

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

FENİLKETONÜRİ HASTASI 2-18 YAŞ ARASI
ÇOCUKLARDA DİYET İNFLAMATUAR İNDEKS İLE
ANTIİNFLAMATUAR-İNFLAMATUAR
BİYOBELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. PELİN PEKÇETİN ŞİŞİK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. LEYLA TÜMER

ANKARA
ARALIK – 2023

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

**FENİLKETONÜRİ HASTASI 2-18 YAŞ ARASI
ÇOCUKLARDA DİYET İNFLAMATUAR İNDEKS İLE
ANTIİNFLAMATUAR-İNFLAMATUAR
BİYOBELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. PELİN PEKÇETİN ŞİŞİK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. LEYLA TÜMER**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-
TTU-2023-8656 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
ARALIK – 2023**

TEŞEKKÜR

Türk kadınlarına her alanda özgürlük sağlayan, güçlü ve aydınlık geleceğimizin temellerini atan ulu önderimiz ATATÜRK'e,

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile yoluma ışık tutan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Leyla TÜMER'e,

Çocuk hekimi olma yolunda asistanlık sürem boyunca bilgi ve deneyimlerini aktarmak için çabalayan başta Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Aysun BİDECİ ve manevi desteği ile her zaman yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Nazmi Mutlu Karakaş olmak üzere üzerimde emeği olan tüm hocalarıma,

Tezimin hasta toplama ve besin analizlerindeki yardımları ve manevi desteği için Uzm. Diyetisyen Emine AKTAŞ'a,

Biyokimyasal analizlerdeki desteklerinden dolayı sayın hocam Prof. Dr. Hatice Paşaoğlu'na ve sevgili arkadaşım Dr. Ayşegül Karaoğlu'na,

Destekleri ve sabırları için Gazi Üniversitesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı yan dal asistanı abilerim ve ablalarım,

Dostlukları ve destekleri için başta Gamze YALÇIN, Ece TOPÇU, Gökçen AKSOY ve Ecem ÇAKIR'a olmak üzere zorlukları beraber göğüslediğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca olduğu gibi tez çalışmam süresince de sıkıntılara ortak olan, beni her konuda cesaretlendiren ve arkamda duran canım annem Nurcan

PEKÇETİN ve babam Prof. Dr. Çetin PEKÇETİN'e ayrıca yüzümü her koşulda güldürmeyi başaran canım kardeşim İpek PEKÇETİN'e,

Çocukluk hayallerimin gerçekleşmesinin en yakın diğer iki tanığı olan canım anneannem ve dedem Şenay-Selahattin HAYTOĞLU'na,

Tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim yanı sıra hayatımın her alanında en büyük destekçim olan, gücümün bittiği anlarda sabırla yüreklendiren, desteğini her daim hissettiren sevgili eşim Dr. Burak ŞİŞİK'e çok teşekkür ederim.

KISALTMALAR

AAV	: Adeno ilişkili virüs
BEBİS	: Bilgisayar Destekli Beslenme Programı, Beslenme Bilgi Sistemleri Paket Programı
BH4	: Tetrahidrobiopterin
BNAA	: Büyük nötral amino asit
CRP	: C-Reaktif Protein
DNAJC12	: DnaJ ısı şoku protein ailesi üyesi C12
Dİİ	: Diyet inflamatuvar indeks
DM	: Diabetes mellitus
EEG	: Elektroensefalografi
FA	: Fenilalanin
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FKÜ	: Fenilketonüri
GMP	: Glikomakropeptit
GTPCH	: GTP siklohidroliaz
HFA	: Hiperfenilalaninemi
HSP 70	: Isı şoku proteini 70
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
IQ	: Zekâ katsayısı
IL-1β	: İnterlökin 1 β
IL-4	: İnterlökin 4
IL-6	: İnterlökin 6

IL-8	: İnterlökin 8
IL-10	: İnterlökin 10
IL-13	: İnterlökin 13
KGMP	: Kazein glikomakropeptit
LC-MS/MS	: likit kromatografisi- kütle spektrometresi/kütle spektrometresi
MI	: Miyokard enfarktüsü
PAH	: Fenilalanin hidroksilaz
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
PAHdb	: Fenilalanin hidroksilaz veri bankası
PEG-PAL	: Polietilen glikol fenilalanin amonyak liyaz
PCD	: Pterin-4a-karbinolamin dehidrataz
PTPS	: 6-piruvoil-tetrahidropterin sentaz
SDS	: Standart deviasyon skoru
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
VKI	: Vücut kitle indeksi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. BH4 metabolizması bozuklukları	14
Tablo 2. İnflamasyonun etiyolojik etmenleri (60)	25
Tablo 3. Diyet inflamatuvar indeksinin geliştirilmesi için incelenen çalışmaların puanlandırılması	32
Tablo 4. Besin öğelerinin Diyet İnflamatuvar İndeks katsayısı (7)	34
Tablo 5. Diyetlerin İnflamatuvar Potansiyellerine Göre Sınıflandırılması (7)	35
Tablo 6. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri	38
Tablo 7. Diyet inflamasyon indeksi skoru hesaplamasında kullanılan besin öğeleri ve inflamatuvar etki skorları (7)	45
Tablo 8. Cinsiyete göre ve genel Dİİ dağılımları	52
Tablo 9. Hastalık gruplarına göre diyet inflamatuvar indeks dağılımları	52
Tablo 10. Bireylerin diyetin inflamatuvar yüküne göre dağılımları	55
Tablo 11. Günlük enerji ve besin ögesi alım durumları	56
Tablo 12. Gruplara göre enerji ve besin ögesi alım durumları	59
Tablo 13. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar diyet skorlarına göre günlük enerji ve besin ögesi alım durumları	61
Tablo 14. Bireylerin diyetin inflamatuvar yüküne göre genel enerji ve besin ögesi alım durumları	63
Tablo 15. Bireylerin diyetin inflamatuvar yüküne göre hastalık grupları bazında enerji ve besin ögesi alım durumları	65

Tablo 16. Bireylerin hastalık gruplarına göre diyetin inflamatuvar yükü bazında enerji ve besin ögesi alım durumları	67
Tablo 17. Antropometrik ölçümlerin cinsiyete göre dağılımları	68
Tablo 18. Antropometrik ölçümlerin gruplara göre dağılımları	71
Tablo 19. Gruplara göre biyobelirteç düzeylerinin dağılımları	73
Tablo 20. Bireylerin inflamatuvar yüküne göre dii ve biyobelirteçlerin dağılımı	75
Tablo 21. Bireylerin Dİİ skorları ile biyobelirteçler düzeyleri arasındaki ilişki	76
Tablo 22. Tanılarına göre sınıflanmış olan bireylerin diyet inflamatuvar yük grupları bazında biyobelirteç düzeyleri	79
Tablo 23. Bireylerin diyetin inflamatuvar yüküne göre hastalık grupları bazında biyobelirteç düzeyleri	81

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Fenilalanin hidroksilasyon mekanizması (19)	7
Şekil 2. Ulusal tarama programı, fenilalanin sonuç değerlendirme şeması (27)	12
Şekil 3. Fenilketonüri tedavi akış şeması	15
Şekil 4. Fenilalanin içeriklerine göre besinler	18
Şekil 5. Doymuş yağ asidi için ‘Ham İnflamatuar Etki Skoru’nun örnek hesaplanması (7)	33
Şekil 6. Çalışma algoritması Dİİ: Diyet İnflamatuar İndeksi	40
Şekil 7. Çalışma grupları ve çalışma protokolü	41
Şekil 8. Hasta gruplarının diyet skorlarına göre dağılımı	53
Şekil 9. Diyet inflammatuar indeks skorlarının hasta gruplarına göre dağılımları	54
Şekil 10. Yaş ile BKİ arasındaki ilişki	69
Şekil 11. Yaş ile Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı arasındaki ilişki	70
Şekil 12. BKİ ile TDKK arasındaki ilişki	70
Şekil 13. Dİİ Skoru ile IL-6 ilişkisi	76
Şekil 14. Dİİ Skoru ile IL-8 ilişkisi	77
Şekil 15. Dİİ Skoru ile IL-10 ilişkisi	77

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
-----------------	----------

KISALTMALAR	III
--------------------	------------

TABLO DİZİNİ	V
---------------------	----------

ŞEKİL DİZİNİ	VII
---------------------	------------

1. GİRİŞ	1
-----------------	----------

2. GENEL BİLGİLER	4
--------------------------	----------

2.1. Doğumsal Metabolik Hastalıklar ve Amino Asit Metabolizması Bozuklukları	4
---	----------

2.2. Hiperfenilalaninemiler	5
------------------------------------	----------

2.2.1. Tarihçe	5
----------------	---

2.2.2. Epidemiyoloji	6
----------------------	---

2.2.3. Fenilalanin Metabolizması	6
----------------------------------	---

2.2.4. Patofizyoloji	7
----------------------	---

2.2.5. Genetik etiyoloji	9
--------------------------	---

2.2.6. Hiperfenilalaninemi sınıflaması	10
--	----

2.2.7. Klinik	10
---------------	----

2.2.8. Tarama	11
---------------	----

2.2.9. Tanı ve ayırıcı tanı	12
-----------------------------	----

2.2.10. Tedavi	14
----------------	----

2.2.11. İzlem	22
---------------	----

2.3. İnflamasyon	23
2.3.1. İnflamasyonun nedenleri	24
2.3.2. İnflamatuvar belirteçler	26
2.3.3. Beslenme ve düşük dereceli kronik inflamasyon ilişkisi	27
2.3.4. İnflamasyon ve kronik hastalık ilişkisi	29
2.4. Diyet İnflamatuvar İndeksi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Çalışma Protokolü	40
3.2. Çalışma Grupları	42
3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	42
3.3.1. Genel özelliklerin belirlenmesi	42
3.3.2. Antropometrik ölçümler	43
3.3.3. Besin tüketim durumunun değerlendirilmesi	44
3.3.4. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin ölçümleri	46
3.4. İstatiksel Analiz	48
4.1. Bireylerin Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi	51
4.2. Bireylerin Dİİ Skorlarının Cinsiyete, Hastalık Gruplarına ve Diyetin İnflamatuvar Yüküne Göre Dağılımları	51
4.2.1. Bireylerin cinsiyete göre ve genel Dİİ dağılımları	51
4.2.2. Bireylerin hastalık gruplarına göre Dİİ dağılımları	52
4.2.3. Bireylerin diyet skorlarına göre dağılımı	53
4.2.4. Bireylerin Dİİ skorlarının inflamatuvar yüke dağılımları	54

4.3. Bireylerin Genel, Hastalık Gruplarına, Diyet Skoruna ve Diyetin İnflamatuar Yüküne Göre Enerji Besin Ögesi Alımlarının Dağılımı	55
4.3.1. Bireylerin genel enerji besin ögesi alım durumları	55
4.3.2. Bireylerin hastalık gruplarına göre enerji ve besin ögesi alım durumları	56
4.3.3. Bireylerin proinflamatuar ve antiinflamatuar diyet skorlarına göre enerji ve besin ögesi alım durumlarının değerlendirilmesi	59
4.3.5. Bireylerin hastalık grupları ve diyet inflamatuvar yükleri bazında besin ögesi alım durumlarının karşılaştırılması	63
4.4. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	68
4.4.1. Bireylerin cinsiyetlerine antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi	68
4.4.2. Bireylerin antropometrik ölçümlerinin hastalık gruplarına göre dağılımı	71
4.4.3. Bireylerin proinflamatuar ve antiinflamatuar diyet alımına göre antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi	72
4.4.4. Bireylerin antropometrik ölçümlerinin diyetin inflamatuvar yüküne göre değerlendirilmesi	72
4.5. Bireylerin Biyobelirteç Düzeylerinin Değerlendirilmesi	72
4.5.1. Bireylerin biyobelirteç düzeylerinin hasta gruplarına göre dağılımı	73
4.5.2. Bireylerin biyobelirteç düzeylerinin proinflamatuar ve antiinflamatuar diyet alımına göre değerlendirilmesi	74

4.5.3.	Biyobelirteçlerin dağılımı ve DIİ ile ilişkileri	74
4.5.4.	Bireylerin DIİ skorları ile biyobelirteç düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	75
4.5.5.	Tanılarına göre sınıflanmış olan bireylerin diyet inflamatuvar yük grupları bazında biyobelirteç düzeylerinin değerlendirilmesi	78
4.5.6.	Bireylerin hastalık grupları ve diyetin inflamatuvar yüküne göre biyobelirteç düzeylerinin değerlendirilmesi	80
5.	TARTIŞMA	82
6.	SONUÇLAR	97
7.	KAYNAKLAR	99
8.	ÖZET	118
9.	ABSTRACT	120
10.	EKLER	122
	Ek-1 Etik Kurul Onay Belgesi	122
	Ek-2 Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Onay Belgesi	124
	Ek-3 Veri Toplama Formu	126
	Ek-4 Besin Tüketim Anketi	138
11.	ÖZGEÇMİŞ	140

1. GİRİŞ

Fenilketonüri, esansiyel bir aminoasit olan fenilalanini tirozine çevirmek için gerekli olan fenilalanin hidroksilaz enzimini kodlayan gendeki mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli kalıtsal metabolik bir hastalıktır. Klinik spektrumu diyet kısıtlamasının gerekli olmadığı hafif hiperfenilalaninemiden (HFA) diyet yönetimi gerektiren klasik fenilketonüriye (FKÜ) kadar değişir (1). Fenilalaninin nörotoksik düzeylerde birikmesi ciddi zekâ geriliğine, ilerleyici nörolojik-bilişsel bozukluklara ve komorbid tablolara neden olur. Temel tedavi yöntemi fenilalanin kısıtlı içeren diyet modellerinin uygulanmasıdır. Diyet ile tedaviye genellikle yenidoğan döneminde fenilketonüri tanısı doğrulandıktan hemen sonra başlanır ve yaşam boyu sürdürülmesi önerilir (2). Diyetin oluşturduğu mali yük hasta birey ve aileler açısından önemli bir engel teşkil edebilir. Uygun gıdalara ulaşımın kısıtlı olması çocukta büyüme gelişme geriliğine yol açarken yeterli mikro besine ulaşamaması da inflamasyona ve enfeksiyona yatkınlığı artırır (3). İnflamasyon, insan vücuduna dışarıdan veya içeriden verilen uyaranların oluşturduğu metabolik ve fizyolojik strese karşı organizmanın yaşamını sürdürebilmesi için gerekli, bir dizi kimyasal tepkimeyi içeren biyolojik bir yanıttır. İnflamasyon tetiklendiğinde bağışıklık sisteminin hümmoral ve hüccresel bileşenlerinin katılımı ile organizmayı koruyan süreç başlar (4). Sitokinler immün sistemin kendi içinde ve organlar ile arasında haberci görevini üstlenmekte olup bağışıklık cevabının programlanmasında, yönetilmesinde ve akut faz cevabının oluşturulmasında kritik bir rol oynamaktadır. İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktör

alfa (TNF- α) gibi sitokinler proinflamatuvar görev yaparken; interlökin-4 (IL-4), interlökin-10 (IL-10), interlökin-13 (IL-13) gibi sitokinler ise antiinflamatuvar etki gösterirler (5). Günümüzde inflamasyonun yalnızca mikroorganizmalarca tetiklenmediği; kısa zincirli yağ asitleri, yüksek serum glukoz seviyeleri ve insülinin dahil olduğu biyokimyasal mekanizmaların da akut veya kronik inflamasyonu tetikleyebileceği (steril inflamasyon) gösterilmiştir (6). Diyetin özellikle kronik inflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynadığı bilinmekte olup Giugliano ve ark.'ın 2006 yılındaki çalışmaları öncülüğünde, 2009 yılında Shivappa ve ark. tarafından 2009 yılında besinlerin ve besin öğelerinin inflamatuvar göstergeler üzerine etkilerinin değerlendirilmesinden elde edilen literatür bazlı bir indeks olan “Diyet inflamatuvar indeksi (Dİİ)” oluşturulmuştur. 2010 yılında ise Shivappa ve ark. tarafından yenilenip düzenlenerek bugünkü halini alan Dİİ, 45 besin parametresinin besin tüketim kaydı veya tüketim sıklığı verilerinden yararlanılarak proinflamatuvar (IL1 β , IL-6, TNF- α ve CRP) ve antiinflamatuvar belirteçler (IL-4 ve IL-10) üzerine olan etkisinin değerlendirilmesinden elde edilmiştir. Dİİ'nin yüksek olması bireyin beslenme şeklinin inflamasyonu arttırıcı (proinflamatuvar diyet), düşük olması (antiinflamatuvar diyet) ise inflamasyonu önleyici olarak nitelendirilmektedir (7, 8).

Literatürde erişkin hastalar üzerinde yapılan pek çok çalışma Dİİ'nin kanser, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, tip 1 ve tip 2 diyabet, migren, otoimmün hastalıklar gibi birçok kronik hastalıkla anlamlı ilişkisi olduğunu göstermiştir (9). Çocuklarda ise erişkindekine benzer şekilde hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar ile Dİİ arasında anlamlı ilişki olabileceğini gösteren az

sayıda çalışma mevcuttur. Ancak beslenmesi sağlıklı çocuklardan oldukça farklı olan fenilketonüri hastası çocuklar dahil herhangi bir kalıtsal metabolik hastalık grubunda diyet-kronik inflamatuvar süreç ilişkisini inceleyen Dİİ ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu alanda klinik çalışma eksikliği olması nedeniyle fenilketonüri hastalarına uygulanan düşük FA içeren diyetlerin inflamasyon skorları ve inflamasyon biyobelirteçleri üzerindeki etkisini araştırarak diyet modifikasyonlarına ışık tutmayı; hastalığın ve tedavilerin getirebileceği komorbiditelerin erken dönemde öngörülmesini sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Doğumsal Metabolik Hastalıklar ve Amino Asit Metabolizması Bozuklukları

Doğumsal metabolik hastalıklar; bir enzimin, kofaktörünün eksikliği veya aktivitesinde azalması sonucu ortaya çıkan biyokimyasal bozuklukları içeren bir grup hastalıktır. İlk kez 1908’de Dr. Archibald Garrod tarafından tanımlanmış olan doğumsal metabolik hastalıklar, gelişmiş ülkelere oranla ülkemizde akraba evliliklerinin ve doğum sayısının yüksek olması nedeniyle daha sık görülmektedir (10).

Amino asit metabolizması bozuklukları ise konjenital metabolik hastalıkların alt sınıfı olup enzimlerin düzgün çalışmamasından kaynaklanan, her iki cinsiyeti eşit oranda etkileyen genellikle otozomal resesif geçişli nadir görülen, kalıtsal hastalıklardır (11). Fenilketonüri, akçaağaç şurubu idrar hastalığı, homosistinüri, tirozinemi gibi hastalıklar bu grupta yer almaktadır (12).

Bu gruptaki bozukluklarda genel olarak kullanılan tedavi biçimi ön madde alımının kısıtlanmasıdır. Hastalığa yol açan bir ya da daha fazla esansiyel amino asit alımı, gereksinimi karşılayacak en düşük miktara azaltılırken, vitamin-mineral-eser element ve enerji alımı normal büyüme ve gelişmeyi sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır (13).

2.2. Hiperfenilalaninemiler

Hiperfenilalaninemiler, klinik spektrumun hafif hiperfenilalaninemiden klasik fenilketonüriye kadar değişkenlik gösterdiği otozomal resesif kalıtılan bir grup hastalıktır. Esansiyel amino asit fenilalanini tirozine hidroksilize eden fenilalanin hidroksilaz (PAH) enzimini kodlayan gen mutasyonundan, enzimin kofaktörü olan tetrahidrobiopterin (BH4) metabolizması bozukluklarından veya ilgili şaperon sentezini bozan mutasyonlardan kaynaklanabilmektedir (14).

