2	02 May 2022
Participant consent form [Child assent]	Version 1	10 December 2021
Participant information sheet (PIS) [Child info sheet]	Version 2	02 May 2022
Participant information sheet (PIS) [Parent information sheet]	Version 2	02 May 2022
Referee's report or other scientific critique report [NSPKU Review Report]		13 March 2022
Research protocol or project proposal [Study Protocol]	Version 1	10 December 2021
Summary CV for Chief Investigator (CI) [CV for CI]		28 October 2021
Validated questionnaire [BAI]	1	10 December 2021
Validated questionnaire [Food Frequency Questionnaire]	Version 2	17 January 2022
Validated questionnaire [Neophobia questionnaire]		
Validated questionnaire [CBQ]		

Information to support study set up

The below provides all parties with information to support the arranging and confirming of capacity and capability with participating NHS organisations in England and Wales. This is intended to be an accurate reflection of the study at the time of issue of this letter.

Types of participating NHS organisation	Expectations related to confirmation of capacity and capability	Agreement to be used	Funding arrangements	Oversight expectations	HR Good Practice Resource Pack expectations
This is a single site study. There is therefore one site type.	This is a single site study sponsored by the participating NHS organisation. You should work with your sponsor R&D office to make arrangements to set up the study. The sponsor R&D office will confirm to you when the study can start following issue of HRA and HCRW Approval.	No study specific agreements are expected.	The sponsor has secured funding from the Scientific and Technological Research Council of Turkey. A copy of the funding agreement has been received.	A Principal Investigator should be in place at participating NHS organisations in England. The Chief Investigator will take on this role at the sole participating site.	It is unlikely that letters of access or honorary research contracts will be applicable, except where external staff employed by another Trust (or University) are involved (and then it is likely that arrangements are already in place). Where arrangements are not already in place, external staff would be expected to obtain a Letter of Access based on standard DBS checks and occupational health clearance would be appropriate.

Other information to aid study set-up and delivery

<i>This details any other information that may be helpful to sponsors and participating NHS organisations in England and Wales in study set-up.</i>
The applicant has indicated that they do not intend to apply for inclusion on the NIHR CRN Portfolio.



Ek-2. Birmingham Kadın ve Çocuk Hastanesi İzni


**Birmingham Women's
and Children's**
NHS Foundation Trust
Research and Development
Birmingham Women's and Children's NHS Foundation Trust
Birmingham Children's Hospital
Steelhouse Lane
Birmingham
B4 6NH
Tel: 0121 333 8751
bwc.research@nhs.net

04 July 2022

Anita MacDonald
Birmingham Women's and Children's NHS Foundation Trust

Dear Anita

Re: Birmingham Women's and Children's Hospital NHS Foundation Trust R&D Confirmation of Capacity & Capability

Study title: Transitioning of Protein Substitutes for Patients with Phenylketonuria
IRAS project ID: 310552
Protocol number: V1 10/12/2021
REC reference: 22/PR/0428
R&DNo: 22/BC/DIET/NO/614

Thank you for informing the R&D office of Birmingham Women's and Children's NHS Foundation Trust (BWC) of the above project. I can confirm that BWC has the capacity and capability to deliver the above referenced study. R&D Confirmation of Capacity & Capability is granted to recruit NHS patients for this project.

There is no additional signed agreement as this is a BWC sponsored study

R&D Confirmation of Capacity and Capability is subject to the following conditions:

- All members of the study team have completed ICH Good Clinical Practice ('GCP') training within the past 2 years and these principles are applied in the conduct of your research.
- The research is also conducted in line with the guidance given within the UK Policy Framework for Health and Social Care Research and BWC policies/SOPs. Where appropriate the following must also be adhered to: Medicines for Human Use (Clinical Trial) Regulations 2004, General Data Protection Regulation (2018), Human Tissue Act 2004, Health & Safety at Work Act, the Caldicott principles and NHS Code of Confidentiality.
- Any proposed changes or amendments to the protocol will be notified to the ethics committee, the research sponsor and the R&D Manager/R&D Facilitator.
- All researchers not employed by the Trust must follow the standardised procedures for issuing Honorary Research Contracts (HRC) or Letters of Access (LOA) as laid down in the Research in the HR Good Practice Resource Pack
<https://www.myresearchproject.org.uk/help/hlphrgoodpractice.aspx>

Ek-3. Yarı Yapılandırılmış Görüşme Formu

QUESTION SHEET

Subject number:

Date:

Demographic Informations And Clinical Characteristics

Gender:

Date of birth:day/.....month/.....year

Ethnicity:

Consanguinity:

Siblings with PKU:

Type of diagnosis:

Age at diagnosis:

Diagnostic blood Phe level (mg/dl):

Transitioning of Protein Substitutes

1. Type of protein substitutes used before (name and form):
2. Current name of protein substitutes:
3. Dose and distribution of protein substitutes:
4. Where is protein substitutes given (Home/outside home):
5. Who gives the protein substitutes? (How many people):
6. Estimate of adherence with protein substitutes:

7. What age was your child when the change to a third stage protein substitute began?

8. Can you describe how this happened?

9. Can you remember who was involved in this change?

Examples:

A) Metabolic Team B) Grandparents C) Nursery d) School D) Friends

10. What were you advised about changing to a third stage protein substitutes? Describe when you were first told this would happen?

11. How did your child react to changing the protein substitute?

Examples:

A) Refused B) Got upset C) Intrigued D) Happy to try new PS E) Other

12. How long did it take you to change over?

13. What problems did you experience when you changed over protein substitutes?

14. Do you remember how this made you feel at the time?

Examples:

A) Anxious B) Confused C) Overwhelmed D) Excited E) Other

15. Can you think of ways it could have been introduced to you differently and/or earlier?

Examples:

A) longer/shorter process B) more/less written resources D) more/less product choice

16. Did you always follow the instructions given by your dietitian?

A. Yes B. No

17. What did you change?

18. How did you prepare your child? E.g.

1. Kept suitable Stage 3 protein substitutes in the home for my child to see and try?
2. Practiced giving stage 3 protein substitutes to toys e.g. dolly, teddy bears
3. Attending hospital events and observing other children take protein substitutes.
4. Encouraging your child that they would be a Big Boy or Girl
5. The children wanted to change themselves
6. Seeing films/clips of other children take protein substitutes

19. Can you think of what you found helpful at the time?

Examples:

A) Dietetic support B) Written information C) Online support
D) Choice of products available E) Stop watches/timing devices
F) School/nursery awards G) Other

20. What part of the change of protein substitutes did you find difficult?

Examples:

- | | | |
|---|-----------------------|-------------------|
| A) Time frame | B) Change of textures | C) Smell |
| D) Preparation | E) Change in routine | F) product volume |
| G) Different approach between home caregivers | H) Fussy eating | |

21. Can you think of any information which you did not have that would have made this change easier?

22. Are there any products and/or helpful information or materials that would help should you go through the same process again?

23. Anything else you would like to add about your experience of transitioning your child onto a liquid protein substitute?

Ek-4. Nitel Araştırma Eğitim Sertifikası

EK-2: Nitel Araştırma Eğitim Sertifikası

BAŞARI SERTİFİKASI

CERTIFICATE OF ACHIEVEMENT

ÖZLEM YILMAZ

Nitel Araştırma Eğitimi

Programında yapılan sınavda başarılı olarak bu sertifikayı almaya hak kazandı.

Eğitim Tarihi: 24.05.2021

Sertifika Doğrulama Kodu: 114228723082

BİLAL SENTÜRK
Yönetim Enstitüsü OÜ

 **Elif Şahin**
Enstitü Sekreteri

Bu sertifikayı doğrulamak için şu adrese gidin: www.iienstitu.com

 **IIENSTITU**

Ek-5. Amino Asit Karışımı Geçiş Rehberi

EK-3: Amino Asit Karışımı Geçiş Rehberi



**CHANGING OVER TO
LIQUID PROTEIN
SUBSTITUTES**

GUIDELINES FOR PARENTS/CAREGIVERS

IRAS number: 310552. Version 1 10/12/2021



1 Purpose and General Information

PAGE 02 - 03



2 Key Points

PAGE 04



3 Stepwise Introduction of Liquid Protein Substitutes

PAGE 05 - 06



4 Helpful Hints

PAGE 07 - 08



5 Support for Parents

PAGE 09 -11

CONTENTS

CHANGING OVER TO LIQUID PROTEIN SUBSTITUTES

This practical guide includes a plan and helpful tips to help parents/caregivers and children to move successfully into the new liquid protein substitute from around 3 years of age.



GENERAL INFORMATION



Protein substitutes are an important part of dietary treatment in phenylketonuria (PKU), and there are different types of age specific protein substitutes, including infant, weaning, child and adult products.

- Changing from a semi-solid second stage (PKU gel, PKU explore, PKU Anamix first spoon) to another protein substitute (PKU cooler/PKU Lophlex LQ /PKU Air) that meets their nutritional needs is important in young children with PKU. It will help children accept the new protein substitute better if we do this at the right age.
- Changing over to liquid protein substitute is a process rather than a single event which may take a little time.
- Delaying the introduction of third stage protein substitute may increase the risk of its refusal.
- Preparation and early planning helps children make a smooth change over to third stage protein substitutes.