2.2.1. Tarihçe

Fenilketonüri hastalığı ilk olarak 1934 yılında Norveçli araştırmacı Dr. Asbjörn Fölling tarafından, zekâ geriliğine neden olan fenilalanin metabolizması bozukluğu olarak ortaya atılmış, “Fölling Disease” olarak kayıtlara geçmiş ve daha sonra Lionel Penrose tarafından “Fenilketonüri” olarak adlandırılmıştır (15).

Fenilalanin kısıtlı diyet ile hastalığın nörolojik etkilerinin önlenebileceğine dair ilk fikirler 1951’de Dr. Hors Bickel ve arkadaşları tarafından ortaya atılmış ve buradan yola çıkılarak ilk formula mama üretilmiştir (16).

Toplum taramasında kullanılan ilk test ise Dr. Willard Centerwall tarafından 1957 yılında kullanıma sunulmuştur. Bu test, hastanın idrarına damlatılan demir-3-klorür çözeltisinin fenilpiruvik asit ile tepkimeye girmesi ile yeşil rengi almasına dayanmaktadır. Ancak testi pozitifleştirebilecek miktardaki fenilpiruvik asit bebek birkaç haftalık olduğunda yeterli düzeye ulaştığı için erken dönemde tanı koyulamıyor ve tarama testi olarak kullanımı mümkün olmamıştır.

Tarama testi olarak hala uygun bir testin bulunamaması nedeniyle 1960'ların sonuna kadar kan FA düzeyinin ölçümü, fazla miktardaki (her seferinde 15-20 ml olacak şekilde) kan numunesinden yapılmaktaydı. Bunun önlenmesi için kan FA düzeyini tespit edebilecek daha basit yöntem arayışına girilmiştir. Bu arayış 1969'da Dr. Robert Guthrie'nin "Guthrie testi" adını verdiği bakteriyel inhibisyon analizi yöntemini bulması ile sonuçlanmış (17).

2.2.2. Epidemiyoloji

Fenilketonürinin dünya genelinde tarama yapılan toplumlar arasındaki yaygınlığı 1/12.000 iken ülkemizdeki prevalansı 1/4200'dür. Ülkelere ve bölgelere göre taşıyıcılık değişkenlik gösterse de dünya genelinde 55 kişide 1 kişi iken ülkemizde 25 kişide 1 kişidir (1, 18). Yüksek prevalans, ülkemiz genelindeki akraba evliliklerinin daha sık olması ile ilişkilendirilmektedir (17).

2.2.3. Fenilalanin Metabolizması

Fenilalanin (FA), esansiyel bir amino asit olup karaciğerde fenilalanin hidroksilaz enzimi tarafından metabolize edilir. PAH enzimi, aktif bir pterin olan tetrahidrobiopterini (BH4) kofaktör olarak kullanır. Ayrıca enzimin katlanmasında ve stabilitesinin sağlanmasında şaperon ve ko-şaperon olarak görev yapan ısı şoku proteini 70 (HSP70) ve ısı şoku proteini 40 ailesi üyesi C12 (DNAJC12) gereklidir.

Fenilalanin metabolizması bozukluklarının tedavisiz kalması durumunda, vücut sıvılarında ve dokularda artan fenilalanin konsantrasyonu geri dönüşü olmayan zekâ geriliği başta olmak üzere pek çok nörokognitif bozukluğa yol açmaktadır (20). PAH eksikliğinin majör bulguları santral sinir sistemi ile ilgili olmasına rağmen PAH eksikliğine bağlı nöropatolojinin temelini oluşturan moleküler mekanizmalar henüz tamamıyla gösterilememiştir. Ancak potansiyel birincil sebepleri olarak 4 farklı biyokimyasal patogenezi ileri sürülmüştür. Bunlar; (1) serbest amino asitlerin beyin üzerindeki etkileri, (2) dopamin ve diğer nörotransmitterler üzerindeki etkiler, (3) beyin protein sentezi üzerindeki etkiler, (4) myelin sentezi ve döngüsü üzerindeki etkilerdir. HFA'da artmış beyin FA konsantrasyonunun, valin, lösin, izolösin, treonin, histidin, triptofan, metionin ve tirozin gibi BNAA (büyük nötral amino asit)' ların düşük konsantrasyonları ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Bu duruma, kan beyin bariyerindeki yarışmalı inhibisyon ile çalışan ortak amino asit taşıyıcılarının FA afinitesinin daha fazla olmasının yol açtığı düşünülmektedir (21).

Tirozinin öncülü olduğu dopamin, adrenalin, noradrenalin gibi nörotransmitterlerin üretiminin azalmasının da semptomları şiddetlendirebileceği gösterilmiştir. Özellikle de konsantrasyonu azalan dopaminin, prefrontal korteksteki hızlı dopamin döngüsünde yavaşlamalara ve dolayısıyla hastanın yürütücü fonksiyonlarında bozulmalara yol açtığı bulunmuştur. Akut/kronik fenilalanin yüksekliğinin aminoasitlerin proteinlere dönüşümünü azaltarak uzun dönemde beyin ağırlığında, deoksiribonükleik asit (DNA) ve hücre sayısında düşüşe neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca kandaki yüksek FA seviyelerinin

oligodendroglial ATP aril sülfatazı inhibe edip myelinin temel proteini olan serebrosid sülfatın proteolitik bozunmaya maruz bıraktığı ve böylelikle oligodendrositlerin fenotipini myelinliden myelinsiz duruma getirerek myelinizasyonu bozduğu gösterilmiştir (22).

2.2.5. Genetik etiyoloji

Fenilketonüri de diğer genetik hastalıklar gibi genetik ve klinik varyasyon göstermektedir. Gen mutasyonları biyokimyasal heterojeniteye katkı sağlamakla kalmayıp geniş fenotipik çeşitliliğe de sebep olmaktadır. Hastalık otozomal resesif kalıtılmakta ve fenotipe genetik katkı PAH geninde tanımlanan alellerin heterojenitesinden sağlanmaktadır (23). HFA'ya en sık 12. kromozom üzerinde yer alan PAH genindeki patojenik varyantlar neden olmaktadır ve bugüne dek 2000'den fazla varyant tespit edilmiştir (24). Bununla beraber, hastalık daha nadir olarak; bipterin sentezindeki kalıtsal bozukluklardan, BH4 metabolizması bozukluklarından veya PAH monomerlerinin katlanması için gerekli şaperon olan DNAJC12'nin yokluğundan kaynaklanır.

En sık görülen grup olan PAH mutasyonu için çoğu hasta bileşik heterozigottur ve yüzlerce genotipik varyantın var oluşunu bu durum açıklamaktadır. (25). PAH mutasyonu olan bireyler doğumda fonksiyonlar ve fenotip bakımından normalken ilerleyen dönemde tedavi edilmez ise en bariz ve ağır sonuçları beyinde ortaya çıkmaktadır. Tedavisiz FKÜ hastalarının postmortem nöropatolojik açıdan incelendiği az sayıdaki çalışmada, hastaların nöron miktarı

normalken miyelizasyonun bozuk ve beyin hacminin küçük olduğunu gösterilmiştir (22).

2.2.6. Hiperfenilalaninemi sınıflaması

PAH eksikliği, standart proteinli diyet veya yüksek proteinli diyet (meydan okuma) esnasındaki ya da BH4 yükleme testi sonucundaki kan FA düzeyleri ile rezidüel PAH aktivitesine göre sınıflandırılabilir (26).

- 1) Klasik Fenilketonüri: Serum FA düzeyi ≥ 1200 $\mu\text{mol/L}$ 'dir, enzim aktivitesi $<1\%$ 'dir.
- 2) Hiperfenilalaninemi veya Hafif Fenilketonüri: Serum FA düzeyi $600 < \text{ve} < 1200$ $\mu\text{mol/L}$ 'dir, enzim aktivitesi $1-5\%$ arasındadır.
- 3) Non-fenilketonürik Hiperfenilalaninemi veya Hafif Hiperfenilalaninemi: Serum FA ≤ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'dir, enzim aktivitesi 5% 'ten fazladır.
- 4) BH4 Duyarlı Fenilketonüri/Hiperfenilalaninemi: Terapötik dozda BH4 analogu verilmesi sonrası bakılan kan FA düzeyinde en az 30% 'luk düşük görülür (19).

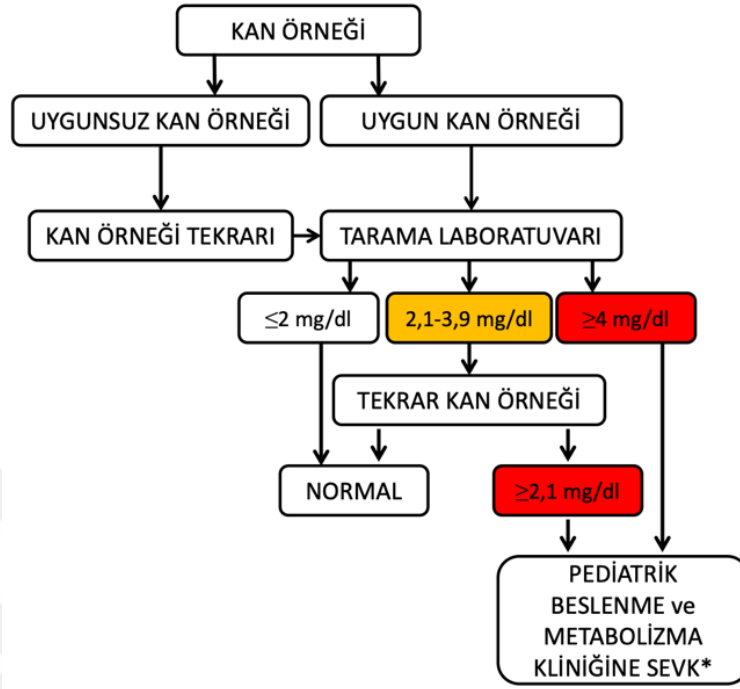
2.2.7. Klinik

Tedavi edilmezse, fenilketonüri hastalarının bilişsel fonksiyonlarda (planlama, problem çözme, düşünce akışı, tecrübeleri hatırlama ve ilişkilendirme, dikkatin sürekliliği vb.) bozukluk, orta-ciddi zihinsel gelişim bozukluğu ($\text{IQ} < 50$), epilepsi (25%), EEG normallikleri (80%), davranışsal ve psikiyatrik sorunlar,

piramidal bozukluklar, hiperrefleksi, Parkinson belirtileri, tremor (%30), spastisite (%5), ataksi, tik bozuklukları ciltte-idrarda küf kokusu, bazı hastalarda ise gözlerde, ciltte ve saçta daha açık renkli pigmentasyon ve buna bağlı olarak kortikal körlük ile egzema görülebilmektedir. Tedaviye doğumdan hemen sonra başlanırsa sekeller önlenilmekte ancak geç kalınırsa yetişkinlik döneminde serebellar ataksi, alt ekstremitte spastisitesi, tremor, vizüel anormallikler ve ensefalopati gibi ağır sekeller gelişebilmektedir. Tedavi almamış çocuklarda otizm daha sık görülürken yetersiz tedavi almış çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite daha sık görülmektedir. Erişkin dönemde ise daha sık agorafobi, yabancılaşma hissi, depresyon, sosyal izolasyon, iletişim becerilerinde bozukluk, düşük özsaygı, sosyal durumlarda düşük işlevsellik gösterilmiştir (20).

2.2.8. Tarama

Tarama testleri, asemptomatik hastalarda subklinik dönemde tanı amacıyla yapılan laboratuvar işlemleri olup başına kesin olarak hastalığın olduğunu göstermez. Ülkemizde fenilketonüri taraması 1993 yılından beri ulusal tarama programında yer almaktadır.



Şekil 2. Ulusal tarama programı, fenilalanin sonuç değerlendirme şeması (27)

Günümüzde fenilketonüri topuk kanından fluorometrik yöntem ile taranmakta ve şüpheli sonuçlar yüksek duyarlıklılı yöntem olan likit kromatografisi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi (LC-MS/MS) yöntemi, özelleştirilmiş amino asit analizi amino asit analizöründe veya yüksek performanslı likit kromatografisi (HPLC) yöntemiyle doğrulanmaktadır (28).

2.2.9. Tanı ve ayırıcı tanı

Hiperfenilalaninemilerin ayırıcı tanısında yüksek doğal protein alımı, prematürite, BH4 metabolizması bozuklukları, karaciğer hastalıkları, kemoterapi ilaçlarının kullanımı yer almaktadır. Bunların içinde BH4 metabolizması bozuklukları, yenidoğan taramasında hiperfenilalaninemi saptanan hastaların %1-2'sini oluşturmaktadır.

BH4 yanıtılığını değerlendirmek için 1 günden 4 haftaya kadar değişen sürelerde, oral, tek ve yüksek doz BH4 verilen çeşitli uygulamalar mevcuttur. BH4 yanıtılığı için en yaygın kabul gören yaklaşım ise tek doz 10 mg/kg BH4 verildikten sonra kan FA seviyesinde başlangıca göre %30 veya daha fazla dūřuřün görölmesidir. Kabul gören diğer bir yöntem ise 3 günlük kontrollü FA yüklemesi ile sonrası 48 saatlik BH4 yüklemesidir. 20 mg/kg/gün tez doz oral BH4 2 gün verilip bu dozların 4-8-24. Saatlerinde kan FA düzeyi bakılır ve ilk BH4 uygulamasından 48 saat sonra bakılan kan FA düzeyinde başlangıca göre en az %30'luk azalma olması yanıtılık olarak kabul edilir. FA düzeyinde %20-30 arası azalma olan vakalar ise kısmi yanıtı olarak değerlendirilir. PAH veri bankasında (PAHdb) kaydedilen allellerin %32'sinin potansiyel BH4 yanıtı olduğu saptanmıştır (29, 30). Yanıtılıktaki olası nedenlerin PAH enziminin FA için artmış afinitesi, BH4 ile stabilizasyonu (moleküler şaperonlama) ve PAH enziminin inaktivasyonunun BH4 ile azalması olduğu düşünölmektedir (31).

Hiperfenilalanineminin derecesi arttıka BH4 tedavisine güçlü yanıt veren hasta sayısı azalmakta olup bu nedenle özellikle hafif derecede kan FA yüksekliği olan hastalarda (> 120 μ mol/L) BH4 eksikliği ayırıcı tanısının yapılması önemlidir (32).

GTP siklohidroliaz I (GTPCH) eksikliği, 6-piruvoil-tetrahidropterin sentaz (PTPS) eksikliği, dihidropteridin redüktaz (DHPR) eksikliği ve pterin-4a-karbinolamin dehidrataz (PCD) eksikliği dahil BH4 metabolizması bozuklukları mevcuttur (Tablo 1). Bu bozukluklara sahip olan hastalar, herhangi bir derecede HFA ile ortaya çıkabilir.

Tablo 1. BH4 metabolizması bozuklukları

Hastalık Adı	Etkilenen Enzim	Katılım
GTP siklohidrolaz 1 eksikliği	GTPCH1	OD
GTP siklohidrolaz 1 eksikliği	GTPCH1	OR
6-purivoil-tetrahidrobiopterin sentaz eksikliği	GTPCH1	OR
Sepiapterin redüktaz eksikliği	SR	OR
Q-dihidropteridin redüktaz eksikliği	DHPR	OR
Pterin-4-alfa-karbinolamin dehidataz eksikliği	PCD	OR

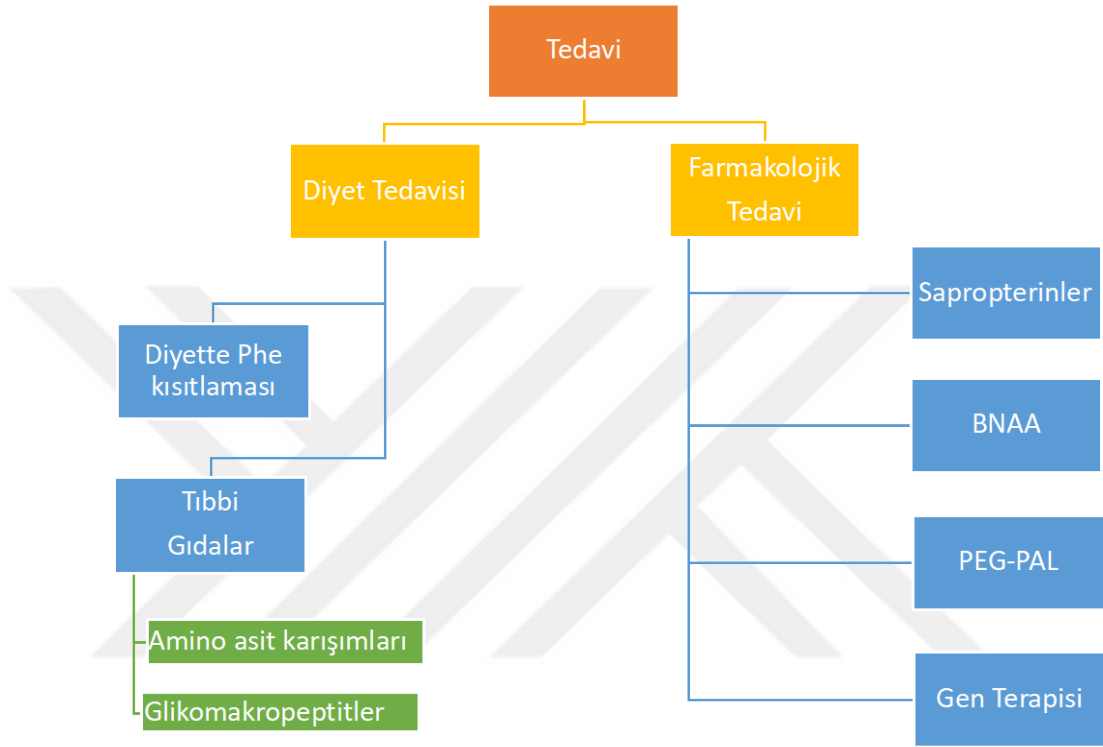
Pterin ve DHPR analiz sonuçlarının gecikebileceği durumlarda pterin ve DHPR analizine ek olarak 24 saatlik BH4 yükleme testi yapılarak BH4'e yanıt veren FKÜ hastaları ve/veya BH4 eksiklikleri hızlıca saptanmalıdır (33).

2.2.10. Tedavi

Fenilketonüri tedavi akış şeması Şekil 3'te sunulmuştur. Fenilketonüri, zihinsel engelliliğin önlenmesi amacıyla diyet tedavisinin uygulandığı ilk hastalık olup tedaviye başlamadaki her 4 haftalık gecikmenin IQ skorunda yaklaşık 4 puanlık düşüşe neden olduğu bulunmuştur (34). Bu nedenle geri dönüşümsüz komorbiditelerin önlenmesi için tanı koyulur koyulmaz tedaviye başlamak öncül hedef olmalıdır.

PAH eksikliğine bağlı fenilketonürinin tedavisi, diyet tedavisinden ve farmakolojik tedavilerden oluşmakta olup uygulamaya giren ilk ve hala da esas

tedavi olan ömür boyu uygulanması gereken fenilalanin (FA) kısıtlı diyet tedavisidir (35).