Stepwise Introduction of Third Stage Protein Substitutes

KEY POINTS

- 01** Follow the suggested steps for introducing the next type of liquid protein substitute. This will help your child and you manage this process.
- 02** It is important to introduce the new liquid protein substitute slowly and ensure that one dose can be taken before reducing the amounts of the usual protein substitute.
- 03** Timing is important. If the introduction of new liquid protein substitute is delayed beyond the 3 years of age, the risk of refusal may increase.
- 04** It is essential to discuss the plans for changing the type of protein substitute with health professionals and teachers.
- 05** Please do not alter the dose of usual protein substitute until your child demonstrates that he/she can take one full dose of new protein substitute.



Stepwise Introduction of Third Stage Protein Substitutes

Step 1

Start with 10 ml/day of liquid protein substitute measured from the pouch. It can be given from a small cup or beaker. Please check it has all been taken. A good time to give this is in the morning – around 10.00 a.m. Only increase to step 2, when the child is comfortable taking 10 ml. It may take 1 to 2 weeks.

Step 2

After 7 days, increase the liquid protein substitute to 20 ml/day. Only increase to step 3, when the child is comfortable taking it.

Step 3

Increase the liquid protein substitute to 30 ml/day. Only increase to step 4 when the child is comfortable taking it.

Step 4

Increase the new liquid protein substitute to 40 ml/day. Only increase to step 5 when the child is comfortable taking it.

Step 5

Increase the new liquid protein substitute to 50 ml/day. Only increase to step 6 when the child is comfortable taking it.

Stepwise Introduction of Third Stage Protein Substitutes

Step 6

Increase the new liquid protein substitute to 90 ml/day. Only increase to step 7 when the child is comfortable taking it.

Step 7

Once a full pack of liquid pouch is taken, replace one full dose of usual protein substitute with a liquid pouch but only as requested by your dietitian.

Step 8

Once your child is comfortable taking a full pack of liquid pouch, then replace a second dose of protein substitutes with one pouch of liquid. Your dietitian will advise.

Step 9

After a little time, you will be able to replace the remaining dose of protein substitute with a liquid pouch. Your dietitian will advise.

HELPFUL HINTS

Planning:



- Children can accept change better when they know it's coming.
- Talk to your child about the benefits of changing over to new liquid protein substitute.
- Keep samples of the new liquid protein substitute at home before its introduction.
- Explain to your child how the new protein substitute will be given.
- Encourage your child to give some of the new protein substitutes to their teddy each day.

Establishing a routine:



- Routines help children feel safe and secure, particularly when new things are happening.
- Introduce the liquid pouch into your routine.
- By making it a regular part of a day, it will also make you feel more organized.
- Try giving the new liquid pouch at the same time and in the same way each day.
- You could make a chart with pictures showing your child the different things you need to do each day.

Persistent approach:



- It can take a little time for your child to become used to liquid pouch.
- Persevere with consistent timings.
- Give reward stickers on a daily basis when your child has tried hard.
- Make a special certificate for your child when they have met their goal.

Keeping to the instructions:



- Changing protein substitute might feel daunting. It is best if you work in partnership with your dietitian.
- When you combine your knowledge about your child with your dietitian's expertise you will succeed.

HELPFUL HINTS

Motivation and encouragement:



- We all need motivation to get things done.
- Give your child plenty of encouragement.
- Praise your child for effort, not just for success.
- Let your child know that you're proud of them.
- Celebrate them – tell them that 'I love the way you drink your new pouch!'.
- Use rewards such as stickers, reward charts, stars.
- Back up any rewards with explanations. Tell your child why the change of protein substitute is important.
- Stopwatches and timers may be help speed up the process.
- Praise delivered in front of their friends or grandparents helps increase motivation.

Role models and social events:



- Introduce role models (older siblings, cousins or friends with PKU) who have gone through the same process.
- Attend the PKU social events, and encourage your child to join in. You can help them to observe and learn from other children.

Patience:

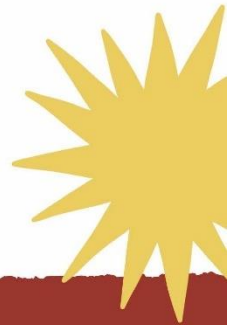


- The successful change over of protein substitutes requires time.
- Your child might struggle to change over to new protein substitute but your support will show your child that you have faith and confidence in them.
- Hang in there if you find a few obstacles on the way!
- Keep positive, calm and patient and eventually your child will adopt to the change.



SUPPORT

FOR PARENTS

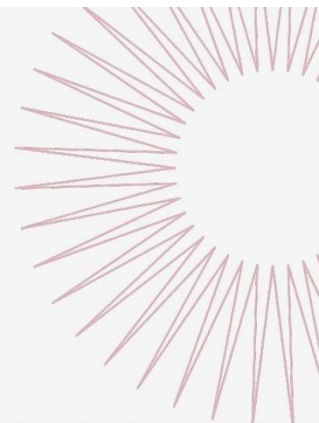


All parents need support when a child is changing protein substitute.

This can come from your family and friends, PKU health professionals or nursery.



GETTING SUPPORT



Co-parenting:

- Share the PKU workload in the family.
- It is usually best if you both parents are involved in giving the protein substitute.
- As parents, it is important to work together, agreeing on a shared approach, making decisions together and supporting each other.



Looking after yourself:

- Caring for a child can take up a lot of time and energy.
- You can manage stress by thinking positively, using routines, focusing on your physical health, and making time for yourself.
- Even a few minutes alone to drink a cup of tea can help bring your stress levels down.

Dietetic support:

- It's always best to check with your dietitian if you have any concerns about changing protein substitute.



GETTING SUPPORT



School/Nursery support:

- Your child's teachers can help your child change over their protein substitute.
- It is best to provide to provide a written plan for nursery/school teachers.
- The plans should be clear about what needs to be done, when, by whom and where.
- It's a good idea to talk with your child's teacher about the easiest way for you both to keep in touch regularly.
- Ask the nursery team to keep a written record of the protein substitute that is taken each day.
- Ask for 'unwashed' protein substitute pots or pouches to be returned home each day so you can check if any protein substitute is remaining.
- If your child vomits the protein substitute in nursery/school, ask the nursery team to contact you for advice.



Talking to other parents:

- It often helps to get practical and emotional support from someone who is in the same position as you and who shares things in common.
- You might find good friends through PKU social events or family support groups.
- Listening to their experiences and how they handle situations can be reassuring.

IRAS number: 310552

Version 1

10/12/2021

Ek-6. Bilgilendirme Mektubu

Name of Dept

Address

Tel:

Fax:

Date:

Name:

Address:

Dear

Re: Transitioning of Protein Substitutes for Patients with Phenylketonuria: A Pilot Study

We are writing you to ask if you/your child would like to be involved in a study with children with PKU that will evaluate a pathway for protein substitute transition or changeover between the second stage (e.g. PKU Explore or PKU Anamix First Spoon) and third stage protein substitutes (e.g. PKU Cooler, PKU Lophlex). We make this change somewhere between the age of 3 to 5 years in young children with PKU, as this is important for both the development and nutritional needs of the child.

We have developed guidance and some tools to assist parents/caregivers, health professionals, and teachers when changing over young children with PKU from a semi-solid second stage protein substitute (e.g. PKU Anamix First Spoon or PKU Explore) to a third stage protein substitute (e.g. PKU Cooler or PKU Lophlex liquid). We would like to study if this guidance and tools are helpful in the transition process. We would like to follow children with PKU, aged between 3 to 5 years from the start of changing over their protein substitute until the end of this process. We expect this process to take about 3 months. Any data that is collected during the study will be anonymous. We hope this study will give us information to improve the changeover process.

If you are interested in participating in this study, we would like you to read the information sheet. If you require more information or would like to discuss it further, please complete the attached reply slip and return in the self-addressed envelope. We will arrange to discuss the study further.

Thank you for your help.

Yours sincerely,

Professor Anita MacDonald
Dietetic Dept, Birmingham Women's and Children's Hospital
Steelhouse Lane
Birmingham, B4 6NH
Tel: 021 333 8027

IRAS number: 310552

Version 2

02/05/2022

Tel: 07825521479
Anita.macdonald@nhs.net

**Re: Transitioning of Protein Substitutes for
Patients with Phenylketonuria: A Pilot Study**

I am interested and would like more information
about this study. I am happy to talk to Anita
MacDonald (Dietitian) about this.

Signed:

Date

Ek-7. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Version 2: 02.05.2022 IRAS: 310552

Child Information Sheet

TRANSITIONING OF PROTEIN SUBSTITUTES FOR PATIENTS WITH PKU



**Birmingham Women's
and Children's**
NHS Foundation Trust

Steelhouse Lane
Birmingham, B4 6NH
Tel: 0121 333 9999

What is the study about?

- When you have PKU, you take a protein substitute to help you grow.
- As you get older, we need to change the type of protein substitute that we give you.
- Sometimes changing to a new one can be a little tricky.
- When you change your protein substitute, we want to study that if this is done slowly over many weeks if it will help you.

What will I have to do?

- We will give your mum or dad a special plan to follow.
- We will start the new protein substitute slowly.
- You will start with a little amount each day.
- We will still ask you to take the old one for a little while longer.
- You can choose which of the new drinks or powders you like best.
- You will slowly increase the new one each week.
- We will also lower the amount of the old one you take.
- We will visit your parents 3 times to ask them some questions.
- We will give you a storybook, a time clock, and a sticker chart.
- We will also give your mum and dad a £20 voucher to say thank you.

Why me?

- You are the right age and are ready to change your protein substitute.

What if I don't like doing the study?

- If you don't like it, you can stop at anytime and that will be okay.



Will the study help me?

- This study is safe and will not change how you are looked after at the hospital. We will spend some time with your Mummy or Daddy and ask them some questions.
- We hope that if the change of protein substitute goes well, we will be able to let other parents, nurseries, and dietitians know about this to help more children like you.

Thank you!



Transitioning of Protein Substitutes for Patients with Phenylketonuria: A Pilot Study



I have read the
information
sheet ☐



I was able to ask
questions
about the
study ☐



All my
questions
have been
answered ☐



I was told
what I
wanted
to know ☐

I know I can stop
doing the study
anytime and I'll
still get the
best possible
care ☐

Other people
responsible for
research in the NHS
can see things
about me in
the study ☐

Name of child:
.....

Signed by the investigator:
.....

Date:

Your name in block capitals:
.....

To be completed by
the investigator:

I have shown and
explained the
study ☐

Enter patient number
allocated to this patient:

Parent/Guardian Information Sheet

Transitioning of Protein Substitutes for Patients with Phenylketonuria: A Pilot Study

We'd like to invite your child to take part in a research study evaluating the path for protein substitute transition between the second stage (e.g., PKU explore, PKU anamix first spoon) and third stage protein substitutes (e.g. (PKU cooler/PKU Lophlex/PKU Air/PKU Sphere/PKU Express). Before you decide whether or not you and your child will take part in this study, it's important that you understand why the study is being conducted and what it will entail. Please take the time to read this carefully.

Purpose of the study

We aim to develop guidance and tools to assist parents/caregivers, health professionals, and teachers when changing young children with PKU from a semi-solid second to a third stage protein substitute.

Why has my child been invited?

Your child has a disorder called PKU and on a second stage semi-solid protein substitute (PKU gel, PKU explore).

What will happen to my child if we agree to take part?

If your child is happy to take part and you agree and are satisfied with the explanation about the research, you will be asked to sign a consent form. If your child can understand the research and can write their name, they can choose to sign an "assent" form. You will be given a copy of the signed consent/assent forms to keep for your records. Then the protein substitute transition protocol will be discussed with you. There are a selection of third stage protein substitutes. Some are liquids and others powders which are made into a liquid with added water. They are available in different flavours. We will show you all these protein substitutes and you can choose which ones you would like to try with your child. We will organise some samples for your child and then arrange a prescription of the third stage protein substitute from your GP. Your child will receive a storybook, a special timer 'clock' and a reward sticker chart to help with the transition process.

What will happen next?

We will advise you about how to do a slow and systematic introduction of the third stage protein substitute. Your dietitian will speak to you weekly to discuss how well you are doing with introducing the next stage protein substitute and discuss any problems you have found. At the first visit, at 4-weeks and 3-months after transitioning to the final dose of third stage protein substitute we will need you to complete the following questionnaires: **Food Neophobia Scale, Beck's Anxiety Inventory, Child Behaviour Diary Log, Child Hunger Rating Scale, 3-day food record and PKU food frequency diary**. On the first visit, we also ask you to complete a short questionnaire about your sociodemographic information.

We will monitor what is happening with protein substitute administration and the progress during the transition process. At the final visit we would like to ask you questions to assess the effectiveness of the 'protein substitute transition protocol' and your opinions about the additional tools (storybook, rewards, stickers, certificate).

We will give you a £20.00 gift voucher at the end of this study to say thank you.

What is going to happen once the data is collected?

All the data will be stored by the research dietitian to Birmingham Women's and Children's Hospital in a computerised excel database, which will be coded with subject number. It will be impossible to identify any subjects by name.

Do we have to take part?

No. It is up to you and your child to decide whether or not to take part. If you agree to participate, you are still free to stop taking part if you change your mind before or during the study. You are free to withdraw from the study at any time and without giving a reason. It will not affect your child's treatment if you decide not to take part in this study.

What are the possible benefits of taking part?

This study will have important implications for managing dietary treatment for children with PKU by allowing the development of new practical and useful resources for parents, nursery, and health care professionals to help protein substitute transfer at the appropriate age. It is hoped that appropriate materials will motivate parents and children and should help them to understand and effectively manage this process. A stepwise plan with consistent dietetic support during the transition process should help parents/caregivers cope better, reduce any fear of change and help build self-confidence. It should also help reduce parental anxiety. Storybooks with pictures, photographs and rewards will motivate young children with PKU.

What are the possible disadvantages and risks of taking part?

There are no disadvantages, although we will ask you to spend some time completing questionnaires. All data collected will be anonymous, so no one will be able to identify which data belongs to you/your child.

Who is organising and funding the research?

The metabolic dietitians at Birmingham Women's and Children's Hospital will be organising the study. Birmingham Women's and Children's NHS Foundation Trust acts as the sponsor of this study.

Who has checked the study?

This study has been checked by NHS staff at Birmingham Women's and Children's Hospital and by other health professionals outside the hospital, and has been approved by a UK Research Ethics Committee for conduct in the NHS.

What happens at the end of the study?

At the end of the study, we will let you know what we find out. A summary of the study, giving all the results will be published in a medical journal and will be shared with other

IRAS number: 310552

Version 2

02/05/2022

doctors, dietitians and nurses working with patients with PKU. However, nothing that could reveal your child's identity will be disclosed outside the research site. We will organise a meeting to report the results to the families who part in this study.

What happens if I or my child doesn't want to continue with the study?

If at any time you feel uncomfortable with us doing this study, we will stop collecting data from your records. You just need to tell **Anita MacDonald** (address below). We will keep the data already collected however we will not use this data.

Will the information collected on my child be kept confidential?

Only a few people in your child's direct care team at the hospital you usually attend and a PhD student from Ankara University, Turkey who is working in the UK will see the information about your child with your consent. Any information about the study that leaves the hospital will be coded with a subject number. All data will be in an anonymised format for analysis, so no one will be able to identify which data belongs to you/your child. Procedures for handling, processing, storage and destruction of data will be compliant with the General Data Protection Regulation 2018 (GDPR). Your GP will be informed about your child's participation in this study. Research data generated by the study will be stored for 25 years according to Trust Procedures, and will be kept in boxes in a locked storeroom at Iron Mountain, Junction 6 Industrial Park, 66, Electric Avenue, Witton, Birmingham B6 7JJ. This will be organised and managed by the R&D team at Birmingham Women's and Children's NHS trust. The only people with access to the locked data will be the Dietetic Department, Birmingham Children's Hospital.

How will we use information about your child?

We will need to use information from you and your child's medical records for this research project.

This information will include your child's initials, NHS number, name, date of birth, GP details, contact details, blood Phe results, urine analysis results, medications, and prescriptions. People will use this information to do the research or to check your child's records to make sure that the research is being done properly.

People who do not need to know who your child is will not be able to see their name or contact details. Your child's data will have a code number instead.

We will keep all information about your child safe and secure.

Once we have finished the study, we will keep some of the data so we can check the results. We will write our reports in a way that no-one can work out that your child took part in the study.

What are your choices about how your child's information is used?

You can stop being part of the study at any time, without giving a reason, but we will keep information about you that we already have.

We need to manage your child's records in specific ways for the research to be reliable. This means that we won't be able to let you see or change the data we hold about your child.

Where can you find out more about how your child's information is used?

You can find out more about how we use your information at:

- Health Research Authority Patient information and health care research: www.hra.nhs.uk/information-about-patients/
- Health Research Authority information on how researchers use information from patients: <http://www.hra.nhs.uk/patientdataandresearch>
- Birmingham Women's and Children's NHS Foundation Trust Data Protection and Privacy Policy: <https://bwc.nhs.uk/privacy-policy>

What if there is a problem or I want more information?

If you have any problems or you want more information or do not understand something, please call (*PI name and contact details*).

If you have a problem and would like to speak to someone not involved with the study, you can also call the hospital **Patient Advice and Liaison Service** (*called PALS*) on **01213338403** or **01213338611** or email: bwc.pals@nhs.net.

PALS opening hours are Monday – Friday 8.30am - 4.30pm

A 24-hour answerphone service is available.

The team will return your call the next working day.