Şekil 3. Fenilketonüri tedavi akış şeması

Beslenme tedavisindeki hedefler şu şekildedir:

- 1) Kan FA düzeyini normal büyümeyi-gelişmeyi sağlayacak, beyin hasarına engel olacak veya minimuma indirecek seviyede tutmak
- 2) Normal gelişme ve büyümeyi sağlayacak miktarda enerji, protein, vitamin ve mineral desteğini sağlamak
- 3) Takip esnasında kilo kaybı ve diğer katabolik durumlardan etkilenmesini önlemek (vücut proteinlerinin katabolizması ile fenilalanin açığa çıkacağı için)

- 4) Diyetin tat-çeşitlilik açısından uygulanabilir olmasını sağlamak, listeleri ile çeşitliliği ve doyumu sağlamak
- 5) Hasta ve ailesine hastalık, diyet tedavisi ve kullanılan amino asit karışımları, düşük proteinli ürünler ve değişim listeleri hakkında eğitim vermek (33).

2.2.10.1. Diyet tedavisi

Diyet tedavisi üç yönlü olup bunlar; doğal protein alımının kısıtlanması, diyetten kısıtlanan/çıkarılan proteinin FA içermeyen aminoasit karışımları ile yerine konması, normal büyüme için gerekli olan yeterli enerjiyi sağlayacak dengeli bir beslenme modelinin oluşturulmasıdır (36).

2.2.10.1.1. Diyetle fenilalanin kısıtlanması

Kan FA seviyesi 360-600 $\mu\text{mol/L}$ olan olgularda diyet tedavisi başlanması için daha fazla kanıta dayalı çalışmaya ihtiyaç varken kan FA seviyesi $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ olan çocuklara FA kısıtlı diyet tedavisi mutlaka başlanır.

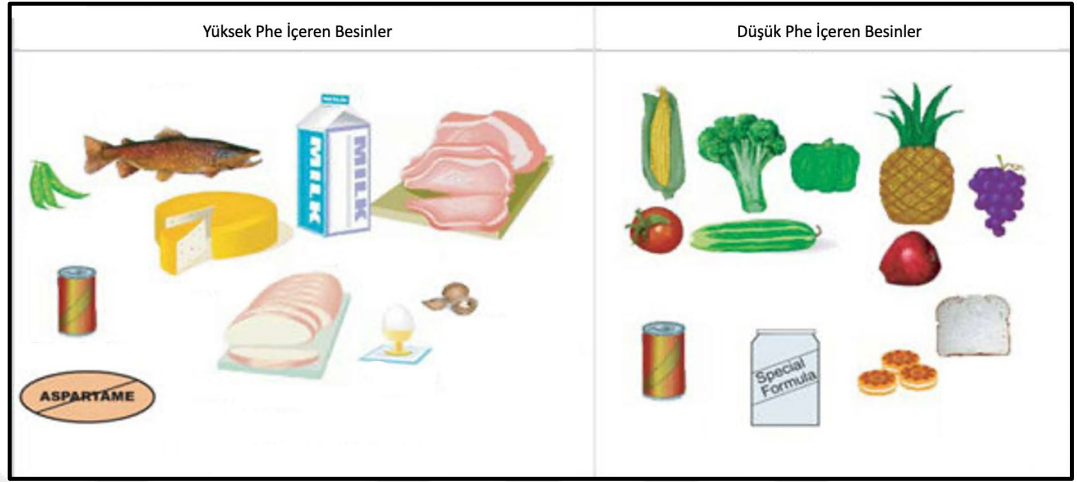
FA kısıtlı diyet ile vücut sıvılarında ve beyinde FA seviyesini azaltılarak nörolojik hasarın önlenmesi temel amaçtır. Diğer taraftan bireyin normal gelişimi ve büyümesi için gerekli proteinin tamamı diyet kısıtlamasından dolayı doğal kaynaklardan karşılanamayacak olup FA içermeyen tıbbi aminoasit karışımları (toz/jel/likit karışım/tablet/bar) ile karşılanmalıdır.

Fenilalanin esansiyel bir amino asit olması nedeniyle diyetten tamamen çıkarılması büyüme geriliği, protein malnütrisyonu, deri döküntüleri, megaloblastik anemi, osteolitik lezyonlar, nöbet, diyare, saç dökülmesi gibi semptom ve bulguların gelişmesine yol açacağı için sakıncalıdır; rezidüel enzim aktivitesinin mümkün kıldığı miktarda FA diyetle doğal proteinler aracılığıyla eklenmelidir.

Çocuklarda günlük FA ihtiyacını 3-4 öğünde eşit olacak şekilde (mümkünse doğal protein kaynaklarından) karşılanmalıdır. Diyetle protein ve fenilalanin içeriği yüksek et, tavuk, balık, süt, peynir, yoğurt, yumurta gibi gıdalar kesinlikle yer almamalıdır.

Çok düşük FA içeren (<30 mg/100 gr) doğal gıdalar (sebze, meyve, yağ, işlenmemiş tahıl gibi) sayım yapılmadan rahatça tüketilebilir. Özellikle şeker ve yağlar önemli enerji kaynakları olup gereksinime uygun miktarda bal, pekmez, şeker, nişasta, tereyağı ve bitkisel yağlar tüketilebilir.

Orta miktarda FA içeren (30-100 mg/100 gr) doğal ve işlenmiş gıdalar (patates, ıspanak, brokoli, özel ekmek/makarna/bisküvi vb) protein değişimi hesaplanarak sınırlı olarak tüketilebilir (37).



Şekil 4. Fenilalanin içeriklerine göre besinler

2.2.10.1.2. Protein ikameleri

Genellikle fenilalanin içermeyen L-amino asit içeriğine sahip protein ikamelerinin takviyesi normal büyüme-gelişmeyi sağlamak, protein malnutrisyonunu önlemek, tirozin kaynağı sunmak ve metabolik kontrolü sağlamak açısından önem teşkil etmektedir. Günlük azot gereksiniminin %75'i klasik FKÜ hastalarında bu yol ile karşılanmaktadır. L-amino asitlerin biyoyararlanımının doğal proteinler kadar yüksek olmaması sebebiyle %40'a kadar ekstra verilebileceğine yönelik çalışmalar mevcut olup katabolizmanın önlenmesi, normal büyümenin sağlanması ve metabolik kontrolü optimize etmek için kritik olup yüksek dozlarının FA toleransını iyileştirdiği gösterilmiştir. 1 yaşından büyük çocuklar için aromalı/aromasız toz, içime hazır sıvı, jel, bar, kapsül ve tablet formları mevcut olup ilave yağ, karbonhidrat, mineral ve vitaminler içerebilmektedir. Gün içi kan FA seviyesinde dalgalanmaya neden olmaması açısından uygulama sıklığının (en az 3) eşit dağılımda olması önerilmektedir (36).

Kazein glikokropeptidi (KGMP), peynir altı suyundan elde edilen ve doğal olarak fenilalanininden fakir; valin, izolösin ve treonin bakımından zengin bir proteindir ve alternatif protein ikamesi olarak kullanılmaktadır (38). Daha iyi tada sahip olduğuna, doygunluğu arttırdığına ve azot retansiyonuna katkı sağladığına dair çalışmalar mevcuttur (39).

2.2.10.2. Farmakoterapi

2.2.10.2.1. Tetrahidrobiopterin (BH4)

Fenilalanin hidroksilaz enziminin doğal kofaktörü olup aktif 6R izomerinin sentetik analogu olan sapropterin dihidroklorür formülasyonu ile 2007 yılından beri tüm yaşlarda tedavide kullanılmaktadır. Enzim aktivitesini artırarak FA'nın tirozine dönüşümünü arttırıp kan FA seviyesini düşürmektedir (40). BH4 yanıtı 20 mg/kg tek doz BH4 sonrası kan FA konsantrasyonunda $\geq$ %30 azalma ile tanımlanır. Yanıtlı hastalarda tedavi 5-20 mg/kg, tek doz şeklinde uygulanmakta ve kan FA konsantrasyonlarını azaltarak diyet FA toleransını arttırmak amaçlanmaktadır (41). BH4 yanıtı, genellikle yüksek rezidüel PAH aktivitesi olan hastalardan alınmaktadır (42).

2.2.10.2.2. Büyük nötral amino asitler (BNAA)

Fenilalanin içermeksizin triptofan, tirozin, histidin, metionin, treonin, lösin, izolösin ve valin içeren ve tedavide çeşitli fonksiyonları olan bir grup amino asittir. Kan-bağırsak bariyerinde FA ile rekabet ederek geri emilimini azalttığına dair

alışmalar devam etmekte olsa da kan-beyin bariyerinde L-tipi aminoasit transporteri (LAT-1) zerinden FA ile yarışarak beyin dokusuna geçişini azalttığı gösterilmiştir (43). Endikasyonu kesin olmamakla ve 11 yaş altında yeterli çalışması bulunmamakla beraber hasta bazlı değerlendirme önerilmektedir. Genellikle diyet yönetimine uymakta zorlanan hastalarda denenbilir ancak etkinliği sınırlı olabilmektedir(44) .

2.2.10.2.3. Polietilen glikol-fenilalanin amonyum liyaz (PEG-PAL)

Fenilalanin amonyak liyaz (PAL), kofaktör gereksinimi olmadan fenilalanini transsinamik asit ve amonyağa dönüşümünü katalize eden bir proteindir. Çeşitli bitkilerde, mayalarda ve mantarla bulunmaktadır (45). İntestinal lümende proteolitik değredasyona uğrayarak inaktif olmasını önlemek için polietilen glikol ile PEGilasyon yapılmaktadır (35). PEG-PAL 2018 yılında FDA’dan onay almış olup oral ve parenteral formu mevcuttur (45, 46). Fenilalanin konsantrasyonlarının 120 $\mu\text{mol/L}$ altına düşürülmesinde başarılı olup diyet tedavisinin büyük oranda hafifletilmesi için umut vaat edicidir. Ancak lokalden sistemiğe kadar cilt reaksiyonları, lenfadenopati, artralji ve yaklaşık %9 hastada anafilaksi yan etkileri mevcuttur. Ayrıca bazı hastalarda 6 aydan önce olmak üzere PEG ve PAL’e karşı duyarlanma hastaların %90’ında bildirilmiştir (47). Özellikle anafilaksi riski nedeniyle uygulama yapılan hastaların eğitim almış olmaları ve her zaman epinefrin otoenjektörü bulundurmaları önerilmektedir (48).

2.2.10.2.4. Gen terapisi

Gen terapisi, PAH enzimin fonksiyonunun restorasyonunu PAH vektörleri aracılığıyla iyileştirmeyi amaçlayan tedavi yöntemidir. İnsan hematopoietik kök hücrelerinden izole edilen hücrelerde viral vektörlerle rekombinasyon yoluyla gerçekleştirilmektedir (49). Kullanılan promoterin spesifik olması nedeni ile karaciğerde sınırlıdır (48). Devam etmekte olan faz 1/2 denemesinde adeno ilişkili virüsler (AAV) kullanılmakta olup yetişkinlerde devam etmektedir (50). Viral vektör vücuttaki immün yanıtta tetiklenmeye yol açabilmekte; vektöre karşı önceden var olan antikorlar tedaviyi alabilecek hasta grubunu sınırlayabilmektedir (51, 52).

AAV gen terapisinden farklı olarak lentivirüslerin kullanıldığı lentiviral gen terapisinde ise PAH geninin genomik entegrasyonuna izin verilerek stabil bir enzim kaynağı sağlamak amaçlanmaktadır. Bu şekilde düzeltilmiş PAH geninin yeni hepatositlere aktarılabilmesi ve proliferasyonda bile enzimatik aktivitenin korunabilmesi mümkün olmaktadır. Bu virüs ailesine karşı, önceden mevcut bir bağışıklık olmaması da hedef popülasyonda kısıtlama ihtiyacını kaldırabileceği öngörülmektedir (52).

2.2.10.2.5. Oluşmayan son ürünün yerine konulması (tirozin takviyesi)

Tirozin sağlıklı bireylerde esansiyel bir amino asit olmayıp nörotransmitterlerin (epinefrin, norepinefrin, dopamin), tiroksinin ve melanin biyosentezi için önemlidir. Ancak fenilalanin metabolizması bozukluklarında FA

hidroksilasyonu bozulduğu kısmen esansiyel hale gelmektedir (53). Diğer yandan, diyetle serbest olan gıdalara ek olarak L-amino asit karışımlarına da tirozin eklenmesi nedeniyle genellikle laboratuvarla tirozin eksikliği saptanmaz (54).

2.2.11. İzlem

Fenilketonüride tedaviye başlamak için kabul gören kan FA sınır değerlerinde olduğu gibi hedeflenen kan FA değerlerinde de merkezler arasında farklılıklar mevcuttur (30). Güncel kılavuzlarda, FA konsantrasyonu 360 $\mu\text{mol/l}$ 'yi aştığında tedaviye başlanması konusunda görüş birliği olup 12 yaş üstünde izlemdeki FA konsantrasyonunun 360 $\mu\text{mol/l}$ 'nin veya 600 $\mu\text{mol/l}$ 'nin altında tutulmasını öneren iki farklı görüş mevcuttur (55).

Hastanın bireysel maksimum fenilalanin toleransının belirlenmesi önemli olup kan fenilalanin düzeyleri en az 3 ay süreyle hedef kan fenilalanin düzeylerinin alt yarısında izlerse fenilalanin alımının ilave 50 mg/gün kadar arttırımının denenmesi; hedef aralığın üzerine çıkarsa da eklenen fenilalaninin diyetten çıkarılması önerilmektedir.

İzlem sıklığı için ise klinik ve metabolik kontrol durumu belirleyici olup iyi metabolik-klinik kontrol varlığında 1-18 yaş çocuklarda yılda 2 kez değerlendirme yeterli olmaktadır; tam metabolik kontrolün sağlanamadığı durumlarda kontrol sağlanana dek 1-12 yaş arasında haftalık, 12-18 yaş arasında ise aylık değerlendirme gerekmektedir (56).

2.3. İnflamasyon

İnflamasyon, vücutta bazı organ, doku ya da hücrelerin öncülüğünde; bazı patojen mikroorganizmalar, antijenler, doku hasarı, yabancı maddeler gibi nedenlerle başlatılan, canlılığın sürdürülmesini amaçlayan biyolojik bir yanıttır. Bu tepkinin amacı, konağı enfeksiyon etkenlerine karşı savunmak, doku hasarının gidermek ve stres faktörlerine uyum sağlayarak homeostatik dengeyi tekrar oluşturmaktır. Organizmada, herhangi bir uyarının neden olduğu metabolik ve fizyolojik strese karşı hümmoral ve hüccresel komponentlerin oluşturduğu koruyucu olaylar bütünü inflamatuvar yanıtı oluşturmaktadır. Bu yanıt ile patojenlerin tespit edilmesi, cevap verilmesi ve hasarlı alanın iyileştirilmesi hedeflenmektedir. (4). Bu esnada tetiklenen proinflamatuvar yolaklar zinciri, antiinflamatuvar yolaklar ile birkaç gün içerisinde düzenlenmekte, akut inflamasyon sonlandırılmakta ve homeostaz yeniden sağlanmaktadır. İnflamasyonun kaynağının bulunamaması ve sürecin yeterli düzeyde kontrol edilememesi durumunda ise uzamış (kronik) inflamasyon oluşmaktadır. Akut inflamasyon travma, enfeksiyöz etkenler veya toksik bileşiklere bağlı doku hasarı ile tetiklenebilmekte, hızla başlamakta ve kısa sürede anlamlı yanıt oluşturmaktadır. Etkenin ortaya çıkması ve tamamen yok edilmesi aşamalarından oluşup 7-10 güne kadar devam edebilmektedir. Ancak etken belirlenememişse veya yanıt yeterli değilse haftalarca veya aylarca sürebilen kronik inflamatuvar yanıt oluşmaktadır (5). Yaklaşık olarak iki ila altı hafta süren akut ve kronik inflamasyon arasındaki süreç subakut inflamasyon olarak değerlendirilir ve kronik inflamasyonun bir önceki evresidir. Kronik inflamasyon ise daha yavaş gelişmekte; birkaç ay veya daha uzun sürebilmektedir (57).

Dolaşımda ve pek çok dokuda inflamatuvar belirteçlerin artması ile seyreden metabolik süreç kronik düşük dereceli inflamasyon olarak adlandırılmaktadır. İnflamasyon ve kronik hastalık ilişkisi karmaşık olup kronik hastalıklar inflamasyona neden olabilmekteyken; inflamasyon ve kronik düşük dereceli inflamasyon da kronik hastalıklara neden olabilmektedir (58). İnflamasyon, yara iyileşmesinin, immün sistemin dengesinin ve doku rejenerasyonun merkezinde yer almaktadır. Bu kompleks mekanizmaların etkisinde savunma sisteminin olağan dengesindeki bozukluklar pek çok hastalığın temelinde yer alan patofizyolojiyi oluşturmaktadır. Bu süreçte ortaya çıkan savunma yanıtı sürecin sınırlandırılmaması sonucu patolojiyi paylaşan ve yönlendiren bir organizasyon haline gelmektedir (59). Dünya üzerinde mortalite nedenleri arasında en büyük yeri kronik inflamasyona ikincil gelişen hastalıklar kaplamakta olup uzun süreli düşük şiddetli kronik inflamasyonun obezite, diyabet, kalp-damar hastalıkları, kanser, alerji, artrit ve diğer eklem hastalıkları gibi hastalıkların etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (57, 58).

2.3.1. İnflamasyonun nedenleri

İnflamasyon enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenleri Tablo 2’de verilmiştir. Non-enfeksiyöz nedenler fiziksel, kimyasal, biyolojik ve psikolojik etmenlerden; enfeksiyöz nedenler ise bakterilerden, virüslerden ve diğer mikroorganizmalardan oluşmaktadır (60).

Non-enfeksiyöz faktörlerden olan glukoz ve yağ asitlerinin fazla miktarda alımı ile insülinin glukozu duyarlılığı azalmakta ve insülin direnci gelişmektedir. Erken müdahale edilmediğinde pankreas β adacık hücrelerinde insülin sentezi azalmakta ve tip 2 diabetes mellitus (tip 2 DM) gelişmektedir (61). Tip 2 DM hastalarında ise siyalik asit, sitokinler ve kemokinler ile CRP, fibrinojen, serum amiloid A, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) ve haptoglobin gibi akut faz proteinlerinde artış izlenmekte ve dokularda inflamasyonu tetikleyen NF- κ B, MAPK ve JAK-STAT yolları aktive olmaktadır (62-64). Diğer taraftan ise insüline duyarlı olan ve fazla miktarda besin ögesinin alımı ile hiperplaziye giden adipoz dokudan lokal sitokin ve kemokinler salınmaya devam etmekte; olay yerine mast hücreleri ile makrofajlar da çağırılarak doku inflamasyonu pekiştirilmektedir (64).

Tablo 2. İnflamasyonun etiyolojik etmenleri (60)

Enfeksiyöz Olmayan Faktörler	Enfeksiyöz Faktörler
Fiziksel: Fiziksel yaralanma, yabancı cisimler, travma, yanık, donma, radyasyon	Bakteri
Kimyasal: Glukoz, yağ asitleri, toksinler, alkol, kimyasal tahriş edici maddeler (florür, nikel ve diğer eser elementler dahil)	Virüs
Biyolojik: Hasarlı hücreler	Diğer mikroorganizmalar
Psikolojik: Heyecan	

İnflamasyonun etiyolojisi değişken olsa da inflamatuvar yanıtın etki mekanizması aynıdır. İlk basamakta hücre zarındaki reseptörler patojeni tanımakta,

sonrasında da inflamatuvar mekanizmayı aktive ederek inflamatuvar belirteçleri serbest bırakmaktadır. Son olarak ise ihtiyaç bölgesinde inflamatuvar hücreler toplanmakta ve inflamasyon yanıtı böylece başlatılmaktadır (58).