PALS appointments to meet with you in person can be arranged. Please contact PALS to arrange this.

Professor Anita MacDonald
Dietetic Dept, Birmingham Women's and Children's Hospital
Steelhouse Lane
Birmingham, B4 6NH
Tel: 021 333 8027
Tel: 07825521479
Anita.macdonald@nhs.net

Consent Form – Parent/guardian

Transitioning of Protein Substitutes for Patients with Phenylketonuria: A Pilot Study

Please initial each box

- I have read the parent/guardian information leaflet dated 02/05/2022 (version 2) for the above study. ☐
- I have had the chance to ask questions and to discuss the study. ☐
- I have received answers to all my questions. ☐
- I have been given enough information about the study. ☐
- I understand that all the data is anonymous data and cannot be identified. ☐
- I understand that participation is voluntary and that my child or I can stop taking part in the study at any time, without having to give a reason, and without it affecting my child's future medical care. ☐
- I agree to my child's non-identifiable clinical data being collected for a research study and published in scientific journals. ☐
- I consent to my child's GP being informed of their participation in this study. ☐
- I understand that the relevant sections of my child's medical notes and data collection during the study may be looked at by individuals from regulatory authorities or from the NHS trust where it is relevant to my child's taking part in this research. I give my permission for these individuals to have access to my child's records. ☐

To be completed by parent/guardian

Date

I agree to take part in the study

Signed by parent/guardian

Your name in block capitals

Child's name

To be completed by investigator

Date

Signed by the investigator

Name in block capitals

Enter the patient number allocated to this patient

Copy for ☐ parent/guardian
Copy for medical notes ☐
Copy for site file ☐

IRAS number: 310552

Version 2

02/05/2022

Ek-8. Besin Tüketim Kaydı

FOOD DIARY

SUBJECT NO: _____

INITIALS: _____

DATE: _____

EXAMPLE:

Time of day	Amount eaten g / oz / ml / slices / tbsp / tsp	Type of food / drink / protein substitute Include brand names, method of cooking, recipes, type (e.g. <u>low protein</u> , skim, low fat)
e.g. 8am	174ml Small bowl 100ml	PKU Cooler 20 Low protein cereal (Loprofin strawberry flakes) Prozero
11am	1 47g 1 glass	Apple Yoghurt (Petit Filous) Sugar free squash
1.00- 1.30pm	2 slices 2 tsp 2 tsp 1 packet 174ml	Low protein bread (Mevalia) Butter jam Quavers PKU Cooler 20
3.30pm	2 200ml 1 packet	Low protein biscuits (wafers) Sugar free squash Snaps
5.30- 6.00pm	1 70g 60g 2 tbsp 174ml/1 glass 1	Low protein sausage Potato chips (oven baked) Carrots PKU Cooler 20 Water Ice cream/ice lol
7pm	1	Mevalia fruit bar

Protein substitute: Name: PKU COOLER Amount per day: 3 x 174ml

Number of protein exchanges allowed per day: 3

FOOD DIARY – Day 1 / Day 2 / Day 3

SUBJECT NO: _____

(please circle)

INITIALS: _____

DATE: _____

Time of day	Amount <u>eaten</u> g / oz / ml / slices / tbsp / tsp	Type of food / drink / protein substitute Include brand names, method of cooking, recipes, type (e.g. <u>low protein</u> , skim, low fat)

Name of protein substitute: _____ Amount per day: _____

Number of protein exchanges allowed per day: _____

Version 1

FOOD DIARY – Day 1 / Day 2 / Day 3

(please circle)

SUBJECT NO: _____

INITIALS: _____

DATE: _____

Time of day	Amount <u>eaten</u> g / oz / ml / slices / tbsp / tsp	Type of food / drink / protein substitute Include brand names, method of cooking, recipes, type (e.g. <u>low protein</u> , skim, low fat)

Name of protein substitute: _____ Amount per day: _____

Number of protein exchanges allowed per day: _____

Version 1

FOOD DIARY – Day 1 / Day 2 / Day 3

(please circle)

SUBJECT NO: _____

INITIALS: _____

DATE: _____

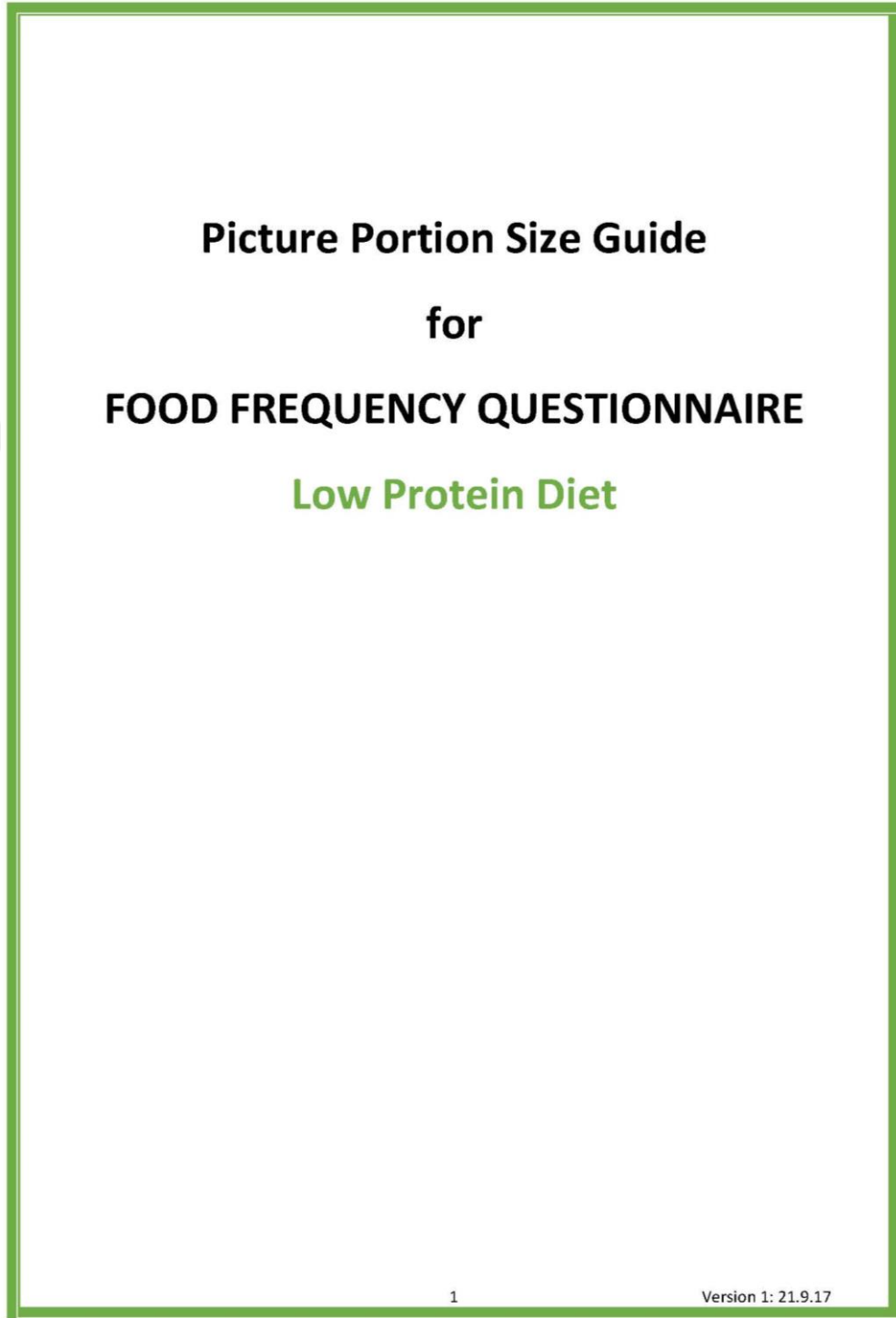
Time of day	Amount <u>eaten</u> g / oz / ml / slices / tbsp / tsp	Type of food / drink / protein substitute Include brand names, method of cooking, recipes, type (e.g. <u>low protein</u> , skim, low fat)

Name of protein substitute: _____ Amount per day: _____

Number of protein exchanges allowed per day: _____

Version 1

Ek-9. Fotoğraflı Porsiyon Kataloğu



This booklet contains pictures of food portion sizes to use as a guide with the **Low Protein** Food Frequency Questionnaire.

Pictures marked with an asterisk (*) show food displayed on a dinner size plate to give an indication of the size of the food. All other plates are on smaller 'side plates.'

Tablespoons and teaspoons are sometimes used to describe portion sizes in the Food Frequency Questionnaire.