2.3.2. İnflamatuvar belirteçler

Akut faz reaktanları ve sitokinler inflamatuvar belirteçlerdir. Sitokinler, immun sistem hücrelerinin moleküler ekspresyonunu değiştirip kemoatraktanların salınımı indükleyerek, immun sistem hücrelerinin kendi arasındaki veya organları arasındaki iletişimi sağlamaktadır. Bu nedenle, immun yanıtın planlanıp yürütülmesinde ve inflamasyona karşı akut faz cevabının oluşturulmasında ve zamanı geldiğinde sonlandırılmasında anahtar rol oynamaktadırlar. Adiposit, monosit ve lenfosit gibi farklı hücrelerde üretilen sitokinler, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar fonksiyonlarına göre iki gruba ayrılmaktadırlar. Proinflamatuvar sitokinler tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin -1(IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) inflamasyonu tetiklerken; antiinflamatuvar sitokinler interlökin-4 (IL-4), interlökin (IL-10), interlökin-13 (IL-13) inflamasyonu inhibe eder (58).

TNF- α , inflamasyonda önemli rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerden olup makrofajlarda, monositlerde ve yağ dokuda sentezlenmektedir. Diğer bir proinflamatuvar sitokin olan ve TNF- α tarafından uyarılan IL-6'nın ise üçte biri makrofajlardan ve yağ dokudaki adipositlerden üretilirken; üçte ikisi iskelet kası ve karaciğerden üretilmektedir (59).

Akut faz reaktanları, inflamatuvar yanıtta etkilenen proteinlerdir ve inflamasyonda plazma düzeyleri değişmektedir. Hastalığın ciddiyetini ve yaygınlığının göstergesi kabul edilmekte olup klinik değerlendirmede kullanılmaktadır. Bir akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP), TNF- α ve IL-6'nın etkisiyle karaciğerde üretilmektedir. İnflamasyon varlığında artan sitokin düzeylerine bağlı olarak CRP düzeylerinde artış görülebilmekte; CRP travma ve akut enfeksiyon gibi süreçlerden de etkilendiği için akut inflamasyonun güvenilir bir göstergesi iken kronik sistemik inflamasyon için spesifik bir belirteç değildir (57).

2.3.3. Beslenme ve düşük dereceli kronik inflamasyon ilişkisi

Beslenme, metabolik gereksinimlerin karşılanması, vücudun çalışması, büyüme gelişmenin sağlanması için gerekli enerji ve besin öğelerinin yeterli miktarda alınmasıdır. Çocuklar, yetişkinlere kıyasla daha yüksek bazal enerji gereksinimlerine sahip olmalarının yanı sıra daha düşük kas ve yağ kütlesine sahiptirler. Bu durum, çocukların malnutrisyonunu riskini artırıp büyüme gelişme geriliği açısından da daha riskli hale gelmesine yol açmaktadır. Bu nedenle çocukların beslenme durumu; tıbbi öyküyü, beslenme öyküsünü, biyokimyasal verileri, antropometrik ölçümleri ve fizik muayeneyi içeren detaylı bir inceleme ile bütüncül olarak ele alınmalıdır.

Sağlıklı bir diyet, çocuğun büyüme-gelişme evresini ve değişen besin ihtiyacı ile içeriğini dikkate alarak oluşturulmalı ayrıca makro besinler açısından da

dengeli bir dağılıma sahip olmalıdır. Obezite gelişiminin önlenmesi için fazladan kalori alımından kaçınılmalı; alınan enerji miktarı harcanan enerji miktarını aşmamalıdır (65). Söz konusu şartları sağlamayan sağlıklı bir diyet ise visseral adipoz dokuda artışa neden olarak obezite, insülin direnci, tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere pek çok kronik hastalığın patofizyolojisinde önemli bir risk faktörü olarak rol almaktadır (66, 67).

Adipoz doku, aktif metabolik organ olarak işlev görmektedir; hormonal ve immünolojik görevler üstlenmektedir. Bu dokuda yer alan adipositler ve bağışıklık hücreleri, sitokin sentezinin uyarılmasıyla düşük düzeyde kronik sistemik inflamasyon oluşmasına neden olmaktadır (68, 69). Besin tüketim miktarında artış olması, özellikle de doymuş yağlardan, trans yağlardan ve/veya rafine şekerden zengin bir diyet yüksek proinflamatuvar sitokin sentezi ile ilişkilidir (57, 70). Artmış miktarda besin alımı immün sistem hücrelerinin bir arada bulunduğu adipoz dokuda, adipositlerin hiperplaziye ve hipertrofiye uğramasına neden olmaktadır. Hipertrofi sürecine bağlı olarak adipositlere kan akımı azalmakta ve hipoksi ortaya çıkmaktadır. Hipoksi ise proinflamatuvar sitokinler, serbest yağ asitleri (SYA), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), C-reaktif protein gibi adipositokinlerin salınımına neden olmaktadır. Bu esnada, visseral adipoz dokudan ağırlıklı olmak üzere hem visseral hem subkutan adipoz sitokinler salgılanmaktadır (71). Sentezlenen TNF- α , IL-6, CRP gibi bileşenler, bir taraftan inflamasyonu tetiklerken diğer taraftan da adiponektin gibi antiinflamatuvar bileşenlerin salınımını azaltmakta; böylelikle denge tamamen inflamatuvar süreç lehine kaymakta ve oksidatif stres oluşmaktadır (70). Bu sürecin aksine, polifenolden zengin bazı

meyve ve sebzeler, yüksek lif içeren gıdalar ve bazı mikro besinlerin oksidatif süreci yavaşlatıcı etkileri mevcuttur (57, 58).

2.3.4. İnflamasyon ve kronik hastalık ilişkisi

Hemen hemen bütün kronik hastalıkların patofizyolojisinin temelinde uzamış inflamasyon varlığı söz konusudur. Kronik hastalıkların ilerleme sürecine bakıldığında ise etiyolojileri farklı olsa da süregelen bir subklinik inflamasyon mevcuttur. Subklinik inflamasyon sürecini ise hücre-doku hasarına bağlı klinik bulguların ortaya çıktığı ve dolaşımdaki inflamatuvar mediyatörlerin ortalama 2 ila 3 kat arttığı kronik inflamasyon süreci takip etmektedir (72). Subklinik inflamasyon sürecinde, adipoz doku, karaciğer, iskelet kası gibi farklı dokulardan TNF- α , IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler salınırken; klinik olarak non-spesifik bulgulara rastlanabilmektedir (73).

Günümüzde inflamasyonun obezite, diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, malignite, kemik metabolizması bozuklukları, astım, depresyon ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi pek çok hastalığın patofizyolojisindeki rolü aydınlatılmıştır.

Söz konusu durum, bir sonuç olarak ortaya çıkan hücre nekrozu ve oksidatif stres aracılığıyla insülin direnci, dislipidemi, ateroskleroz, aterotromboz, aterosklerotik plak rüptürü gibi süreçlerin hızlanmasında rol oynayarak komorbid durumların artışına neden olmaktadır (74). Kronik inflamatuvar sürece obezitenin eklenmesiyle, TNF- α seviyeleri artmaktadır. Artan TNF- α , lipolizi ve serbest yağ asitlerinin

sekresyonunu baskılayarak hepatik glukoz sentezinde artışa ve glukoz homeostazında anahtar rol oynayan adiponektin seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır. Aynı zamanda adipoz ve muskuler dokuda insülin reseptörü ve insülin reseptör substrat-1'in tirozin fosforilasyonunu da inhibe ederek obezite ilişkili insülin direnci gelişimini arttırmaktadır (75, 76). TNF- α gibi IL-6 seviyelerinin de dolaşımdaki kronik artışı tirozin fosforilasyonunu baskılamakta ayrıca sitokin sinyal supresör proteinlerinin (SOSC) sayısını arttırarak insülin direncinin şiddetini arttırmaktadır (76).

Diğer bir proinflamatuvar sitokin olan IL-1, TNF- α ile hücre proliferasyonunu arttırarak; reaktif oksijen radikallerin oluşmasına ve aterojenik bir sitokin olan vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) üretimini artırmasına neden olmaktadır. IL-6 ise karaciğerde fibriyogen sentezini ve koagülasyon faktörlerinin sentezini arttırarak prokoagülan durum oluşturarak kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır.

2.4. Diyet İnflamatuvar İndeksi

Beslenme modellerinin inflamasyon ile ilişkisini incelemek için 1950li yıllardan günümüze dek pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda Akdeniz tipi diyetle tüketilen meyve, sebze, zeytinyağı, kuruyemiş gibi gıdaların içerdikleri biyoaktif bileşenlerin (flavonoller, polifenoller, karotenler) antiinflamatuvar etki gösterdiği; Batı tarzı beslenme kalıplarındaki doymuş yağ asitlerinin, basit karbonhidratların, yüksek glisemik indeksli besinlerin, işlenmiş gıdaların, kırmızı etin ise

proinflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır (77-79). Yarım asırdır yapılan hücre kültürü ve hayvan çalışmalarının da dahil olduğu epidemiyolojik araştırmalarda 42 besin/besin ögesinin antiinflamatuar veya proinflamatuar etkilerinin olduğu belirlenmiştir (7). Daha sonraları yapılan birçok çalışma ile de antiinflamatuar bileşenlerin kardiyovasküler hastalıklar, insülin direnci, obezite gibi komorbiditelerin seyrinde koruyucu rolü olduğu gözlenmiştir (80). Söz konusu komorbiditelerin önlenmesi amacıyla, ilk kez 2009 yılında Cavicchia ve ark. tarafından; inflamasyon üzerine olumlu veya olumsuz etkisi olduğu düşünülen 42 besin ve besin ögesinin TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 ve CRP biyobelirteçleri üzerine etkileri değerlendirilerek, literatür taraması sonucunda diyet inflamasyon indeksi (Dİİ) geliştirilmiştir (81). Shivappa ve arkadaşları ise, Cavicchia ve ark. çalışmalarına ek olarak toplam 2000'e yakın çalışmanın analizi sonucunda 2013 yılında Dİİ'yi güncellemiş olup toplam 45 besin/besin ögesinin inflamasyon biyobelirteçleri (IL1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , CRP) üzerinde etkisi olduğunu tespit etmişlerdir (7).

Diyetin inflammatuar yükünü saptamak için geliştirilen Dİİ'nin hesaplanması için ilk olarak bu 45 besin parametresinin inflamasyona olan katkısı hesaplanmıştır. Bunun için ilk olarak ele alınan besin parametresinin inflammatuar etkisinin değerlendirildiği çalışmalara puanlar verilmiştir. Bu puanlamada incelenen çalışma sonucunda; besin parametresi proinflamatuar etki gösterdiyse “+1 puan”, antiinflamatuar etki gösterdiyse “-1puan”, inflamasyon biyobelirteçleri üzerine etkisi yok ise “0 puan” olarak değerlendirilmiştir. Aynı çalışma içinde eğer bir parametre proinflamatuar /antiinflamatuar biyobelirteçlerden birini azaltırken

öbürünü arttırıyorsa o çalışmanın puanı 0 olarak kabul edilmiştir (7). Dİİ oluşturulurken incelenen 1943 araştırma, çalışma metodolojilerine göre Tablo 3’te gösterilen şekilde puanlandırılmıştır (7).

Tablo 3. Diyet inflamatuvar indeksinin geliştirilmesi için incelenen çalışmaların puanlandırılması

	Çalışma Metodolojisi	Puan
İnsan çalışmaları	Deneyssel	10
	Prospektif kohort	8
	Vaka-kontrol	7
	Kesitsel	6
Hayvan çalışmaları	Deneyssel	5
Hücre kültürü çalışmaları	Deneyssel	3

Dİİ hesaplanabilmesi için o besinin “inflamasyon etki skoru” belirlenmelidir. Bu skorun belirlenebilmesi için, yapılan çalışmalar o besinin antiinflamatuvar etkisine/proinflamatuvar etkisine/etkisiz olmasına göre sınıflandırılmıştır. Sonrasında ise çalışma metodunun türüne göre belirlenmiş olan katsayı (puan) ile çarpılmış ve “ağırlıklı çalışma puanı” elde edilmiştir. O besin için elde edilen “ağırlıklı çalışma puan”larının toplanması ile de o besin için “toplam ağırlık puanı” hesaplanmıştır. Söz konusu besinin etkisinin olmadığı veya proinflamatuvar, antiinflamatuvar etki gösterdiği toplam çalışma sayısının, besinin “toplam ağırlık puanına” oranlanması ile besinin “proinflamatuvar ya da antiinflamatuvar etki değeri” elde edilmiştir. Proinflamatuvar etki değerinden

antiinflatuar etki değerinin çıkarılması ile de besinin “ham inflamatuvar etki skoru” hesaplanmıştır.

İnflamasyona olan etkisi	çalışma metodolojisi	çalışma sayısı	Ağırlıklı alışma puanı	Etki değeri
Antiinflatuar	Klinik	0	0	$9 \div 205 = 0.044$
	Kohort	0	0	
	Vaka-kontrol	0	0	
	Kesitsel	1 x 6 =	6	
	Hayvan	0	0	
	Hücre kültürü	1 x 3 =	3	
	Toplam	2	9	
Proinflamatuvar	Klinik	3 x 10 =	30	$97 \div 205 = 0.473$
	Kohort	0	0	
	Vaka-kontrol	1 x 7 =	7	
	Kesitsel	4 x 6 =	24	
	Hayvan	3 x 5 =	15	
	Hücre kültürü	7 x 3 =	21	
	Toplam	18	97	
Etkisiz	Klinik	3 x 10 =	30	
	Kohort	0	0	
	Vaka-kontrol	0	0	
	Kesitsel	9 x 6 =	54	
	Hayvan	3 x 5 =	15	
	Hücre kültürü	0	0	
	Toplam	15	99	
Toplam Ağırlıklı alışma Puanı		35	205	
Ham İnflatuar Etki Skoru = $0.473 - 0.044 = 0.429$				

şekil 5. Doymuş yağ asidi için ‘Ham İnflatuar Etki Skoru’nun örnek hesaplanışı (7)

Tablo 4. Besin öğelerinin Diyet İnflamatuar İndeks katsayısı (7)

Gıda Parametresi	Ham İnflamatuar Etki Skoru
Alkol (g)	-0,278
B ₁₂ Vitamini (µg)	0,205
B ₆ Vitamini (mg)	-0,379
β-Karoten (µg)	-0,584
Kafein (g)	-0,124
Karbonhidrat (g)	0,109
Kolesterol (mg)	0,347
Enerji (kkal)	0,18
Öjenol (mg)	-0,868
Toplam yağ (g)	0,298
Lif (g)	-0,663
Folik asit (µg)	-0,207
Sarımsak (g)	-0,412
Zencefil (g)	-0,588
Fe (mg)	0,032
Mg (mg)	-0,484
Tekli Doymamış Yağ Asitleri (g)	-0,019
Niasin (mg)	-1,000
Omega-3 Yağ Asitleri (g)	-0,436
Omega-6 Yağ Asitleri (g)	-0,159
Soğan (g)	-0,490
Protein (g)	0,049
Çoklu Doymamış Yağ Asitleri (g)	-0,337
Riboflavin (mg)	-0,727
Safran (g)	-1,000
Doymuş Yağ (g)	0,429
Se (µg)	-0,191
Tiamin (mg)	-0,354
Trans Yağ (g)	0,432
Zerdeçal (mg)	-0,785
A Vitamini (RE)	-0,401
C Vitamini (mg)	-0,424
D Vitamini (µg)	-0,446
E Vitamini (mg)	-0,419
Zn (mg)	-0,313
Yeşil/Siyah Çay (g)	-0,536
Flavan-3-ol (mg)	-0,415
Flavonlar (mg)	-0,616
Flavonoller (mg)	-0,467
Flavononlar (mg)	-0,908
Antosiyanidinler (mg)	-0,449
İzoflavonlar (mg)	-0,593
Biber (g)	-0,397
Kekik (mg)	-1,000
Biberiye (mg)	-0,333

Shivappa ve ark. tarafından oluşturulan Dİİ skorları için herhangi bir gruplama olmamasına rağmen Dİİ skorlarının -8.87 ile 7.98 puan arasında değiştiği; Dİİ skorunun yüksek olmasının bireyin diyetinin proinflamatuvar (inflamasyonu arttırıcı), düşük olması ise antiinflamatuvar (inflamasyonu önleyici) özellikte olduğu belirtilmiştir (7).

Tablo 5. Diyetlerin İnflamatuvar Potansiyellerine Göre Sınıflandırılması (7)

Diyetlerin İnflamatuvar Potansiyellerine Göre Sınıflandırılması	Diyet İnflamatuvar İndeksi
Maksimum	7,98
90. persentil	4
75. persentil	1,90
50. persentil	0,23
25. persentil	-2,36
10. persentil	-3,37
Minimum	-8,87

Dİİ'nin geçerliliğinin doğrulanması amacıyla 2009 yılından bu yana farklı çalışmalar yürütülmüştür.

Belçika'da yürütülmüş olan Dİİ-inflamatuvar biyobelirteçleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi hedefleyen kesitsel bir çalışmada sağlıklı bireylerin (n=2524) besin tüketim sıklıklarından hesaplanan Dİİ puanlarının IL-6 (>1,6 pg/ml) düzeyleri ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan Dİİ ile CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (82). Validasyon amacıyla İran'da

yapılan, 2576 postmenapozal kadının dahil edildiği başka bir çalışmada ise Dİİ ile IL-6, TNF- α ve kombine inflamasyona biyobelirteç skoru (IL-6, TNF- α ve yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP)'den elde edilen ortalama skor) arasında pozitif korelasyon saptanırken tek başına hs-CRP ile arasında doğrudan anlamlı ilişki saptanmamıştır (83).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 641 kişinin katılımıyla gerçekleştirilen kan kolesterol seviyelerinin mevsimsel varyasyonu ile Dİİ ilişkisinin incelendiği prospektif bir çalışmada ise artmış Dİİ puanlarının hs-CRP değerlerinin 3 mg/L üzerinde olması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (84).

Belçika'da 2524 sağlıklı erişkinin dahil edildiği ve lökosit telomer uzunluğu ile Dİİ ilişkisinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada, daha kısa lökosit telomer uzunlukları daha yüksek IL-6 ve hs-CRP düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (85).

İsveç'te 2017 yılında yapılan ve Dİİ skorları ile ilk kez miyokard infarktüsü (MI) geçirme riski arasındaki ilişkiyi inceleyen 1389 doğrulanmış ilk MI vakasını içeren toplum tabanlı prospektif bir vaka kontrol çalışmasında, Dİİ ile hs-CRP ve IL-6 arasındaki ilişki incelenmiştir. Artmış Dİİ skorları ile IL-6 ve hs-CRP seviyeleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (86).

Pediyatrik yaş grubunda ise Dİİ'nin güvenilirliği ayrıca metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemiler gibi hastalıklarla ilişkisinin incelendiği bazı çalışmalar mevcuttur.

Portekiz'de 2015 yılında Dİİ'nin adölesanlardaki validasyonunun değerlendirilmesi amacıyla 12-18 yaş arası 329 bireyin dahil edildiği prospektif bir

kohort çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, Dİİ ile CRP arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Bununla birlikte, Dİİ ile genel inflamatuvar belirteç skoru arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır ve Dİİ skorlamasının adölesanlarda diyetin inflamatuvar potansiyelinin değerlendirilmesine elverişli bir ölçek olduğu belirtilmiştir (87).

Brezilya’da 2019 yılında 8 ve 9 yaş grubundaki 378 çocuk ile yapılan Dİİ ile aterosklerotik risk ilişkisini değerlendiren bir çalışmada, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi olan çocukların daha yüksek Dİİ skorlarına sahip oldukları gösterilmiştir (88).

İran’da 2016 yılında, 6-13 yaş arası, aşırı kilolu/ obez 339 çocuk ile adölesanın dahil edildiği ve Dİİ ile karotis intima media kalınlığı bağlantısının değerlendirildiği bir çalışmada, daha yüksek Dİİ skorları artmış karotis intima media kalınlığı riski ile ilişkili bulunmuştur (89).

Birleşik Krallık’ta 2020 yılında, 4722 çocuğun dahil edildiği ve 7,10,13 yaşlarındaki diyet profilleri ile kardiyometabolik risklerinin ilişkisini inceleyen bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada triaçilgliserol, HDL, LDL, ortalama arteriyel basınç (MAP), insülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi (HOMO-IR), yağ kütle indeksi parametrelerinin değerlendirildiği kardiyometabolik risk skoru (CMR skoru) ile Dİİ skoru arasında pozitif körele bir ilişki olduğu gösterilmiştir (90).

Mevcut çalışmalara rağmen diyet inflamatuvar indeksin metabolik hastalıklar ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışma henüz literatürde bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

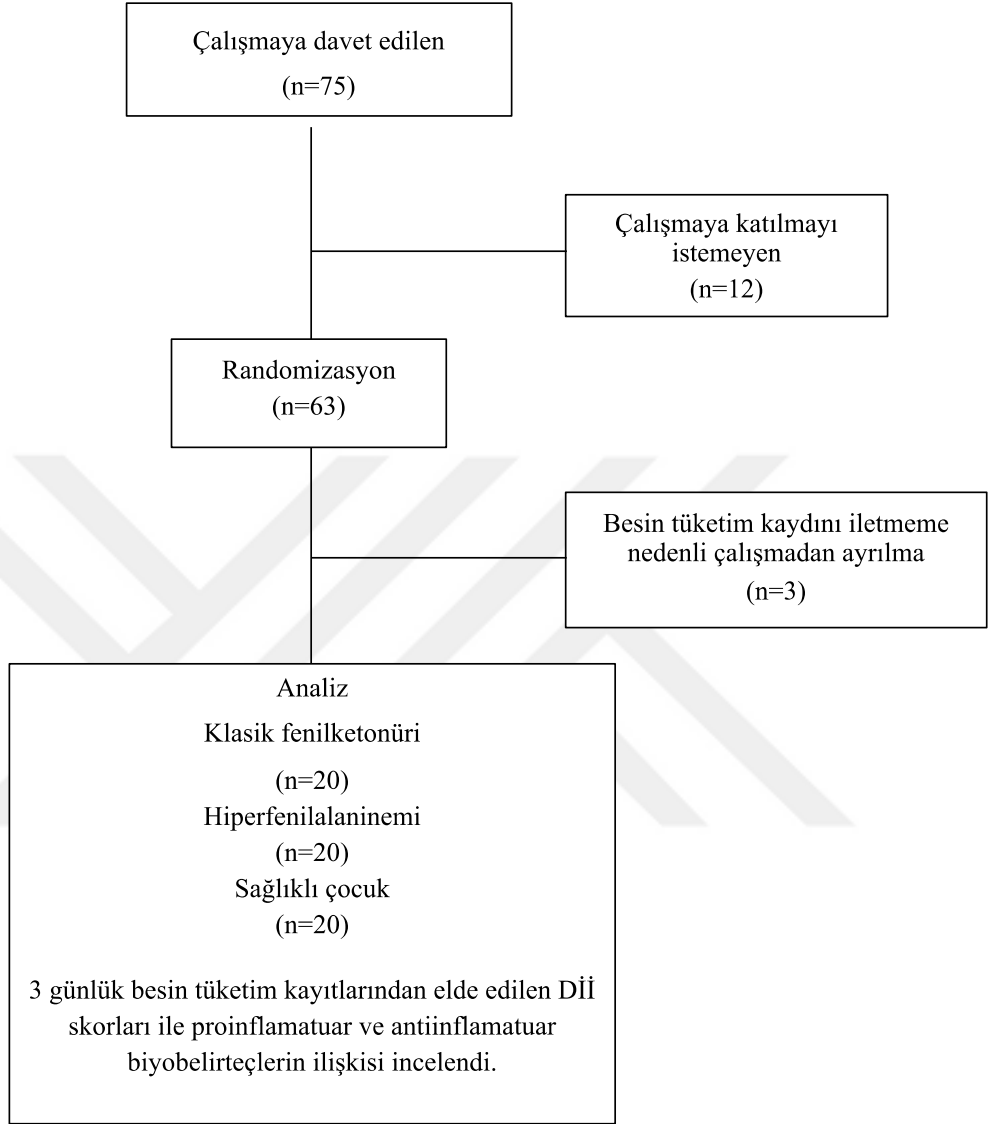
Çalışmaya Gazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda takipli 2-18 yaş arası, klasik fenilketonüri tanısı olan 20 çocuk ve hiperfenilalaninemi tanısı olan 20 çocuk ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takipli 20 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Olgular gönüllülük esasına dayanarak seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri

Çalışma Grubunun Dahil Edilme Kriterleri
• Çalışmaya katılmayı bireyin kendisinin ve ebeveyninin kabul etmesi • 2-18 yaş aralığında olması • Fenilalanin kısıtlı diyeti olanların diyetle tam uyum göstermesi • Son 6 aydaki fenilalanin düzeylerinin tedavi aralığında bulunması
Çalışma Grubunun Çalışmadan Dışlanma Kriterleri
• Çalışma sonuçlarını etkileyebilecek ikinci bir hastalık varlığı • <2 yaş veya >18 yaş olma • Enteral yol ile beslenme • Aktif enfeksiyon geçirmesi
Kontrol Grubunun Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri
• Çalışmaya katılmayı kişinin kendisi ve ebeveyninin kabul etmesi • 2-18 yaş aralığında olması
Kontrol Grubunun Çalışmadan Dışlanma Kriterleri
• Çalışma sonuçlarını etkileyebilecek ikinci bir hastalık varlığı • Aktif enfeksiyon geçirmesi • Özel diyet uygulanması

Bireylere çalışma hakkında genel bilgi verilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden çocuklara ve ebeveynlerine ‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu’ imzalatılmıştır (Ek-3). Bu çalışma için, Gazi Üniversitesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 316 sayılı ve 24.04.2023 tarihli ‘Etik Kurul Onayı’ alınmıştır (Ek-1). Araştırma bütçesi Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından karşılanmıştır (Proje Kodu: TTU-2023-8656) (Ek-2).

Çalışmaya Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı’nda klasik fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi ile takipli 50 hasta ve 25 sağlıklı çocuk olacak şekilde toplam 75 birey davet edilmiştir. Hastalardan 3 fenilketonüri ve 4 hiperfenilalaninemi hastası olacak şekilde 7 hasta ve 5 sağlıklı çocuk çalışmaya katılmayı reddetmiş ve 3 tanesi de besin tüketim kayıtlarını iletmemiştir. Çalışma grubu olarak, 2-18 yaş arası Gazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma Ana Bilim Dalı’nda fenilketonüri tanısı almış ve hastalığın tıbbi beslenme tedavisi için gerekli düşük fenilalaninli diyet ile beslenen klasik fenilketonüri tanılı 23 hasta ve hiperfenilalaninemi ile takipli 20 hasta belirlenmiştir. Kontrol grubu olarak ise Gazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda takipli tanılı hastalığı bulunmayan 2-18 yaş arası 20 birey dahil edilmiştir. 3 klasik fenilketonüri hastası, besin tüketim anketini doldurmayarak kendi istekleri ile çalışmadan ayrılmıştır. Çalışma FA kısıtlı diyet uygulayan 20 klasik fenilketonüri hastası, özel diyet uygulamayan 20 hiperfenilalaninemi tanılı birey ve 20 sağlıklı birey ile tamamlanmıştır. Şekil 6’da çalışma algoritması verilmiştir.



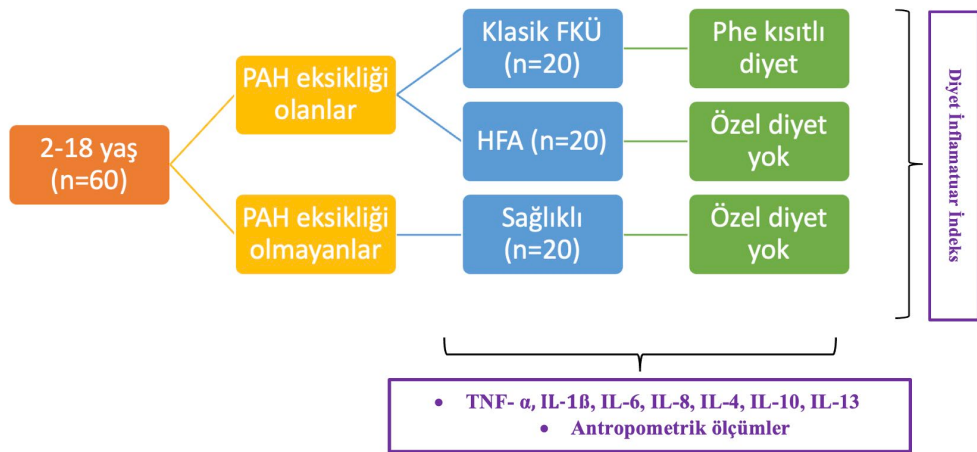
Şekil 6. Çalışma algoritması
Dİİ: Diyet İnflamatuar İndeksi

3.1. Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen toplam 60 olgu FKÜ hastaları (n=20), HFA hastaları (n=20) ve kontrol grubunun (n=20) olarak 3 gruba ayrıldı. Fizik muayeneleri yapıp antropometrik ölçümleri alındı.

Üç gruptaki her bir hastadan, üç günlük besin tüketim kaydı (içerikleri ve porsiyonları ile) istendi. Besin tüketim formları, direkt görüşmelerle (muayene randevularında) veya elektronik posta yolu ile ailelerden alındı. BeBiS (Beslenme Bilgi Sistemi) programı yardımıyla diyetteki besin öğelerinin tüketimine göre diyet inflammatuar indeks skorları hesaplandı. Eş zamanlı proinflammatuar (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) ve antiinflammatuar (IL-4, IL-10, IL-13) biyobelirteçleri için gerekli numuneler alındı. Ayrıca fizik muayene bulgusu olmaksızın müphem enfektif yakınması olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Her 3 grubun (klasik FKÜ, HFA, kontrol grubunun) inflammatuar/antiinflammatuar biyobelirteçleri ile Dİİ skorları birbiriyle karşılaştırıldı. Düşük ve yüksek FA içeren diyet alan klasik FKÜ hastalarının Dİİ skorları ve inflammatuar/antiinflammatuar biyobelirteçleri de kendi arasında ayrıca karşılaştırıldı. Çalışma protokolü Şekil 7’de verilmiştir.



Şekil 7. Çalışma grupları ve çalışma protokolü
PAH: Fenil Alanin Hidroksilaz

3.2. Çalışma Grupları

Çalışmaya dahil edilen toplam 60 olgu, klasik fenilketonüri, hiperfenilalaninemi ve sağlıklı grup olmak üzere 20'şer kişilik üç eşit gruba ayrıldı. Klasik FKÜ hastalarına FA kısıtlı diyetleri dışında ek diyet uygulanmadı. Benzer şekilde, HFA tanılı hastalara ve kontrol grubundaki bireylere de çalışma için herhangi özel bir diyet uygulanmadı.

Klasik fenilketonüri tanısı olan hastalar, yüksek ve düşük FA kısıtlı diyet alım durumlarına göre iki gruba ayrıldı. Yüksek FA kısıtlı diyet için sınır, kan FA seviyesini normal aralıkta tutmak için diyetle dahil edilebilecek FA oranı % 25 ve altında olması olarak kabul edildi (91). Ek olarak sapropterin kullanan ve kullanmayan klasik FKÜ hastaları ve hiperfenilalaninemi tanılı hastalar kendi içinde ileri analizler için gruplandırıldı.

3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.3.1. Genel özelliklerin belirlenmesi

Olguların sosyodemografik ve beslenme özelliklerini belirlemeye yönelik yaş, eğitim durumu, geçirilmiş operasyonlar, muayene sıklığı, öğün sayısı ve paketli gıda tüketim sıklığı sorgulandı. Her hastanın detaylı fizik muayenesi yapıldı, antropometrik ölçümleri alındı. Muayene esnasında bilişsel fonksiyonları ve mental durumu gözlemek açısından sorular soruldu.

3.3.2. Antropometrik ölçümler

Çalışma ve kontrol grubundaki her bir hastanın boy uzunluğu, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, üst orta kol çevresi, triceps deri kıvrım kalınlığı alındı.

Antropometrik ölçümlerden boy uzunlukları, hasta diz pozisyondayken ayaklar bitişik, dizler düz, topuklar-kalça ve kürek kemikleri dikey düzlemle temas edecek haldeyken ve baş Frankfort düzleminde iken Harpenden Satdiometre ile ölçüldü (92). Vücut ağırlığı en az giysi olacak şekilde ve ayakkabılar çıkartılarak 100 gr hassasiyetli dijital tartı ile ölçüldü. Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümleri kullanılarak vücut kitle indeksi (VKİ), “vücut ağırlığı / (boy uzunluğu)² (kg/m²)” denklemi ile hesaplandı (93). Bel çevresi hasta ayakta dik dururken, kollar iki yanda serbest ve ayaklar birleşik durumdayken değerlendirildi; zayıf çocuklarda vücudun belde en çok girinti yaptığı noktadan; şişman çocuklarda son kosta ile iliak kristanın en üst noktasının tam ortasından ekspiryum sonunda esnemeyen mezür ile ölçüldü (94). Kalça çevresi hastanın yan tarafında durarak, kalçanın en geniş çevresinden olacak şekilde kaydedildi. Bel/kalça çevresi oranı, bel çevresinin kalça çevresine bölünmesi ile hesaplandı (86). Üst orta kol çevresi, kol dirsekten 90 derece bükülerek omuzdaki akromial çıkıntı ile dirsekteki olekranon çıkıntısı arasındaki mesafenin tam orta noktasından mezür ile ölçülüp santimetre (cm) cinsinden kaydedildi (95). Triceps deri kıvrım kalınlığı ise kol dirsekten 90 derece bükülüyken, triceps bölgesinin orta hizasından, baş parmak ile 2.-3. parmaklar arasında tutulan derinin kaliper cihazı yardımı ile ölçülüp milimetre (mm) cinsinden kaydedildi (96).

3.3.3. Besin tüketim durumunun değerlendirilmesi

Hastalar için beslenme alışkanlıkları (ebeveynlere sorularak) bir günü hafta sonuna denk gelecek şekilde, üç günlük besin tüketim kayıtları ile belirlendi (Ek-4). Besin tüketim kaydı formlarında porsiyon örnekleme için görseller kullandı (97). Çalışma için ek bir diyet uygulanmadı. Ortalama besin öğeleri alımına göre her hasta için diyet inflamatuvar indeks skoru Türkiye için geliştirilen bir bilgisayar destekli online beslenme yazılımı olan Beslenme Bilgisayar Paket Programı (BEBİS) kullanılarak analiz edildi. Hastalara, besin tüketim kayıtlarının tutulması ile ilgili bilgiler verilirken yemek içerisine giren besin maddelerinin miktarlarını ifade etmek için “Standart Yemek Tarifleri” kitabından, ölçü miktarlarını ifade etmek için ise “Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu” kitabından yararlanıldı (98).

Diyet inflamasyon indeksi skorunun değerlendirilmesinde Shivappa ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmadaki değerlendirme yöntemi kullanıldı. Çocukların üç günlük besin tüketim kayıtlarına göre besin ve besin öğesi alımları belirlenip, daha sonra bu miktarlar Shivappa’nın çalışmasında belirtilen katsayılarla çarpılarak, diyet inflamatuvar indeksi skoru elde edildi. Diyet inflamasyon indeksi hesaplanırken Tablo 7’deki besin öğeleri ve katsayıları kullanıldı.

Tablo 7. Diyet inflamasyon indeksi skoru hesaplamasında kullanılan besin öğeleri ve inflamatuvar etki skorları (7)

Besin Öğesi	İnflamatuvar Etki Skoru
B ₁₂ vitamini (µg)	0,106
B ₆ vitamini (mg)	-0,365
β-karoten (µg)	-0,584
Karbonhidrat (g)	0,097
Protein (g)	0,021
Kolesterol (mg)	0,110
Enerji (kkal)	0,180
Total yağ (g)	0,298
Posa (g)	-0,663
Folik asit (µg)	-0,190
Demir (mg)	0,032
Magnezyum (mg)	-0,484
Tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) (g)	-0,009
Niasin (mg)	-0,246
ω -3 yağ asitleri (g)	-0,436
ω -6 yağ asitleri (g)	-0,159
Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) (g)	-0,337
Riboflavin (mg)	-0,068
Doymuş yağ (g)	0,373
Tiamin (mg)	-0,098
Trans yağ (g)	0,229
A vitamini (RE)	-0,401
C vitamini (mg)	-0,424
D vitamini (µg)	-0,446
E vitamini (mg)	-0,419
Çinko (mg)	-0,313

Bu tablodaki besinlerin ve besin öğelerinin inflamatuvar etki skorlarının negatif olması o besinin ya da besin öğesinin antiinflamatuvar etkiye, pozitif olması ise proinflamatuvar etkiye sahip olduğunu; benzer şekilde hesaplanan diyet

inflamasyon indeksi skorunun negatif olması diyetin ant-inflamatuar etkiye, pozitif olması ise proinflamatuar etkiye sahip olduğunu göstermektedir (7).

3.3.4. Proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinlerin ölçümleri

Çalışma grubu ve kontrol grubundaki tüm hastalardan çalışma için özel diyet uygulanmaksızın kan TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL 4, IL-10 ve IL-13 düzeyleri bakıldı. Hastalardan uygun koşullarda rutin laboratuvar testleri ve araştırmayı gerçekleştirmek amacıyla jel pıhtılaşma akvitörü ve separatör içeren biyokimya tüplerine kan örnekleri alındı. Alınan örnekler gün içerisinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'na değerlendirmeye gönderildi. Numuneler kan pıhtılaşana kadar en az yarım saat en uzun 1 saat olacak şekilde bekletildi, daha sonra 1500-2000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Biyokimyasal parametreler aynı gün çalışıldı. ELISA yöntemi ile çalışılması planlanan TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL 4, IL-10 ve IL-13 düzeyleri için ayrılan numuneler eppendorflara ayrılarak analiz gününe kadar -80 °C'lik derin dondurucuda saklandı. ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbentAssay) yöntemi ile yaptığımız çalışmada "BT" marka ELISA kitleri kullanılarak ölçüm yapıldı. BİOTEK marka yıkama cihazında (ELx50 Bioelisa Washer, Bio-Tec. Instruments, Inc) yıkama; BİOTEK marka okuyucu (ELx800 UV Universal Microplate Reader, Bio-Tec. Instruments, Inc.) ile de absorbans okuması yapıldı.

TNF- α düzeyi ölçümü için, plaka insan TNF- α antikoru ile önceden kaplandı. Numunede bulunan TNF- α eklendi ve kuyucuklarda kaplanmış

antikorlara bağlandı. Eklenen insanTNF- α antikoruna ise biyotinlenmiş TNF- α 'ya bağlandı. Daha sonra Streptavidin-HRP eklendi ve biyotinlenmiş TNF- α antikoruna bağlandı. İnkübasyondan sonra, bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama aşaması sırasında yıkandı. Daha sonra substrat solüsyonu ilave edildi ve insan TNF- α miktarı ile orantılı olarak renk gelişti. Reaksiyon, asidik stop solüsyonu ilave edilerek sonlandırıldı ve 450 nm'de absorbans ölçüldü. TNF- α düzeyi için kitin referans aralığı 3-900 ng/L idi.