1 tablespoon, 1 teaspoon

MILK AND MILK REPLACEMENTS



30ml (1 exchange)
regular milk



200-250ml
low protein milk

1 exchange = 50mg phenylalanine/1g protein

DAIRY PRODUCTS AND ALTERNATIVES



15g (small cube)
regular cheese*



15g grated regular
cheese*



20g (1 slice)
low protein cheese



1 small serve (60g)
low protein dessert



1 small pot (55g)
yogurt/dairy dessert



30g regular or low
protein ice-cream

BREADS AND CEREALS



40g (1 slice)
regular bread
+ 1 teaspoon
butter/margarine



20g (1 slice) Mevalia
low protein bread
+ 1 teaspoon
butter/margarine



48g (1 slice) Promin
low protein bread
+ 1 teaspoon
butter/margarine



60g (1 slice) Fate
low protein bread
(homemade)
+ 1 teaspoon
butter/margarine



1 whole (100g)
low protein
Mevalia baguette



65g Mevalia
ciabatta



10g (1 exchange)
wheat-based cereal



10g (1 exchange)
wheat-based cereal



15g (1 exchange)
rice-based cereal



1 small bowl (30g)
protein-free cereal

1 exchange = 50mg phenylalanine/1g protein

PASTA, RICE AND POTATO



80g cooked
low protein pasta*



160g cooked
low protein pasta*



45g (1 exchange)
cooked regular rice*



80g cooked
low protein rice*



55g (1 exchange)
tinned pasta*



McDonalds chips
small (80g=1.5 exchanges)
medium (115g=2.5 exchanges)
large (150g=3.5 exchanges)



80g (1 exchange)
potato*



80g (1 exchange)
mashed potato*



55g (1 exchange)
roast potato*



45g (1 exchange)
chips*

1 exchange = 50mg phenylalanine/1g protein

VEGETABLES (fresh, raw, cooked, frozen and canned)



25g (1 exchange)
peas*



35g (1 exchange)
sweetcorn*



60g broccoli*



60g brussel sprouts*



60g carrots*



20g (1 exchange)
baked beans*



60g cooked
mushrooms *



60g cucumber*

FRUIT



40g (2 tablespoons)
dried apricots



40g (2 tablespoons)
raisins



80g grapes



80g strawberries

1 exchange = 50mg phenylalanine/1g protein

MEAT AND ALTERNATIVES



80g (1) low protein
sausage*



80g (1) low protein
sausage*



80g regular burger +
100g roll*



50g slice low
protein pizza*



200g vegetable curry*



200g low protein
lasagne*

SOUPS & SAUCES



3 tablespoons
(50ml) gravy



5 tablespoons
(100ml) cook-in
sauce



200ml soup

SWEET SNACKS



20g regular biscuit



20g low protein
biscuit



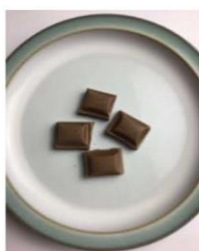
20g Aminex
low protein rusk



20g Loprofin
low protein wafers



50g low protein
cupcake



25g regular
chocolate



30g low protein
gummy sweets



30g Skittles



30g low protein
mallows



100g low protein
jelly



1 teaspoon sugar

SAVOURY SNACKS



15g low protein
crackers



40g low protein
crackers

DRINKS



200ml squash



200ml fruit
smoothie

Ek-10. Besin Tüketim Sıklığı Anketi

DATE:
SUBJECT NO:
INITIALS:

FOOD FREQUENCY QUESTIONNAIRE

- This questionnaire asks you questions about what you/your child eats.
- We would like you to tell us about all foods/drinks regularly eaten by you/your child.
- The questionnaire lists 90 commonly eaten foods, food groups or drinks.
- For each food/food group there is a portion size suggested e.g. teaspoon, tablespoon, bowl, glass, slice.
- A portion size booklet is also provided. This will help you complete the food diary.

PLEASE MAKE SURE YOU PUT A NUMBER IN EVERY BOX ON EVERY LINE IN THE QUESTIONNAIRE.

- Write the number of times a 'food portion' is taken each day in the 'in a DAY' box.
- If you/your child's portion size is double the suggested size, count this as 2 portions or if their portion size is smaller count it as ½ a portion.
- Then write the number of days a week this amount is eaten in the 'per WEEK' box.
- If a food is eaten less than once a week then put a '0' in both boxes for this food.
- For food items made up of different ingredients e.g. jam sandwich, divide into individual ingredients e.g. 2 slices white bread, 1 teaspoon margarine, 2 teaspoons jam.
- If there are food/drinks you/your child has regularly that are not listed, add these in the last section of each food group under 'other'.

DATE:
SUBJECT NO:
INITIALS:

FOR EXAMPLE:

If you/your child has:

- **½ a small pot of yoghurt once a day,**
- **a jam sandwich (2 slices of bread with butter and jam) 5 days a week,**
- **fruit once every 2 weeks**

your answers should look like this:

Food	Portion size	Number of portions in a DAY	Number of times per WEEK
Regular Flavoured or plain yoghurt	1 small pot (60g)	½	7
Regular Bread – sliced, toast	1 slice (30-40g)	2	5
Butter/margarine/oils	1 teaspoon (5g)	2	5
Sweet spreads e.g. Jam/marmalade/honey/icing	2 teaspoons (10g)	1	5
All fresh, canned or frozen fruit	1 piece (80-100g)	0	0

DATE:
SUBJECT NO:
INITIALS:

MILK AND MILK REPLACEMENTS			
Food	Portion size	Number of portions in a DAY	Number of times per WEEK
Regular Milk – full fat, semi-skimmed, skimmed, condensed, soya (include on cereal, in drinks e.g. tea, in foods e.g. mash potato)	30ml*		
Other plant milks – coconut, oat, rice, almond, hemp (include on cereal, in drinks e.g. tea, in foods e.g. mash potato)	200-250 ml		
Low protein milk replacement e.g. Prozero, Sno Pro, Loprofin, Dalia (include on cereal, in drinks e.g. tea, in foods e.g. mash potato)	200-250 ml*		
Milk flavouring e.g. chocolate, strawberry, hot chocolate powder, milkshake flavour straws	1 tablespoon (15ml)		
Other: please list			

PLEASE MAKE SURE THERE IS A NUMBER IN EVERY BOX ON EVERY LINE BEFORE CONTINUING
REMEMBER TO INCREASE OR DECREASE PORTION SIZE IF YOU EAT MORE OR LESS

DAIRY PRODUCTS AND ALTERNATIVES			
Food	Portion size	Number of portions in a DAY	Number of times per WEEK
Regular Cheese e.g. cheddar, Edam, Emmental	15g (1 small cube)*		
Regular soft cheese, cream cheese, cheese spread	15-20g (1 tablespoon)		
Low protein cheese e.g. Violife, Tesco Free-From	1 slice (20g)*		
Regular flavoured or plain yoghurt, drinking yoghurt, soya yoghurt, fromage frais, dairy desserts, custard, mousse, instant dessert	Small pot (40-60g)*		
Low protein yoghurt (e.g. coconut yoghurt), protein-free custard, mousse, dessert mix	1 small serve (60g)*		
Regular ice cream	30g*		
Low protein ice cream/sorbet e.g. Alpro coconut icecream	30g		
Ice lolly – milk based	1 lolly (45-80ml)		
Ice lolly – fruit/juice flavour	1 lolly (45-80ml)		
Other: please list			

PLEASE MAKE SURE THERE IS A NUMBER IN EVERY BOX ON EVERY LINE BEFORE CONTINUING
REMEMBER TO INCREASE OR DECREASE PORTION SIZE IF YOU EAT MORE OR LESS

DATE:
SUBJECT NO:
INITIALS:

BREADS AND CEREALS			
Food	Portion size	Number of portions in a DAY	Number of times per WEEK
Regular Bread – sliced, toast, small wrap	1 slice (30g-40g)*		
Regular bread roll, English muffin, crumpet, pitta, naan, ciabatta, large wrap, bagel	1 small (50-70g)		
Low protein bread- sliced, toast, small wrap	1 slice (30g-40g)*		
Low protein bread roll, English muffin, crumpet, pitta, naan, ciabatta, large wrap, bagel	1 small (50-70g)*		
Gluten-free bread- sliced, toast, small wrap	1 slice (30g-40g)		
Gluten-free bread roll, English muffin, crumpet, pitta, naan, ciabatta, large wrap, bagel	1 small (50-70g)		
Regular Breakfast cereals – wheat based e.g. muesli branflakes, multigrain, shredded wheat, Weetabix, gluten-free	10g*		
Regular or gluten-free Breakfast cereal – corn, rice or oat based e.g. Cornflakes, Rice krispies, Cheerios, Sugar puffs, Frosties, oats/porridge (cooked)	15-20g*		
Low protein breakfast cereal	1 small bowl (30g)*		
Other: please list			

PLEASE MAKE SURE THERE IS A NUMBER IN EVERY BOX ON EVERY LINE BEFORE CONTINUING
REMEMBER TO INCREASE OR DECREASE PORTION SIZE IF YOU EAT MORE OR LESS

SPREADS			
Food	Portion size	Number of portions in a DAY	Number of times per WEEK
Sweet spreads e.g. Jam/marmalade/honey/icing	2 teaspoons (10g)		
Regular chocolate/nut spread	1 tablespoon (20g)		
Low protein chocolate spread	1 tablespoon (20g)		
Regular Savoury spreads/sandwich fillers e.g. Peanut butter/hummus	1 tablespoon (20-30g)		
Butter/margarine/oils (added to food or in cooking)	1 teaspoon (5g)		
Other: please list			