IL-1 β düzeyi ölçümü, BT LAB marka Human IL-1 β ELISA Kit kullanılarak ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Standart ve numunelere ait absorbanslar 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Standartların konsantrasyonları ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak numunelerdeki konsantrasyonlar hesaplandı. Daha sonra standart eğrisinden elde edilen konsantrasyonlar sonuç olarak pg/mL cinsinden kaydedildi.

IL-6 düzeyi ölçümü ise Cobas 6000 (Roche HITACHI) marka otoanalizöründe elektro-kemilüminesans immünoanaliz (ECLIA) metoduyla ölçülmüş olup sonuçlar pg/ml cinsinden kaydedildi.

IL-8 düzeyi ölçümü, BT LAB marka Human IL-8 ELISA Kit kullanılarak ELISA yöntemiyle yapıldı. Standart ve numunelere ait absorbanslar 450nm dalga boyunda ölçüldü. Standartların konsantrasyonları ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak numunelerdeki konsantrasyonlar hesaplanıp ng/L cinsinden kaydedildi.

IL-4 düzeyi ölçümü, BT LAB marka Human IL-4 ELISA Kit kullanılarak ELISA yöntemiyle yapıldı. Standart ve numunelere ait absorbanlar 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Standartların konsantrasyonları ve absorban değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak numunelerdeki konsantrasyonlar hesaplandı ve elde edilen konsantrasyonlar ng/L cinsinden kaydedildi.

IL-13 düzeyi ölçümü, BT LAB marka Human IL-13 ELISA Kit kullanılarak ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Standart ve numunelere ait absorbanlar 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Standartların konsantrasyonları ve absorban değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak numunelerdeki konsantrasyonlar hesaplandı ve sonuçlar ng/L cinsinden kaydedildi.

IL-10 düzeyi ölçümü, BT LAB marka Human IL-10 ELISA kullanılarak ELISA yöntemiyle yapıldı. Standart ve numunelere ait absorbanlar 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Standartların konsantrasyonları ve absorban değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak numunelerdeki konsantrasyonlar hesaplandı. Daha sonra standart eğrisinden elde edilen konsantrasyon sonuçları pg/mL cinsinden kaydedildi.

3.4. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 21.0 ile yapılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks normallik testi ile test edilmiştir. Bireylere ait antropometrik ölçümlerin ve biyokimyasal parametrelerin

gruplar bazında (klasik FKÜ, HFA, kontrol ve diyet inflamatuvar indeks skoru) karşılaştırmasında normal dağılım gösterenler one way ANOVA, normal dağılım göstermeyenler ise Kruskal Wallis non parametrik test ile değerlendirilmiştir. 3 olgu grubu ile diyet inflamatuvar indeks skor grupları karşılaştırılmasında ki-kare karşılaştırma testi kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma, medyan, çeyreklikler arası genişlik, minimum ve maksimum değerler hesaplanmıştır.

Tüm analizlerde p değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi tanılı hastaların besin tüketim durumlarının saptanarak besin içerikleri ve tüketim miktarlarından hesaplanan diyetin inflammatuar indeksi ile inflamasyon biyobelirteçleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla yapılan bu çalışmanın bulguları; bireylerin genel özellikleri, besin ögesi alım durumları, biyobelirteç düzeyleri, antropometrik ölçümleri, diyetin inflammatuar indeksi ve Dİİ'nin besin ögesi alımları, biyobelirteç düzeyleri ve antropometrik ölçümler ile ilişkisi başlıkları altında ele alınmıştır.

Dİİ skorlaması Dİİ skoru >0 ise “+” yani proinflammatuar, Dİİ skoru <0 ise “-” yani antiinflammatuar, “0” ise inflamasyon belirteçlerine etkisiz şeklinde belirlenmiştir. Her bir hastanın ilgili besin ögesine ait günlük aldığı ortalama miktar, Shivappa ve arkadaşları tarafından belirlenen Dİİ katsayıları ile çarpılarak hastanın tükettiği besinden kazandığı inflammatuar yük hesaplanmış ve diyetindeki besinlerden ortalama olarak kazandığı inflammatuar yük durumu yani Dİİ skoru belirlenmiştir. Hastaların her biri için bu puanlama yapıldıktan sonra Dİİ puanına göre gruplamalar yapılmıştır. Hasta sayısının 60 olması sebebiyle çeyreklik ya da beşte birliklere ayrıldığında grupların içerdiği birey sayısı oldukça düşük bulunduğu için eşit şekilde üçte birlik gruplara yani tertillere ayrılmıştır. En düşük skorlamaya sahip grup olan 1. tertil, en yüksek skorlamaya sahip grup ise 3. tertil olarak belirlenmiş olup gruplar arası karşılaştırmada kolaylık sağlanması hedeflenmiştir.

4.1. Bireylerin Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamız prospektif kohort niteliğinde olup 2-18 yaş arası 60 birey dahil edilmiştir. Bu bireylerin %55'i (n=33), erkek %45'i (n=27) kızdır. Yaşları ise 2 yaş 0 ay ile 17 yaş 11 arasında değişmektedir ve yaş ortalamaları $111,87 \pm 61,3$ ay (9 yaş 3,8 ay $\pm$ 5 yaş 1,3 ay) olarak hesaplanmıştır.

4.2. Bireylerin Dİİ Skorlarının Cinsiyete, Hastalık Gruplarına ve Diyetin İnflamatuvar Yüküne Göre Dağılımları

4.2.1. Bireylerin cinsiyete göre ve genel Dİİ dağılımları

Çalışmaya dahil edilen 2-18 yaş arası 60 çocuğun Dİİ skoru, cinsiyetlerine ve hastalık gruplarına göre ele alınmış olup bulgular Tablo 8'de sunulmuştur. Araştırmaya dahil edilen bireylerin inflamatuvar indeks skorlarının -7,18 ile 3,15 arasında değiştiği ve ortalama $-1,21 \pm 1,81$ olduğu belirlenmiştir. Erkeklerin diyet inflamatuvar indeksinin -7,18 ile 3,15 arasında ($-1,27 \pm 1,92$), kızlarınkinin ise -6,41 ile 1,64 arasında ($-1,13 \pm 1,71$) olduğu ve aralarındaki farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p=0,738$).

Tablo 8. Cinsiyete göre ve genel Dİİ dağılımları

	Erkek		Kız		Toplam		p*
	Ort ± SS	Medyan (Min-Max)	Ort ± SS	Medyan (Min-Max)	Ort ± SS	Medyan (Min-Max)	
Dİİ	-1,27 ± 1,92	-1,02 -7,18; 3,15	-1,13 ± 1,71	-0,95 -6,41; 1,64	-1,21 ± 1,81	-0,96 -7,18; 3,15	0,738

*Mann Whitney non parametrik test kullanılmıştır

Dİİ: Diyet İnflamatuvar İndeksi

4.2.2. Bireylerin hastalık gruplarına göre Dİİ dağılımları

Çalışmaya dahil edilen olgular Dİİ skorlarına göre incelenmiş olup bulgular Tablo 9’da verilmiştir. Klasik FKÜ grubunda olan hastaların Dİİ skoru ortancası -1,39, HFA grubundakilerin -0,99, kontrol grubundaki çocuklarınsı ise -0,93 olarak hesaplanmıştır ve gruplar bazında bireylerin Dİİ skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,871).

Tablo 9. Hastalık gruplarına göre diyet inflamatuvar indeks dağılımları

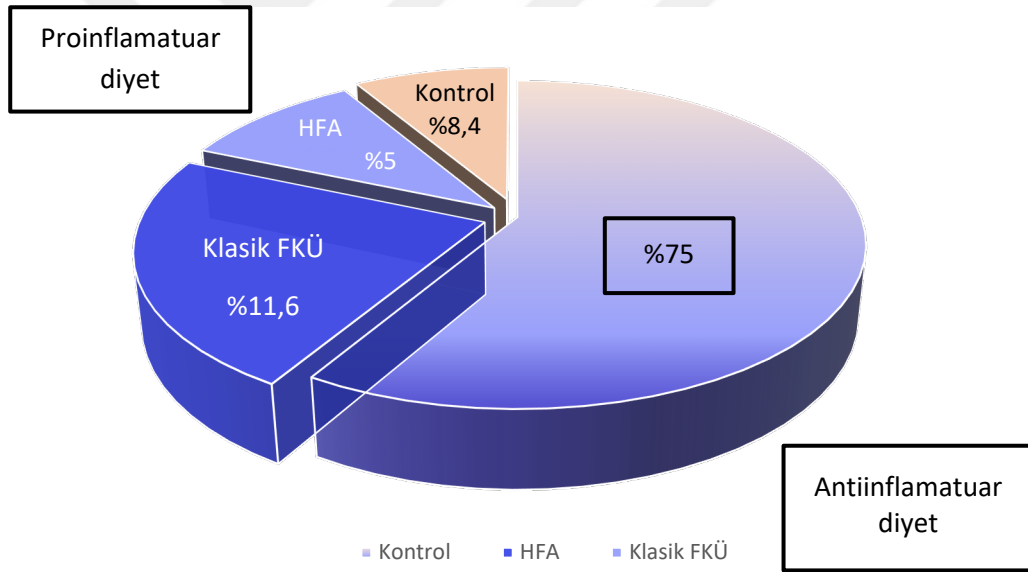
	Klasik FKÜ	HFA	Kontrol	p*
	Ortanca Min; Maks	Ortanca Min; Maks	Ortanca Min; Maks	
Dİİ Skoru	-1,39 (-7,18; 3,15)	-0,99 (-4,5; 0,29)	-0,93 (-6,41; 1,15)	0,871

*Kruskal Wallis non parametrik testi kullanılmıştır.

FKÜ: Fenolketonüri, HFA: Hiperfenilalaninemi, Dİİ: Diyet İnflamatuvar İndeksi

4.2.3. Bireylerin diyet skorlarına göre dağılımı

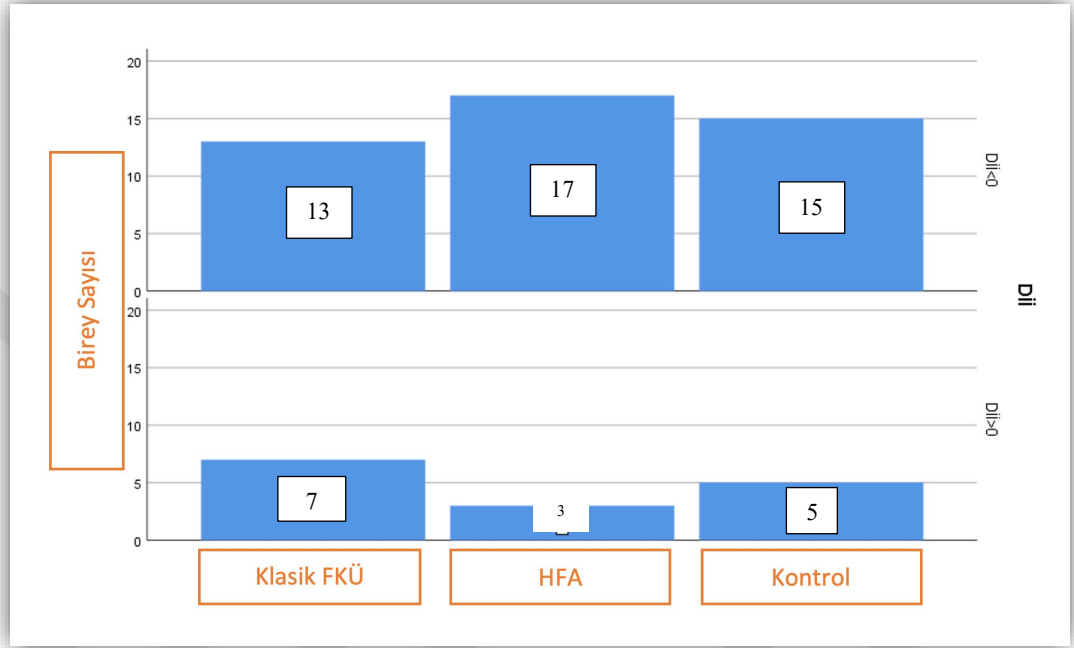
Çalışmaya dahil edilen bireylerin diyet skoru bazında tanı grupları bazında dağılımları Şekil 8’de gösterilmiştir. 60 bireyin 45’inin (%75) Dİİ skoru <0 izlenmiş olup antiinflamatuvar diyetle sahip olduğu; 15’inin (%25) ise Dİİ>0 olup proinflamatuvar diyetle sahip olduğu tespit edilmiştir. Proinflamatuvar gruptaki 15 bireyden 7 kişinin (%46,6) klasik FKÜ, 3 kişinin (%20) HFA tanılı, 5 kişinin (%33,3) ise kontrol grubundaki sağlıklı çocuklar olduğu saptanmıştır.



Şekil 8. Hasta gruplarının diyet skorlarına göre dağılımı

Katılımcıların proinflamatuvar ve antiinflamatuvar skora göre hastalık grupları bazında birey sayısı dağılımları Şekil 2’de verilmiştir. Klasik FKÜ tanılı 20 çocuğun 7’sinin (%35) proinflamatuvar; 13’ünün ise (%65) antiinflamatuvar diyetle sahip olduğu saptanmıştır. HFA hastalarının 3’ünün (%15) proinflamatuvar, %85’inin antiinflamatuvar diyeti olduğu görülürken, sağlıklı gruptaki çocuklardan

5'inin (%25) proinflamatuvar ve 15'inin (%75'inin) antiinflamatuvar diyetle sahip olduğu görülmüştür.



Şekil 9. Diyet inflamatuvar indeks skorlarının hasta gruplarına göre dağılımları

4.2.4. Bireylerin Dİİ skorlarının inflamatuvar yüke dağılımları

Olguların Dİİ skorlarının inflamatuvar yüke göre dağılımları Tablo 10'da sunulmuştur. Dİİ skorlarına göre 1.tertil < -1,64, 2.tertil -1,64 ile -0,39 ve 3.tertil > -0,39 aralıklarında bulunmaktadır. T₁ grubunda yer alan olguların Dİİ skor ortancası -2,71, T₂ grubundakilerin -0,96, T₃ grubunda olan olguların ise Dİİ skor ortancası -0,27 olarak hesaplanmıştır. Bireylerin diyet inflamatuvar indeks skorları tertiller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,001).

Tablo 10. Bireylerin diyetin inflamatuvar yüküne göre dağılımları

	T₁	T₂	T₃	
	Ortanca	Ortanca	Ortanca	p*
	(Min; Maks)	(Min; Maks)	(Min; Maks)	
Dİİ	-2,71	-0,96	-0,27	
Skoru	(-7,18; -1,65)	(-1,64; -0,41)	(-0,40; 3,15)	<0,001

*Kruskal Wallis non-parametrik test kullanılmıştır.

Dİİ: Diyet İnflamatuvar İndeksi

4.3. Bireylerin Genel, Hastalık Gruplarına, Diyet Skoruna ve Diyetin İnflamatuvar Yüküne Göre Enerji Besin Ögesi Alımlarının Dağılımı

4.3.1. Bireylerin genel enerji besin ögesi alım durumları

Çalışmada yer alan bireylerin günlük toplam enerji alımı ortalaması 1728,03 ± 614,94 kkal/gün olup makro besin alım durumları Tablo 11’de verilmiştir. Toplam protein alımı ortalaması 51,65 ± 23,28 gr/gün, doğal protein alımı ortalaması 22,41 ± 14,04 gr/gün, karbonhidrat alımı ortalaması 286,73 ± 120,11 gr/gün olarak hesaplanmıştır. Yalnızca klasik fenilketonüri hastalarının diyetinde bulunan yapay proteinin günlük alım ortalaması 29,80 ± 14,35 gr/gün bulunmuştur. Diyetteki besin ögesi dağılım ortalamaları ise %65,67 ± 6,49 karbonhidrat, %22,00 ± 5,31 yağ ve %12,40 ± 4,24 protein olarak hesaplanmıştır.

Tablo 11. Günlük enerji ve besin ögesi alım durumları

Günlük Enerji ve Besin Ögesi Alımları	Ort $\pm$ SS	Min – Maks
Toplam Enerji (kkal)	1728,03 $\pm$ 614,94	967 – 3272
Yapay Protein (gr)	29,80 $\pm$ 14,35	3,8 – 60,0
Doğal Protein (gr)	22,41 $\pm$ 14,04	6,3 – 61,0
Toplam Protein (gr)	51,65 $\pm$ 23,28	16,4 – 121,0
Protein %	12,40 $\pm$ 4,24	6,0 – 24,0
Karbonhidrat (gr)	286,73 $\pm$ 120,11	150,3 – 577
Karbonhidrat %	65,67 $\pm$ 6,49	55 – 77
Yağ (gr)	41,62 $\pm$ 12,76	22,1 – 66,5
Yağ %	22,00 $\pm$ 5,31	14 – 31

4.3.2. Bireylerin hastalık gruplarına göre enerji ve besin ögesi alım durumları

Bireylerin gruplara göre enerji ve makro besin ögesi alımları Tablo 12’de verilmiştir. Klasik FKÜ hastalarının diyet ile toplam enerji alımı ortalamaları 1855,69 $\pm$ 635,49 kkal/gün, HFA hastalarının 1523,77 $\pm$ 427,70 kkal/gün, sağlıklı çocukları ise 1836,94 $\pm$ 484,34 kkal/gündür ve gruplar arası günlük enerji alımında anlamlı fark yoktur (p=0,088).

Çalışmada yer alan çocukların günlük toplam protein (gr) alımı FKÜ hastalarında ortalama 57,24 $\pm$ 26,67 gr, HFA hastalarında 55,15 $\pm$ 18,41gr, kontrol grubunda 65,15 $\pm$ 21,20 gr olarak hesaplanmış olup toplam protein (gr) ve protein

% alımlarının gruplar bazında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,150$, $p=0,109$).

Klasik FKÜ hastalarında en az miktarda, kontrol grubunda en fazla miktarda olmak üzere gruplar arası doğal protein alımında farklılık söz konusudur; klasik FKÜ hastalarının doğal protein (gr) ortancası 24,30 (ortalaması $31,42 \pm 27,80$), HFA grubundakilerin 52,90 ($54,65 \pm 19,61$) ve kontrol grubundaki çocukların 68,85 ($65,15 \pm 21,20$) gr/gün olarak hesaplanmıştır. Doğal protein (gr) alımları arasındaki bu farklılığın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Farklılığı yaratan grupların klasik FKÜ-HFA ve klasik FKÜ-kontrol grupları olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,007$, $p<0,001$).

Karbonhidrat ve yağın zengin, fenilalanin ve doğal proteinin kısıtlı olduğu diyet uygulayan ve protein ikamesi kullanan klasik FKÜ hastalarının günlük doğal protein (gr) ortalamasının $31,42 \pm 27,80$; yapay protein ortalamasının ise $30,96 \pm 13,89$ gr olduğu saptanmıştır.

Olguların günlük karbonhidrat alımları en fazla klasik FKÜ en az kontrol grubunda olacak şekilde dağılım göstermektedir; ortancaları klasik FKÜ hastalarında 296,85 gr, HFA hastalarında 178,45, sağlıklı çocuklarda 219,55 gr olarak hesaplanmıştır ve anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,008$). Yüzde alım olarak ise klasik FKÜ hastalarının diyetteki karbonhidrat ortalaması $\% 64,65 \pm 6,70$, HFA hastalarının $\% 52,70 \pm 11,40$ ve kontrol grubu çocukları $\% 50,55 \pm 10,45$ olarak saptanmış olup gruplar bazında anlamlı farklılık gösterdiği tespit

edilmiştir ($p<0,001$). Farklılığı yaratan grupların klasik FKÜ-HFA grupları ile klasik FKÜ-kontrol grupları olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$).