PLEASE MAKE SURE THERE IS A NUMBER IN EVERY BOX ON EVERY LINE BEFORE CONTINUING
REMEMBER TO INCREASE OR DECREASE PORTION SIZE IF YOU EAT MORE OR LESS

DATE:
SUBJECT NO:
INITIALS:

PASTA, RICE AND POTATO			
Food	Portion size	Number of portions in a DAY	Number of times per WEEK
Regular & gluten-free pasta, noodles, rice, couscous (cooked)	Rice cooked (45g)* pasta/ noodles/couscous cooked (15g)		
Low protein pasta, noodles, rice, couscous (cooked)	Cooked 80-100g*		
Tinned pasta e.g. spaghetti in sauce/pasta shapes	2 tablespoons (50g – 70g)*		
Low protein ready meal e.g. snack pot, pot noodles	1 small bowl/1 pot		
Potato (boiled, mashed, jacket, baked)	80g*		
Potato cooked in fat (roast, chips, fried)	Roast (55g), chips (45g)*		
Processed potatoes – waffles, croquettes, wedges, Alphabites, hash browns, Smiley faces, potato salad	1 piece or 30g- 40g		
Other: please list			

PLEASE MAKE SURE THERE IS A NUMBER IN EVERY BOX ON EVERY LINE BEFORE CONTINUING
REMEMBER TO INCREASE OR DECREASE PORTION SIZE IF YOU EAT MORE OR LESS

SAUCES & SOUPS			
Food	Portion size	Number of portions in a DAY	Number of times per WEEK
Regular table top sauces, ketchup , fat-free dressings, chutney, pickles, mint sauce, vinaigrette	1 tablespoon (20-30g)		
Gravy	3 tablespoons (50ml)*		
Mayonnaise, salad cream, oil based dressings	1 tablespoon (20-30g)		
Other milk based sauces (including homemade) e.g. cheese, white, parsley, carbonara	2 tablespoons (50ml)		
Low protein sauce e.g. LP cheese sauce	2 tablespoons (50ml)		
Cook-in/meal based/pasta sauces (including homemade) e.g. curry, sweet & sour, tomato, vegetable	5 tablespoons (100ml)*		
Soup	1 small bowl (200 ml)*		
Other: please list			

PLEASE MAKE SURE THERE IS A NUMBER IN EVERY BOX ON EVERY LINE BEFORE CONTINUING
REMEMBER TO INCREASE OR DECREASE PORTION SIZE IF YOU EAT MORE OR LESS

DATE:
SUBJECT NO:
INITIALS:

VEGETABLES (fresh, raw, cooked, frozen and canned)			
Food	Portion size	Number of portions in a DAY	Number of times per WEEK
Broad beans, peas, spinach, Spring greens, sweetcorn, mixed vegetables	Broad beans (20g), peas (25g)*, spinach (25g), Spring greens (35g), sweetcorn (35g)*, mixed vegetables (30g)		
Asparagus, beansprouts, broccoli*, Brussel sprouts, cauliflower, okra, yam, sugar snap peas, mange tout	60g*		
All other vegetables e.g. carrots*, sweet potato, tomatoes, mushroom*, cucumber*, peppers, salad, aubergine, green beans, runner beans, olives, beetroot, baby sweetcorn, parsnip, butternut squash, onion, spring onion, avocado, courgette, gherkin	60g*		
Legumes/pulse e.g. baked beans*, Lentils, chickpeas, dried peas/ beans	20g cooked*		
Other: please list			

PLEASE MAKE SURE THERE IS A NUMBER IN EVERY BOX ON EVERY LINE BEFORE CONTINUING
REMEMBER TO INCREASE OR DECREASE PORTION SIZE IF YOU EAT MORE OR LESS

FRUIT			
Food	Portion size	Number of portions in a DAY	Number of times per WEEK
All fresh, canned, puree or frozen fruit	1 piece (80-100g)*		
Dried fruit e.g. apricot, dates, cranberries, banana chips, mango, raisins, sultanas, fruit bars	2 tablespoons (30-40g)*		
Other: please list			

PLEASE MAKE SURE THERE IS A NUMBER IN EVERY BOX ON EVERY LINE BEFORE CONTINUING
REMEMBER TO INCREASE OR DECREASE PORTION SIZE IF YOU EAT MORE OR LESS

DATE:
SUBJECT NO:
INITIALS:

MEAT AND ALTERNATIVES			
Food	Portion size	Number of portions in a DAY	Number of times per WEEK
Low protein sausage/burger/fish substitute	1 (80g)*		
Vegetarian burger/sausages, tofu, Quorn	1 (50g)		
Vegetable fingers/fishless fingers	2 (50g)		
Eggs – boiled, poached, fried, scrambled, omelette	1 (50-60g)		
Regular Pizza	1 slice (40-50g)		
Low protein pizza	1 slice (40-50g)*		
Vegetable based pie, sausage roll, pastie, samosa, pakora, spring roll	1 small (50-80g)		
Vegetable based curry/Chinese takeaway/lasagne	200g*		
Other: please list			

PLEASE MAKE SURE THERE IS A NUMBER IN EVERY BOX ON EVERY LINE BEFORE CONTINUING
REMEMBER TO INCREASE OR DECREASE PORTION SIZE IF YOU EAT MORE OR LESS

DRINKS			
Food	Portion size	Number of portions in a DAY	Number of times per WEEK
Water (tap, mineral)	1 glass (200 ml)		
Natural fruit juice (no added sugar)	1 glass (200 ml)		
Fruit smoothie	1 glass (200ml)*		
Regular sweet drinks, squash, fizzy drinks, coke	1 glass (200 ml)		
Sugar-free drinks, squash, fizzy drinks, coke	1 glass (200 ml)*		
Tea/coffee	1 small cup (200 ml)		
Plant Cream	30ml (1 tablespoon)		
Other: please list			

PLEASE MAKE SURE THERE IS A NUMBER IN EVERY BOX ON EVERY LINE BEFORE CONTINUING
REMEMBER TO INCREASE OR DECREASE PORTION SIZE IF YOU EAT MORE OR LESS

DATE:
SUBJECT NO:
INITIALS:

SWEET SNACKS/PUDDINGS			
Food	Portion size	Number of portions in a DAY	Number of times per WEEK
Regular and Gluten Free biscuit/cookie/rice cakes	1-2 (15-20g)*		
Regular and Gluten Free cake, muffin, doughnut, tart, scone, pastry, pancakes, waffles	1 (50-70g)		
Regular and Gluten Free cereal bar	1 (20-40g)		
Low protein biscuit/cookie	1-2 (15-20g)*		
Low protein cake, muffin, doughnut, tart, scone, pastry, pancakes, waffles	1 (50-70g)*		
Low protein cereal bar	1 (20-40g)		
Regular and Gluten Free Puddings – cheesecake, crumble, pie, tart, sponge, trifle, rice	Small serve (80-100g)		
Low protein Puddings – cheesecake, crumble, pie, tart, sponge, trifle, rice	Small serve (80-100g)		
Regular Jelly with gelatine	100g*		
Low protein jelly	100g		
Regular chocolate/chocolate bars	3-5 squares (15-25g)*		
Low protein/Free From chocolate/chocolate bars	1 bar (25g)		
Vegetarian gummy sweets/low protein marshmallows	4-8 sweets (30g)*		
All other sweets e.g. boiled, chewy, mints, candy	4-6 sweets (30g)		
Sugar added to drinks or cereals	1 teaspoon (5g)*		
Other: please list			

PLEASE MAKE SURE THERE IS A NUMBER IN EVERY BOX ON EVERY LINE BEFORE CONTINUING
REMEMBER TO INCREASE OR DECREASE PORTION SIZE IF YOU EAT MORE OR LESS

SAVOURY SNACKS			
Food	Portion size	Number of portions in a DAY	Number of times per WEEK
Potato crisps, corn snacks, rice snacks, popcorn	1 small packet (15-25g)		
Nuts and seeds	1 tablespoon (10-15g)		
Low protein crisps	1 packet (25g)		
Regular and Gluten Free crackers, crispbreads, breadsticks, rice cakes	2 (10-15g)		
Low protein crackers, crispbreads, breadsticks, rice cakes	2 (10-15g)*		
Other: please list			

PLEASE MAKE SURE THERE IS A NUMBER IN EVERY BOX ON EVERY LINE BEFORE CONTINUING
REMEMBER TO INCREASE OR DECREASE PORTION SIZE IF YOU EAT MORE OR LESS

DATE:
SUBJECT NO:
INITIALS:

ADDITIONAL QUESTIONS:

1. **Tick** all meals/snacks (including e.g fruit) that are eaten regularly every day.