Çalışmada yer alan çocukların günlük yağ tüketimlerinin (gr) en çok kontrol grubunda en az klasik FKÜ hastalarında olduğu görülmüş olup klasik FKÜ hastalarında günlük $46,88 \pm 18,16$ gr, HFA hastalarında $54,31 \pm 16,40$ gr ve kontrol grubundaki çocuklarda $75,24 \pm 39,35$ gr olarak hesaplanmıştır ve farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,004$). Farklılığı yaratan grupların klasik FKÜ-kontrol ve HFA -kontrol grupları olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,049$). Yağ (%) ortalamaları ise klasik FKÜ grubunda $22,70 \pm 5,95$, HFA grubunda $31,40 \pm 11,92$ ve kontrol grubunda $34,30 \pm 10,03$ olarak saptanmıştır ve anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p=0,001$). Farklılığı yaratan grupların klasik FKÜ-HFA ve klasik FKÜ-kontrol grupları olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,018$, $p=0,001$).

Tablo 12. Gruplara göre enerji ve besin ögesi alım durumları

Günlük Enerji Ve Besin Ögesi Alımı	Klasik FKÜ	HFA	Kontrol	χ^2	p
	Ort $\pm$ SS Ortanca, Min; maks	Ort $\pm$ SS Ortanca, Min; maks	Ort $\pm$ SS Ortanca, Min; maks		
Toplam enerji (kkal)	1855.69 $\pm$ 635.49	1523.77 $\pm$ 427.70	1836.94 $\pm$ 484.34	2.54	0,088
Yapay protein (gr)	30.96 $\pm$ 13.89	-	-	2.15	0,162
Doğal Protein (gr)	31.42 $\pm$ 27.80 24.30, 6.30; 130.0	54.65 $\pm$ 19.61 52.90, 6.4; 93.0	65.15 $\pm$ 21.20 68.85, 244; 112.0	21.39	<0,001
Toplam protein (gr)	57.24 $\pm$ 26.67 52.95, 23.1; 130.0	55.15 $\pm$ 18.41 52.90, 16.4; 93.0	65.15 $\pm$ 21.20 68.85, 24.4; 112.0	3.78	0,150
Protein %	12.76 $\pm$ 3.94 11.50, 9.0; 24.0	14.80 $\pm$ 3.31 15.00, 6.0; 21.0	14.70 $\pm$ 4.76 14.00, 7.0; 21.0	4.42	0,109
Karbonhidrat (gr)	300.62 $\pm$ 115.41 296.85, 150.3; 577.0	199.70 $\pm$ 80.23 78.45, 61.8; 409.0	230.06 $\pm$ 96.32 219.55, 5.0; 439.1	9.53	0,008
Karbonhidrat %	64.65 $\pm$ 6.70	52.70 $\pm$ 11.40	50.55 $\pm$ 10.45	12.17	<0,001
Yağ (gr)	46.88 $\pm$ 18.16	54.31 $\pm$ 16.40	75.24 $\pm$ 39.35	6.04	0,004
Yağ %	22.70 $\pm$ 5.95	31.40 $\pm$ 11.92	34.30 $\pm$ 10.03	7.85	0,001

One way ANOVA, Kruskal Wallis non-parametrik test

4.3.3. Bireylerin proinflatuar ve antiinflatuar diyet skorlarına göre enerji ve besin ögesi alım durumlarının değerlendirilmesi

Dİİ skorlaması Dİİ skoru>0 ise “+” yani proinflatuar, Dİİ skoru<0 ise “-” yani antiinflatuar, “0” ise inflamasyon belirteçlerine etkisiz şeklinde belirlenmiş olup proinflatuar ve antiinflatuar diyetlerin besin öğeleri içerikleri Tablo 13’te gösterilmiştir.

Çalışmada yer alan çocuklardan antiinflatuar diyeti olanların günlük alınan toplam enerji (kkal) ortalaması 1621,25 $\pm$ 453,51, proinflatuar olanların ortalaması ise 2101,77 $\pm$ 1006,06 olarak hesaplanmıştır. Proinflatuar diyet

grubunun total enerji alım ortalaması, antiinflamatuvar grubunkinden fazla olup istatistiksel olarak da anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,020$).

Antiinflamatuvar diyeti olan çocukların karbonhidrat (gr) ortancası 199,30 iken ortalaması (%) $53,73 \pm 11,55$; proinflamatuvar diyeti olanların ortancası 256,30 iken ortalaması (%) $62,67 \pm 8,81$ olarak hesaplanmıştır. Dİİ gruplarına göre karbonhidrat (gr) alımları ve yüzde (%) değerleri proinflamatuvar grupta daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla $p=0,007$, $p=0,008$).

Çalışmada yer alan çocuklardan antiinflamatuvar diyeti olanların yağ (%) ortalaması $31,07 \pm 11,38$, proinflamatuvar diyeti olanların ortalaması $24,67 \pm 6,45$ olarak hesaplanmıştır ve Dİİ gruplarına göre yağ (%) değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,044$).

Antiinflamatuvar ve proinflamatuvar diyet alan gruplar arasında doğal protein alımı, toplam protein alımı ve protein %'si olarak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,544$, $p=0,772$, $p=0,097$).

Proinflamatuvar diyeti olan klasik FKÜ hastaları ile antiinflamatuvar diyeti olan klasik FKÜ hastalarının yapay protein alımları (gr) arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,580$).

Tablo 13. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar diyet skorlarına göre günlük enerji ve besin ögesi alım durumları

Günlük Enerji ve Besin Ögesi Alımı	Proinflamatuvar Diyet	Antiinflamatuvar Diyet	t; Z*	p
	Ort ± SS Ortanca Min; Maks	Ort ± SS Ortanca Min; Maks		
Toplam Enerji (kkal)	1621.25 ± 453.51	2101.77 ± 1006.06	2.390	0,020
Yapay protein (gr)	28.75 ± 11.75	33.45 ± 23.37	0.565	0,580
Doğal protein (gr)	47.70 6.4; 112.0	52.70 6.3; 130.0	302.00	0,544
Total protein (gr)	53.30 16.4; 112.0	54.70 30.8; 130.0	320.50	0,772
Protein %	14.00 6.0; 24.0	11.00 9.0; 21.0	240.50	0,097
Karbonhidrat (gr)	199.30 5.0; 426.1	256.30 166.0; 577.0	178.50	0,007
Karbonhidrat %	53.73 ± 11.55	62.67 ± 8.81	2.765	0,008
Yağ (gr)	60.10 ± 31.33	54.95 ± 20.64	0.593	0,556
Yağ %	31.07 ± 11.38	24.67 ± 6.45	2.062	0,044

*Independent sample t test, Mann Whitney U non-parametrik test

4.3.4. Bireylerin diyetin inflamatuvar yüküne göre enerji ve besin ögesi alım durumlarının değerlendirilmesi

Dİİ gruplarına göre bireylerin enerji ve makro besin alım ortalamaları Tablo 14'te verilmiştir. Diyet inflamatuvar indeksi en düşük olan 1. tertildeki bireylerin günlük ortalama enerji alımları $1693,95 \pm 482,15$ kkal, 2. tertildekilerin $1418,05 \pm 345,13$ kkal, 3. tertildekilerin $1888,18 \pm 878,58$ kkal olarak hesaplanmıştır ve 1. tertilden 3. tertile doğru Dİİ puan artışı ile paralel olarak enerji alımında artış olmasına rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p=0,172$).

Bireylerin günlük toplam protein (gr) alımları incelendiğinde Dİİ skoru en yüksek olan 3.tertilde en düşük 44,20 (16,4 ; 121) gr, Dİİ skoru en düşük olan 1.tertilde ise en yüksek 52,95 (23,1 ; 72,3) gr olduğu görülmüştür ancak bu fark gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,778$). Doğal protein alımına bakıldığında ise 1.tertilin 17,35 (9,4 ; 32,3) gr/gün, 2.tertilin 16,90 (12,6 ; 21,2) gr/gün, Dİİ skoru en yüksek olan 3.tertilin 24,25 (6,3 ; 61) gr/gün ile 1. Ve 2. Tertilden daha fazla doğal protein tükettiği ancak bu durumun gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturmadığı gösterilmiştir ($p=0,510$). Gruplara göre diyetteki protein dağılımı 1.tertilde % 11,10 (9 ; 24), 2.tertilde %14,00 (10 ; 18), 3.tertilde % 11,00 (6 ; 14) görülmüş ve anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,148$).

Bireylerin yağ alımları değerlendirildiğinde 3.tertildeki bireylerin günlük $40,48 \pm 13,98$ gr, 2.tertildekilerin $28,90 \pm 0,28$ gr ve 3.tertildeki bireylerin ortalama $40,48 \pm 13,98$ gr yağ tüketimi olduğu görülmüş ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diyetteki yağ alım dağılımları ise 1.tertilde $\% 23,80 \pm 4,61$, 2.tertilde $\% 17,00 \pm 1,4$, 3.tertilde $\% 20,67 \pm 6,21$ olarak hesaplanmış ve benzer şekilde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Bireylerin diyetteki karbonhidrat alım yüzdelere bakıldığında 2.tertildeki bireylerin ortalama $\% 69,50 \pm 6,36$ ve 3.tertildeki bireylerin $\% 68,83 \pm 6,42$ karbonhidrat alımı ile Dİİ skoru en düşük olan 1.tertildeki bireylerden ($\% 63,00 \pm 5,96$) daha fazla miktarda karbonhidrat tükettiği görülmüş ve fark anlamlı saptanmıştır ($p=<0,001$). Bireylerin miktar olarak karbonhidrat alımlarına bakıldığında tertiller arasında anlamlı farklılık olduğu; Dİİ skoru en yüksek olan

3.tertildeki bireylerin karbonhidrat alımlarının (273,20 gr (166; 577)), 2. tertildeki bireylerden (263,10 gr (224; 302,2)) ve 1.tertildeki bireylerden (244,15 gr (150,3 ;42,1)) daha yüksek olduğu bulunmuştur (p=0,02).

Tablo 14. Bireylerin diyetin inflamatuvar yüküne göre genel enerji ve besin ögesi alım durumları

	T ₁	T ₂	T ₃	p
	Ort ± SS Ortanca Min; Maks	Ort ± SS Ortanca Min; Maks	Ort ± SS Ortanca Min; Maks	
Toplam enerji (kkal)	1693,95 ± 482,15	1418,05 ± 345,13	1888,18 ± 878,58	0,172
Yapay protein (gr)	31,25±10,03	35,00 ± 7,07	25,65 ± 21,76	0,676
Doğal protein (gr)	17,35 (9,4; 32,3)	16,90 (12,6; 21,2)	24,25 (6,3; 61)	0,510
Toplam protein (gr)	52,95 (23,1; 72,3)	51,90 (42,6; 61,2)	44,20 (16,4; 121)	0,778
Protein %	11,10 (9; 24)	14,00 (10; 18)	11,00 (6; 14)	0,148
Yağ (gr)	44,86 ± 12,27	28,90 ± 0,28	40,48 ± 13,98	0,041
Yağ %	23,80 ± 4,61	17,00 ± 1,41	20,67 ± 6,21	<0,001
Karbonhidrat (gr)	244,15 (150,3 ;42,1)	263,10 (224; 302,2)	273,20 (166; 577)	0,02
Karbonhidrat %	63,00 ± 5,96	69,50 ± 6,36	68,83 ± 6,42	<0,001

One way ANOVA, Kruskal Wallis non parametrik test

4.3.5. Bireylerin hastalık grupları ve diyet inflamatuvar yükleri bazında besin ögesi alım durumlarının karşılaştırılması

Bireylerin diyetin inflamatuvar yüküne göre hastalık grupları bazında enerji ve besin ögesi alım durumları Tablo 15’te gösterilmiştir. En düşük inflamatuvar yüke sahip olan 1. tertildeki bireylerden HFA grubundaki çocukların klasik FKÜ ve

kontrol grubundaki çocuklara göre protein (gr) alım miktarı daha fazla görülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ancak diyetteki protein (%) dağılımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,028$, $p=0,206$). 1.tertildeki hastaların toplam protein (gr) alımları arasındaki farka rağmen 2. ve 3. tertildeki hastaların gruplar arasında protein alımlarında fark izlenmemiştir ($p=0,333$, $p=0,146$)

Protein ikamesi kullanan klasik FKÜ hastalarından 1. tertildekilerin ortalama yapay protein alımı $31,25\pm10,03$ gr, 2.tertildekilerin $35,00\pm7,07$ ve 3.tertildeki çocukları ise $28,78\pm22,77$ gr olarak hesaplanmış olup tertiller bazında klasik FKÜ hastalarının aldığı yapay protein miktarları arasında fark görülmemiştir ($p=0,494$).

Her bir kendi içinde olacak şekilde her üç tertilde, en az yağ (gr) alımı klasik FKÜ hastalarında en çok yağ (gr) alımı ise kontrol grubu çocuklarda saptanmış olup istatistiksel fark yalnızca 2. tertildeki bireylerde anlamlı seviyede bulunmuştur ($p=0,034$). Benzer şekilde 2. tertildeki bireyler arasındaki yağ alım yüzdeleri de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,014$)

Katılımcılar karbonhidrat (%) alım dağılımları açısından değerlendirildiğinde her bir tertildeki bireylerden en yüksek karbonhidrat alımının klasik FKÜ hastalarında, en düşük alımın ise kontrol grubu çocuklarda olduğu saptanmış olup 2. tertildeki bireyler arasında istatistiksel olarak da anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,005$).

Tablo 15. Bireylerin diyetin inflamatuvar yüküne göre hastalık grupları bazında enerji ve besin ögesi alım durumları

	T ₁				T ₂				T ₃			
	Klasik FKÜ	HFA	Kontrol	p	Klasik FKÜ	HFA	Kontrol	p	Klasik FKÜ	HFA	Kontrol	p
	Ort ± SS Ortanca Min; Maks	Ort ± SS Ortanca Min; Maks	Ort ± SS Ortanca Min; Maks		Ort ± SS Ortanca Min; Maks	Ort ± SS Ortanca Min; Maks	Ort ± SS Ortanca Min; Maks		Ort ± SS Ortanca Min; Maks	Ort ± SS Ortanca Min; Maks	Ort ± SS Ortanca Min; Maks	
Toplam enerji (kkal)	1666,25 967; 2430	1936,70 1106,8; 2605	2077,10 1227; 2217,8	0,663	1418,05 1174; 1662	1389,50 995; 1694,6	1650,20 945; 2607,7	0,194	2018,95 1159,6; 3272	1522,6 1089,8; 1734,2	1714,00 1426,2; 2914,6	0,107
Yapay protein (gr)	31,25±10,03			-	35,00±7,07	-	-	-	28,78±22,77	-	-	0,494
Doğal Protein (gr)	20,53±9,46	74,45±14,61	59,77±11,21	<0,001	16,90±6,08	50,94±10,39	67,43±27,43	0,015	48,67±37,51	37,56±19,00	65,30±18,17	0,248
Toplam protein (gr)	52,95 23,1; 72,3	72,75 56,3; 93	58,15 49,6; 73,2	0,028	51,90 42,6; 61,2	47,70 38,2; 70,8	75,60 24,4; 112	0,333	53,40 30,8; 130	45,10 16,4; 52,7	72,90 39,8; 87	0,146
Protein %	13,12±4,83	16,83±2,63	13,25±3,30	0,206	14,00±5,65	15,333±1,80	15,11±5,41	0,919	12,00±2,50	11,40±3,97	15,00±5,06	0,234
Yağ (gr)	47,90 22,1; 58,2	54,85 31,4; 77,3	71,35 47,6; 91,8	0,063	28,90 28,7 ;29,1	62,50 39; 87,5	80,20 39; 211,7	0,034	42,65 26; 88,6	43,40 30,2; 54,8	54,70 31,4; 92,4	0,386
Yağ %	23,80±4,61	22,83±11,30	31,00±3,36	0,190	17±1,41	40,11±9,8	41,33±9,97	0,014	22,75±7,59	26,00±2,44	27,14±6,28	0,392
Karbonhidrat (gr)	244,15 150,3; 426,1	278,15 144,2; 409	262,05 145,1; 346,9	0,956	263,10 224 ;302,2	149,40 61,8; 219,4	168,00 5; 317,2	0,073	307,45 166; 577	210,30 172,5; 256,3	222,00 158,9; 439,1	0,113
Karbonhidrat %	63±5,96	57,17±6,85	53,5±7,32	0,052	69,50±6,36	44,22±10,53	43,44±7,41	0,005	65,50±7,69	62,60±4,82	58,00±9,69	0,225

Bireylerin tertillere göre hastalık grupları bazında enerji ve besin ögesi alım durumları Tablo 9’da gösterilmiştir. HFA grubunun 1.tertilindeki bireylerin, 2. ve 3. tertildeki hiperfenilalaninemili bireylere göre doğal protein (gr), total protein (gr) alım miktarı ve diyetteki total protein dağılımı (%) daha fazla görülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla sırasıyla $p=0,001$, $p=0,028$, $p=0,206$). HFA grubundaki tertiller bazındaki bu farklılıklara rağmen, klasik FKÜ ve kontrol grubuna ait olan bireylerde tertiller arasında doğal protein, toplam protein ve protein alım yüzdeleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

Hasta grupları (FKÜ-HFA-kontrol) diyetin inflamatuvar yükü bazında sınıflandığında herhangi bir grupta tertiller arasında yağ (gr) alımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,196$, $p=0,098$, $p=0,159$).

Hasta gruplarına bakıldığında HFA ve kontrol grubunun 3. tertillerindeki bireylerin yağ (gr) alımları ve diyetteki (%) yağ oranlarının 1. ve 2. Tertildeki bireylerden fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu gözlenmiştir. Farkı yaratan grupların HFA grubunda T_1 - T_2 ve T_2 - T_3 gruplardaki bireyler olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,007$, $p=0,04$). Kontrol grubunda ise T_2 - T_3 arasındaki fark anlamlı saptanmıştır ($p=0,007$).