Breakfast	Mid-morning snack	Midday meal	Mid-afternoon snack	Evening meal	Bedtime snack

2. How often is a meal missed/not eaten? Please **tick one box**.

Never/ rarely/ less than once a week	Once a week	Several times a week	Once a day	More than once a day

3. Is salt added to food (**tick** yes or no):

- a. during cooking? Yes _____ No _____
b. at the table? Yes _____ No _____

4. Are any vitamin, mineral or energy (e.g. glucose polymer) supplements taken?

Yes _____ No _____ If yes, please list the type of supplement and dose:

Name: _____

Amount/day: _____

5. How many times a week are meals eaten outside the home e.g. restaurant/cafe?

DATE:
SUBJECT NO:
INITIALS:

6. How many protein exchanges (1g protein = 1 exchange) are taken each day?

7. How are the protein exchanges usually measured? Please **tick** one.

I rarely/ never measure them	I usually estimate/guess	I usually use scales/measuring cups/spoons/packets

8. Is a protein exchange eaten at each meal?

Yes _____ No _____

Tick all the meals/snacks that protein exchanges are given:

Breakfast	Mid-morning snack	Midday meal	Mid-afternoon snack	Evening meal	Bedtime snack

9. Please enter the protein substitute name and the amount per day:

Name: _____

Amount/day: _____

10. How many times a day is protein substitute taken? _____

Please put one **tick** for each time of day that protein substitute is taken.

Breakfast	Mid-morning	Midday meal	Mid-afternoon	Evening meal	Bedtime

11. Do you usually take the full amount of protein substitute each day?

Yes _____ No _____

If no, how often is some left/not taken?

Ek-11. Neofobi Ölçeği

NEOPHOBIA QUESTIONNAIRE

Subject no: _____

Date: _____

Child initials: _____

FOOD NEOPHOBIA SCALE (FNB)							
My child frequently tries new and different foods.	Always	Mostly	Sometimes	Unsure	Rarely	Almost never	Never
My child doesn't trust new foods.	Always	Mostly	Sometimes	Unsure	Rarely	Almost never	Never
My child likes foods from different countries.	Always	Mostly	Sometimes	Unsure	Rarely	Almost never	Never
My child thinks ethnic food looks too weird to eat	Always	Mostly	Sometimes	Unsure	Rarely	Almost never	Never
At parties, my child will try new foods.	Always	Mostly	Sometimes	Unsure	Rarely	Almost never	Never
My child is afraid to eat things they have never had before.	Always	Mostly	Sometimes	Unsure	Rarely	Almost never	Never
My child is very particular about the foods they will eat.	Always	Mostly	Sometimes	Unsure	Rarely	Almost never	Never
My child will eat almost anything.	Always	Mostly	Sometimes	Unsure	Rarely	Almost never	Never
My child likes to try new foods when eating out.	Always	Mostly	Sometimes	Unsure	Rarely	Almost never	Never
GENERAL NEOPHOBIA SCALE (GNS)							
My child is uncomfortable in new or different situations	Always	Mostly	Sometimes	Unsure	Rarely	Almost never	Never
My child prefers to be at home among familiar surroundings	Always	Mostly	Sometimes	Unsure	Rarely	Almost never	Never
My child avoids speaking to people they don't know.	Always	Mostly	Sometimes	Unsure	Rarely	Almost never	Never
My child feels uneasy in unfamiliar surroundings.	Always	Mostly	Sometimes	Unsure	Rarely	Almost never	Never
My child doesn't like sitting next to someone they don't know.	Always	Mostly	Sometimes	Unsure	Rarely	Almost never	Never

Ek-12. Beck Anksiyete Ölçeği

Subject no:
Child initials:

Date:

Beck Anxiety Inventory (BAI)

About: This scale is a self-report measure of anxiety.

Items: 21

Reliability:

Internal consistency for the BAI = (Cronbach's $\alpha=0.92$)

Test-retest reliability (1 week) for the BAI = 0.75 (Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988)

Validity:

The BAI was moderately correlated with the revised Hamilton Anxiety Rating Scale (.51), and mildly correlated with the Hamilton Depression Rating Scale (.25) (Beck et al., 1988).

Scoring:

	Not at all	Mildly, but it didn't bother me much	Moderately – it wasn't pleasant at times	Severely – it bothered me a lot
All questions	0	1	2	3

The total score is calculated by finding the sum of the 21 items.

Score of 0-21 = low anxiety

Score of 22-35 = moderate anxiety

Score of 36 and above = potentially concerning levels of anxiety

References: Beck, A.T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R.A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56, 893-897.

Subject no:
Child initials:

Date:

Beck Anxiety Inventory (BAI)

Below is a list of common symptoms of anxiety. Please carefully read each item in the list. Indicate how much you have been bothered by that symptom during the past month, including today, by circling the number in the corresponding space in the column next to each symptom.

	Not at all	Mildly, but it didn't bother me much	Moderately – it wasn't pleasant at times	Severely – it bothered me a lot
Numbness or tingling	0	1	2	3
Feeling hot	0	1	2	3
Wobbliness in legs	0	1	2	3
Unable to relax	0	1	2	3
Fear of worst happening	0	1	2	3
Dizzy or lightheaded	0	1	2	3
Heart pounding / racing	0	1	2	3
Unsteady	0	1	2	3
Terrified or afraid	0	1	2	3
Nervous	0	1	2	3
Feeling of choking	0	1	2	3
Hands trembling	0	1	2	3
Shaky / unsteady	0	1	2	3
Fear of losing control	0	1	2	3
Difficulty in breathing	0	1	2	3
Fear of dying	0	1	2	3
Scared	0	1	2	3
Indigestion	0	1	2	3
Faint / lightheaded	0	1	2	3
Face flushed	0	1	2	3
Hot / cold sweats	0	1	2	3

Ek-13. Çocuk Davranışları Anketi-Çok Kısa Form

©1996 Mary K. Rothbart,
University of Oregon
All Rights Reserved

Children's Behavior Questionnaire Version 1

Subject No. _____

Date of Child's Birth:

Today's Date _____

_____/_____/_____
Month Day Year

Sex of Child _____

Age of Child _____
Years months

Instructions: Please read carefully before starting:

On the next pages you will see a set of statements that describe children's reactions to a number of situations. We would like you to tell us what your child's reaction is likely to be in those situations. There are of course no "correct" ways of reacting; children differ widely in their reactions, and it is these differences we are trying to learn about. Please read each statement and decide whether it is a "true" or "untrue" description of your child's reaction within the past six months. Use the following scale to indicate how well a statement describes your child:

- | Circle # | If the statement is: |
|----------|--------------------------------------|
| 1 | extremely untrue of your child |
| 2 | quite untrue of your child |
| 3 | slightly untrue of your child |
| 4 | neither true nor false of your child |
| 5 | slightly true of your child |
| 6 | quite true of your child |
| 7 | extremely true of your child |

If you cannot answer one of the items because you have never seen the child in that situation, for example, if the statement is about the child's reaction to your singing and you have never sung to your child, then circle NA (not applicable).

Please be sure to circle a number or NA for every item.

1 extremely untrue	2 quite untrue	3 slightly untrue	4 neither true nor untrue	5 slightly true	6 quite true	7 extremely true	NA not applicable
--------------------------	----------------------	-------------------------	------------------------------------	-----------------------	--------------------	------------------------	-------------------------

My child:

1. Seems always in a big hurry to get from one place to another.
1 2 3 4 5 6 7 NA
2. Gets quite frustrated when prevented from doing something s/he wants to do.
1 2 3 4 5 6 7 NA
3. When drawing or coloring in a book, shows strong concentration.
1 2 3 4 5 6 7 NA
4. Likes going down high slides or other adventurous activities.
1 2 3 4 5 6 7 NA
5. Is quite upset by a little cut or bruise.
1 2 3 4 5 6 7 NA
6. Prepares for trips and outings by planning things s/he will need.
1 2 3 4 5 6 7 NA
7. Often rushes into new situations.
1 2 3 4 5 6 7 NA
8. Tends to become sad if the family's plans don't work out.
1 2 3 4 5 6 7 NA
9. Likes being sung to.
1 2 3 4 5 6 7 NA
10. Seems to be at ease with almost any person.
1 2 3 4 5 6 7 NA
11. Is afraid of burglars or the "boogie man."
1 2 3 4 5 6 7 NA
12. Notices it when parents are wearing new clothing.
1 2 3 4 5 6 7 NA
13. Prefers quiet activities to active games.
1 2 3 4 5 6 7 NA
14. When angry about something, s/he tends to stay upset for ten minutes or longer.
1 2 3 4 5 6 7 NA
15. When building or putting something together, becomes very involved in what s/he is doing, and works for long periods.
1 2 3 4 5 6 7 NA

1	2	3	4	5	6	7	NA
extremely	quite	slightly	neither	slightly	quite	extremely	NA
untrue	untrue	untrue	true nor	true	true	true	not
			untrue				applicable

My child:

- | | | | | | | | | | |
|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 16. | Likes to go high and fast when pushed on a swing. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | NA |
| 17. | Seems to feel depressed when unable to accomplish some task. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | NA |
| 18. | Is good at following instructions. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | NA |
| 19. | Takes a long time in approaching new situations. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | NA |
| 20. | Hardly ever complains when ill with a cold. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | NA |
| 21. | Likes the sound of words, such as nursery rhymes. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | NA |
| 22. | Is sometimes shy even around people s/he has known a long time. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | NA |
| 23. | Is very difficult to soothe when s/he has become upset. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | NA |
| 24. | Is quickly aware of some new item in the living room. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | NA |
| 25. | Is full of energy, even in the evening. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | NA |
| 26. | Is not afraid of the dark. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | NA |
| 27. | Sometimes becomes absorbed in a picture book and looks at it for a long time. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | NA |
| 28. | Likes rough and rowdy games. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | NA |
| 29. | Is not very upset at minor cuts or bruises. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | NA |
| 30. | Approaches places s/he has been told are dangerous slowly and cautiously. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | NA |

1	2	3	4	5	6	7	NA
extremely	quite	slightly	neither	slightly	quite	extremely	NA
untrue	untrue	untrue	true nor	true	true	true	not applicable
			untrue				

My child:

31. Is slow and unhurried in deciding what to do next.
1 2 3 4 5 6 7 NA
32. Gets angry when s/he can't find something s/he wants to play with.
1 2 3 4 5 6 7 NA
33. Enjoys gentle rhythmic activities such as rocking or swaying.
1 2 3 4 5 6 7 NA
34. Sometimes turns away shyly from new acquaintances.
1 2 3 4 5 6 7 NA
35. Becomes upset when loved relatives or friends are getting ready to leave following a visit.
1 2 3 4 5 6 7 NA
36. Comments when a parent has changed his/her appearance.
1 2 3 4 5 6 7 NA

Please check back to make sure you have completed all items by marking a number or "NA".

Thank you very much for your help!

Ek-14. İkinci Aşama Amino Asit Karışımı Tüketimine Yönelik Bilgiler

Child study number:

Child initials:

Date:

BEHAVIOUR WITH SECOND STAGE PROTEIN SUBSTITUTE

Protein substitute is essential in phenylketonuria. Your child has been established on second stage protein substitute for some time i.e. PKU Explore or PKU Anamix First Spoon. Some children accept it well and with the minimum of issues; other children struggle with it. Negative behaviours such as crying, screaming, gagging, occasional vomiting and deliberately spilling the protein substitute may occur. We would like to understand your child's behaviours with the second stage protein substitute i.e. PKU Explore or PKU Anamix First Spoon. We will inform your child's dietitian about any gagging or vomiting in case additional advice is needed.

Does your child do any of the following when taking their protein substitute			
	YES	NO	COMMENTS
Closes mouth			
Spits it out			
Pushes spoon/cup away			
Cries at start			
Turns head away			
Refuses to take			
Holds in mouth			
Spills			
Vomits			
Retches			
Other			

Ek-15. Üçüncü Aşama Amino Asit Karışımı Tüketimine Yönelik Bilgiler

Child study number:

Child initials:

Date:

BEHAVIOUR WITH THIRD STAGE PROTEIN SUBSTITUTE

Protein substitute is essential in phenylketonuria. Changing to the third stage protein substitute (e.g. PKU cooler, PKU Lophlex, and PKU Sphere) is necessary between the age of 3 to 5 years. Some children will accept the new protein substitute well and with the minimum of issues; other will struggle to take it. Some children may show negative behaviours when giving the new protein substitute such as refusing to take it or spitting it out. We would like to understand your child's behaviours with the third stage protein substitute. We will inform your child's dietitian about any gagging or vomiting in case additional advice is needed.

Does your child do any of the following when taking their protein substitute			
	YES	NO	COMMENTS
Closes mouth			
Spits it out			
Pushes spoon/cup away			
Cries at start			
Turns head away			
Refuses to take			
Holds in mouth			
Spills			
Vomits			
Retch			
Other			

Ek-16. Geçiş Sürecinin Anneler Tarafından Puanlanması

Child study number:

Child initials:

Date of visit: __/__/__22

EASE OF ADMINISTERING THIRD STAGE PROTEIN SUBSTITUTE

5-POINT LIKERT SCALE

Protein substitute is essential in phenylketonuria. In phenylketonuria, changing to the third stage protein substitute (e.g. PKU cooler, PKU Lophlex, or PKU Sphere) is necessary between the age of 3 to 5 years. This change is important for both the development and nutritional needs of the child. Third stage protein substitute is usually in a ready to use liquid or powder form. Some children may accept the third stage protein substitute easier than others. Some children may be content with their second stage protein substitutes and resist any attempt to change over the protein substitute; other children may be pleased to change. We would like to know about your experience when administering the third stage protein substitute.

Please tick one box below to show how easy or difficult you found the administering the third stage protein substitute.

Very easy 1	Easy 2	Ok 3	Difficult 4	Very difficult 5
☐	☐	☐	☐	☐

Ek-17. Geçiş Sürecinin Diyetisyenler Tarafından Puanlanması

Child study number:

Child initials:

Date of visit: __/__/__22

DIETITIAN OPINION

DIETITIAN OPINION ON EASE OF ADMINISTERING THIRD STAGE PROTEIN SUBSTITUTE

5-POINT LIKERT SCALE

Please tick one box below to show how easy or difficult you found the administering third stage protein substitute.

Very easy 1	Easy 2	Ok 3	Difficult 4	Very difficult 5
☐	☐	☐	☐	☐

Any comments:

Ek-18. Amino Asit Karışımı Geçiş Rehberinin Değerlendirilmesi

Semi-structured Interview on Efficiency of PS Transition Protocol

Subject No: _____

Date: _____

PRE INTERVIEW

- Welcome participant
- Thank you for agreeing to take part in an interview
- Check understanding of study and purpose of interview
 - We would like to understand your experiences and efficiency of Protein Substitute Transition Protocol and additional tools (e.g. storybooks, reward charts). With the information that is given to us, we hope to assess and improve the protein substitute transition process and support we provide. Thank you so much for your help.
- Check understanding of data protection and how data will be used
- Check consent, can withdraw from interview at any time, consent for recording.

QUESTIONS

1. How long did it take you to change your child over to the third stage protein substitute?
2. Tell me your overall experience during the protein substitute transition process.
3. In general, how would you describe your overall feelings or experience about following the protein substitute transition protocol?
4. Tell me about your experiences with nursery team in following the transition plan?

5. How did you manage these experiences?

6. What could have done differently or what could have helped you do so?

7. Do you feel the PS transition protocol and additional materials has helped changing the PS?

8. Was there anything outside of the Protein Substitute Transition Protocol (such as work, family or social circumstances) that affected how you got on?

9. What would you change in the protein substitute transition protocol available to other people, would you change anything about it?

10. Are there any other issue that we have not discussed which you feel should have been addressed? Or do you want to add anything on what we have discussed?

Thanks for sharing your thoughts in this interview. We will consider what you and other participants say and use it to improve the transition process.

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Özlem YILMAZ NAS

I. Öğrenim Durumu

2018-halen : Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara
2014 - 2017 : Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara
2010 – 2014 : Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

II. Mesleki Deneyim

2017-halen : Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara
2015-2017 : Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

III. Yayınları

1. Yilmaz, O., Cochrane, B., Wildgoose, J., Pinto, A., Evans, S., Daly, A., & MacDonald, A. (2023). Phenylalanine free infant formula in the dietary management of phenylketonuria. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18(1), 16.
2. Yilmaz, O., Pinto, A., Daly, A., Ashmore, C., Evans, S., Yabancı Ayhan, N., & MacDonald, A. (2022). Transitioning of protein substitutes in patients with phenylketonuria: evaluation of current practice. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1), 395.
3. Yilmaz, O., Daly, A., Pinto, A., Ashmore, C., Evans, S., Gupte, G., & MacDonald, A. (2021). Physical growth of patients with hereditary tyrosinaemia type I: A single-centre retrospective study. *Nutrients*, 13(9), 3070.
4. Pinto, A., Ashmore, C., Batzios, S., Daly, A., Dawson, C., Dixon, M., Evans, S., Green, D., Gribben, J., Hunjan, I., Jameson, E., Newby, C., Pierre, G., Rajwal, S., Robertson, L., Santra, S., Sharrard, M., Vara, R., White, L., Wilcox, G., Yilmaz, O., MacDonald, A. (2020). Dietary management, clinical status and outcome of patients with citrin deficiency in the UK. *Nutrients*, 12(11), 3313.
5. Yilmaz, O., Daly, A., Pinto, A., Ashmore, C., Evans, S., Gupte, G., & MacDonald, A. (2020). Natural protein tolerance and metabolic control in patients with hereditary tyrosinaemia type 1. *Nutrients*, 12(4), 1148.
6. Pigott, A., MacDonald, A., Yilmaz, O., Kitchen, S., Pinto, A., Daly, A., & Frost, K. (2018). 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency: a case report and literature review. *Nutrición Hospitalaria*, 35(1), 237-244.