Tablo 16. Bireylerin hastalık gruplarına göre diyetin inflamatuvar yükü bazında enerji ve besin ögesi alım durumları

	Klasik FKÜ					HFA					Kontrol				
	T ₁ Ort ± SS Ort; Min; Maks	T ₂ Ort ± SS Ort; Min; Maks	T ₃ Ort ± SS Ort; Min; Maks	P		T ₁ Ort ± SS Ort; Min; Maks	T ₂ Ort ± SS Ort; Min; Maks	T ₃ Ort ± SS Ort; Min; Maks	P		T ₁ Ort ± SS Ort; Min; Maks	T ₂ Ort ± SS Ort; Min; Maks	T ₃ Ort ± SS Ort; Min; Maks	P	
Toplam enerji (kkal)	1666,25 967; 2430	1418,05 1174; 1662,1	2018,95 1159,6; 3272	0,255		1936,70 1106; 2605	1389,5 995; 1694,6	1522,6 1089,8; 1734,2	0,109		2077,10 1227; 2217,8	1650,20 945; 2607,7	1714 1426,2; 2914,6	0,849	
Yapay protein (gr)	31,25±10,03	35,0±7,07	28,78±22,77	0,877		-	-	-	-		-	-	-	-	
Doğal Protein (gr)	20,53±9,46	16,90±6,08	48,67±37,51	0,068		74,45±14,61	50,94±10,39	37,56±19,00	0,001		59,77±11,21	67,43±27,43	65,30 ±18,17	0,849	
Toplam protein (gr)	52,95 23,1; 72,3	51,90 42,6; 61,2	53,40 30,8; 130	0,891		72,75 56,3; 93	47,70 38,2; 70,8	45,10 16,4; 52,7	0,005		58,15 49,6; 73,2	75,60 24,4; 112	65,30 39,8; 87	0,682	
Protein %	13,12±4,83	14,00±5,65	12,00±2,50	0,769		16,83±2,63	15,33±1,80	11,40±3,97	0,012		13,25±3,30	15,11±5,41	15,00±5,06	0,810	
Yağ (gr)	47,90 22,1; 58,2	28,90 28,7; 29,1	42,65 26; 88,6	0,196		54,85 31,4; 77,3	62,50 39; 87,5	43,40 30,2; 54,8	0,098		71,35 47,6; 91,8	80,20 39; 211,7	54,70 31,4; 92,4	0,159	
Yağ %	23,89±4,62	17,00±1,41	22,75±7,59	0,356		22,83±11,3	40,11±9,80	26,00±2,44	0,005		31,00±3,36	41,33±9,97	27,14±6,28	0,007	
Karbonhidrat (gr)	244,15 150,3; 426,1	263,1 224; 302,2	307,45 166; 577	0,381		278,15 144,2; 409	149,40 61,8; 216,4	210,3 172,5; 256,3	0,159		262,05 145,1; 346,9	168,00 5; 317,2	222,00 158,9; 439,1	0,362	
Karbonhidrat %	63±5,96	69,50±6,36	67,50±7,69	0,433		57,17±6,85	44,22±10,53	62,60±4,82	0,002		53,50±7,32	43,44±7,41	58,00±9,96	0,009	

4.4. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

4.4.1. Bireylerin cinsiyetlerine antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi

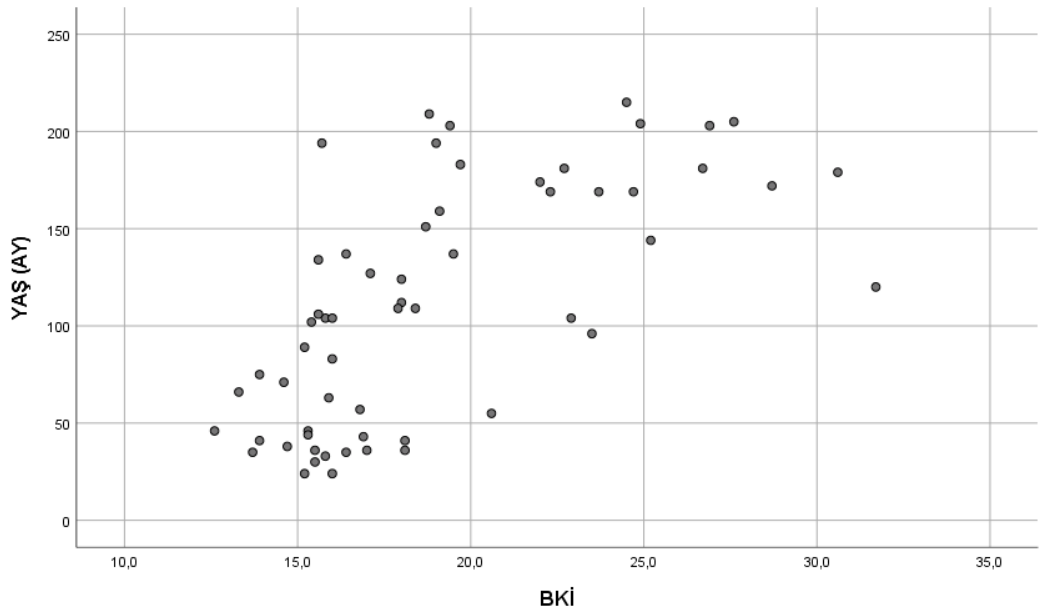
Bireylerin cinsiyetlerine ait antropometrik ölçüm bulguları Tablo 17’de gösterilmiştir. Verilere göre erkek çocuklarının vücut ağırlığı ortancası 33 kg, boy uzunluğu ortancası 134 cm; kız çocuklarının vücut ağırlığı ortancası 34 kg, boy uzunluğu ortancası 136 cm olarak hesaplanmıştır. Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu Z skorları arasında cinsiyetler arası anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,259$, $p=0,508$). Beden kitle indeksi ortalaması ise erkeklerde %17,95, kızlarda %17,10 hesaplanmış olup Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,397$). Cinsiyet bazında hastaların bel/kalça oranı ve triceps deri kıvrım kalınlıkları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla; $p=0,957$, $p=0,091$).

Tablo 17. Antropometrik ölçümlerin cinsiyete göre dağılımları

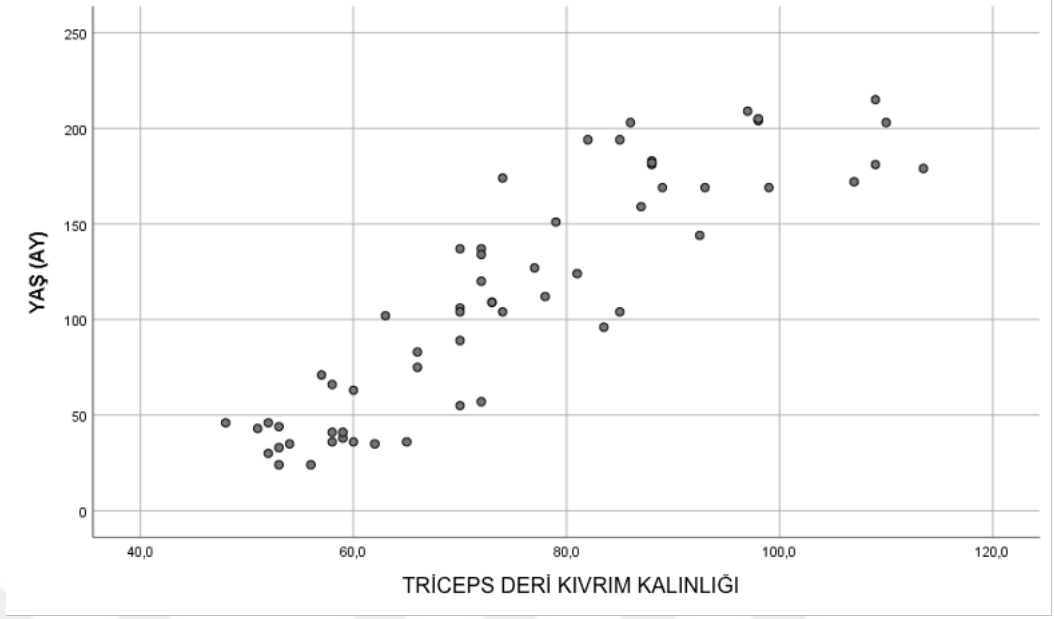
Antropometrik ölçümler	Erkek	Kız	Z	p
	Ortanca Min; Maks	Ortanca Min; Maks		
Vücut Ağırlığı Z skoru	0,51 -0.75; 2.51	0,31 -2.54; 1.96	1,129	0,259
Boy Uzunluğu Z skoru	0,42 -1.87; 2.39	0,31 -2.09; 1.81	0,661	0,508
BKİ Z skoru	0,74 -3.68; 2.94	-0,04 -2.39; 1.91	0,847	0,397
Bel/Kalça Oranı (%)	0,89 0.56; 1.08	0,84 0.70; 0.96	0,054	0,957
Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	11,00 5.0; 26.0	14,30 6.6; 27.0	1,692	0,091

Mann Whitney U non parametrik test

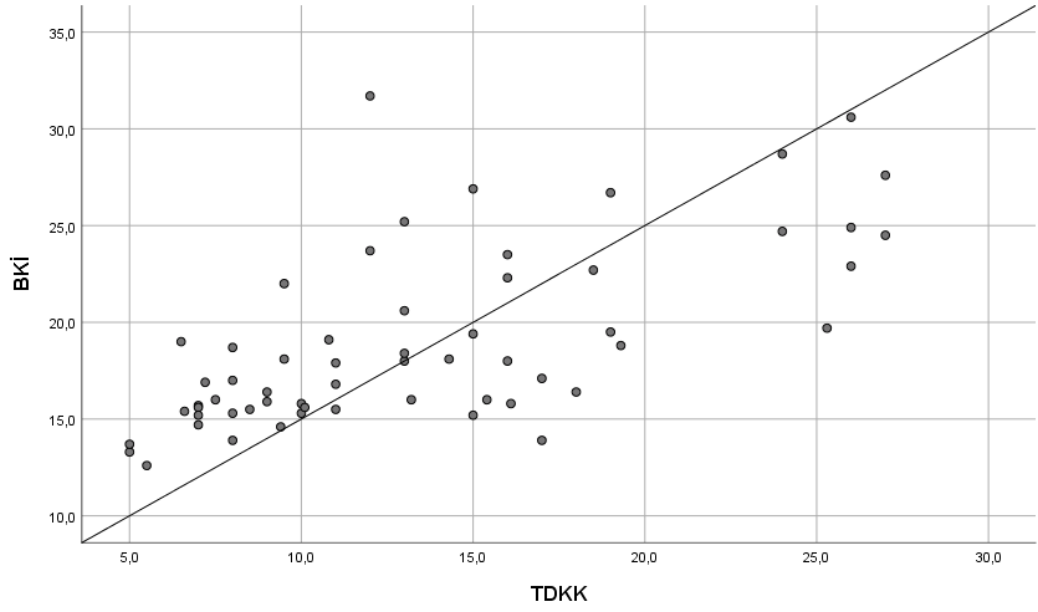
Olguların yaşları ile BKİ ve triceps deri kıvrım kalınlıkları ile arasında pozitif yönlü (Şekil 10, Şekil 11), orta güçte anlamlı ilişki saptanırken yaşları ile bel/kalça oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,078$). Ayrıca BKİ ile TDKK arasında da doğrusal, pozitif yönlü, orta güçte anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,001$) (Şekil 12).



Şekil 10. Yaş ile BKİ arasındaki ilişki



Şekil 11. Yaş ile Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı arasındaki ilişki



Şekil 12. BKİ ile TDDK arasındaki ilişki

4.4.2. Bireylerin antropometrik ölçümlerinin hastalık gruplarına göre dağılımı

Antropometrik ölçümlerin hasta gruplarına göre dağılımları Tablo 18’de sunulmuştur. Veriler kıyaslandığında; çalışmada yer alan bireylerden klasik FKÜ, HFA ve kontrol grubu bireylerinin vücut ağırlığı, boy uzunluğu, BKİ Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,548$, $p=0,659$, $p=0,665$). Aynı şekilde bek/kalça çevresi ve triceps deri kıvrım kalınlıkları arasında da anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,926$, $p=0,236$).

Tablo 18. Antropometrik ölçümlerin gruplara göre dağılımları

Antropometrik ölçümler	Klasik FKÜ Ortanca, Min; Maks	HFA Ortanca, Min; Maks	Kontrol Ortanca, Min; Maks	χ^2	p
Vücut Ağırlığı Z skoru	0,43 -2.54; 1.82	0,28 -0.75; 1.75	0,50 -0.67; 2.51	1,203	0,548
Boy Uzunluğu Z skoru	0,38 -1.71; 1.81	0,38 -2.09; 2.39	0,50 -1.24; 1.79	0,834	0,659
BKİ Z skoru	0,69 -2.39; 1.94	-0,15 -0.92; 1.94	0,63 -3.68; 2.94	0,815	0,665
Bel/Kalça Çevresi Oranı (%)	0,87 0.71; 0.95	0,87 0.75; 1.04	0,85 0.56; 1.08	0,154	0,926
Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	14,65 7.0; 27.0	11,72 6.6; 26.0	13,15 5.0; 27.0	2,887	0,236

Kruskal Wallis non parametrik test

4.4.3. Bireylerin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar diyet alımına göre antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi

Çalışmadaki proinflamatuvar ($Dİİ>0$) ve antiinflamatuvar ($Dİİ<0$) diyet alan çocukların antropometrik ölçümlerinin istatistiksel olarak farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0,05$).

4.4.4. Bireylerin antropometrik ölçümlerinin diyetin inflamatuvar yüküne göre değerlendirilmesi

Diyet inflamatuvar indeksi gruplarına göre bireylerin yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümlerinin ortalama, standart sapma, medyan ve minimum değerleri Tablo 19’da verilmiştir.

$Dİİ$ skoruna göre oluşturulan tertillere göre bireylerin vücut ağırlığı, boy uzunluğu, $BKİ$ Z skorları ve bel-kalça çevresi değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (sırayla $p=0,259$, $p=0,451$, $p=0,680$, $p=0,120$).

4.5. Bireylerin Biyobelirteç Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Biyobelirteçlerin tamamı normal olmayan dağılıma sahip olup ortancaları referans aralıkları arasında saptanmıştır. Çalışmada yer alan bireylerin cinsiyetlere göre biyobelirteç düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.5.1. Bireylerin biyobelirteç düzeylerinin hasta gruplarına göre dağılımı

Çalışmada yer alan olguların tanılarına göre biyobelirteç dağılımları Tablo 19'da verilmiş olup TNF- α hariç biyobelirteç düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplar bazında TNF- α değerleri anlamlı farklılık göstermekte olup ise sırasıyla TNF- α ortancası FKÜ grubunda 1,90 pg/ml, HFA grubunda 6,93 pg/ml ve kontrol grubunda 1,22 pg/ml olarak hesaplanmıştır. ($p=0,043$).

Tablo 19. Gruplara göre biyobelirteç düzeylerinin dağılımları

Biyobelirteçler	Klasik FKÜ	HFA	Kontrol	χ^2	p
	Ortanca Min; Maks	Ortanca Min; Maks	Ortanca Min; Maks		
TNF- α	1.90 0,03; 12.55	6.93 0,03; 56.67	1.22 0,03; 13.00	6.287	0,043
IL-1 β	1256.22 955.24; 6197.17	1296.63 819.46; 6344.06	1507.91 439.15; 8066.34	0.888	0,641
IL-6	1.77 1.00; 3.54	2.91 1.00; 16.32	3.61 1.00; 12.91	5.707	0,058
IL-8	141.35 77.43; 1155.87	146.01 64.44; 1049.51	147.95 36.55; 1288.89	0.296	0,862
IL-4	185.71 122.80; 1346.30	207.40 87.79; 1330.97	238.82 62.95; 1387.32	0.305	0,858
IL-10	242.25 177.23; 1486.93	268.27 140.46; 1437.65	309.84 125.21; 1511.01	1.366	0,505
IL-13	17.79 12.66; 126.74	16.23 8.89; 112.78	16.33 4.90; 116.47	0.712	0,701

Kruskal Wallis non parametrik test

4.5.2. Bireylerin biyobelirteç düzeylerinin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar diyet alımına göre değerlendirilmesi

Biyobelirteçlerin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar Dİİ skor grupları bazında biyobelirteç düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.5.3. Biyobelirteçlerin dağılımı ve Dİİ ile ilişkileri

Tablo 20’de diyetin inflamatuvar yüküne göre sınıflanmış olan bireylerin serum biyobelirteç düzeyleri incelenmiştir. TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-13 düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Serum IL-6 ve IL-8 düzeylerinin sırasıyla 1.tertilde 2,80 (-1; 11,39) pg/ml ve 113,92 (64,44 ; 516,59) ng/L; 2.tertilde 3,12 (1 ; 16,32) pg/ml ve 158,51 (95,95 ; 1288,89) pg/ml; 3.tertilde 1,67 (1; 12,91) pg/ml ve 185,18 (36,55 ; 1155,87) ng/L olduğu ve Dİİ skoru ile IL-8 arasında pozitif; IL-6 ile negatif yönde ilişki olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,031$, $p=0,031$).

Tablo 20. Bireylerin inflamatuvar yüküne göre dii ve biyobelirteçlerin dağılımı

	T ₁	T ₂	T ₃	P
	Ortanca Min; Maks	Ortanca Min; Maks	Ortanca Min; Maks	
Dİİ Skoru	-2,71 (-7,18; -1,65)	-0,96 (-1,64; -0,41)	-0,27 (-0,40; 3,15)	<0,001
TNF-α	6,15 (0,03; 19,60)	4,34 (0,03; 35,94)	1,90 (0,03; 65,67)	0,390
IL-1β	1204,58 (557,02; 5576,74)	1397,63 (742,23; 8066,34)	1645,98 (439,15; 6197,17)	0,296
IL-6	2,80 (1; 11,39)	3,12 (1; 16,32)	1,67 (1; 12,91)	0,031
IL-8	113,92 (64,44; 516,59)	158,51 (95,95; 1288,89)	185,18 (36,55; 1155,87)	0,031
IL-4	152,83 (121,43; 973,37)	211,68 (102,89; 1387,32)	296,45 (62,95; 1346,30)	0,131
IL-10	219,55 (140,46; 829,43)	296,49 (144,29; 1511,01)	372,78 (125,21; 1486,93)	0,188
IL-13	14,82 (8,52; 57,98)	16,46 (11,12; 116,47)	22,89 (4,90; 126,74)	0,071

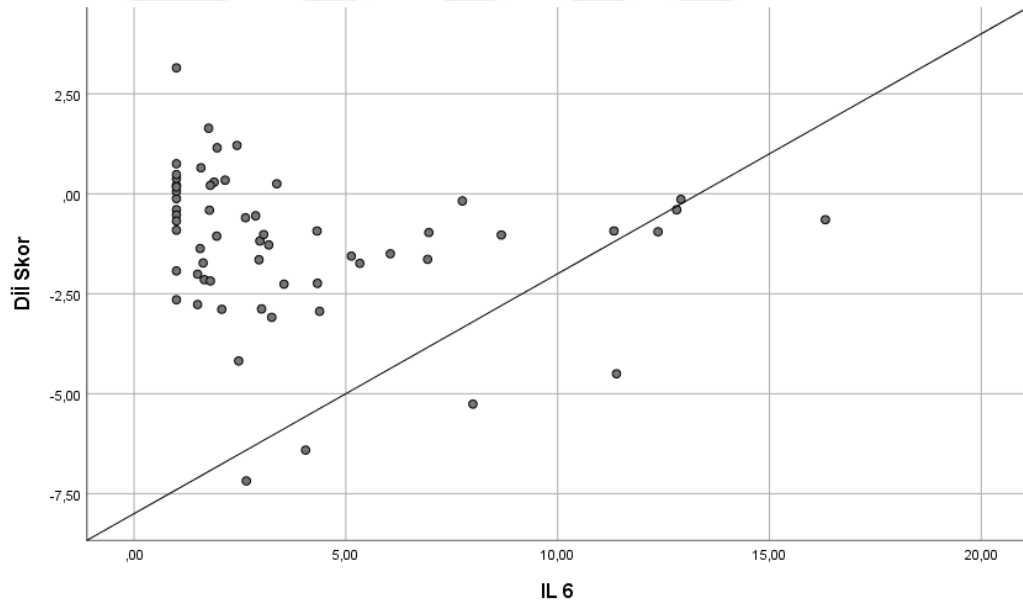
4.5.4. Bireylerin Dİİ skorları ile biyobelirteç düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Bireylerin diyet inflamatuvar indeks skorları ile biyobelirteçlerin korelasyon analizi Tablo 21’de verilmiştir. Dİİ ile IL-8 ve IL-10 düzeyleri arasında pozitif yönlü orta derecede anlamlı bir korelasyon izlenirken; Dİİ skorları ve IL-6 düzeyleri arasında negatif yönlü ve orta derecede anlamlı bir korelasyon ilişkisi görülmüştür (sırasıyla $p=0.016$, $p=0.019$, $p=0.09$) (Şekil 13, Şekil 14, Şekil 15).

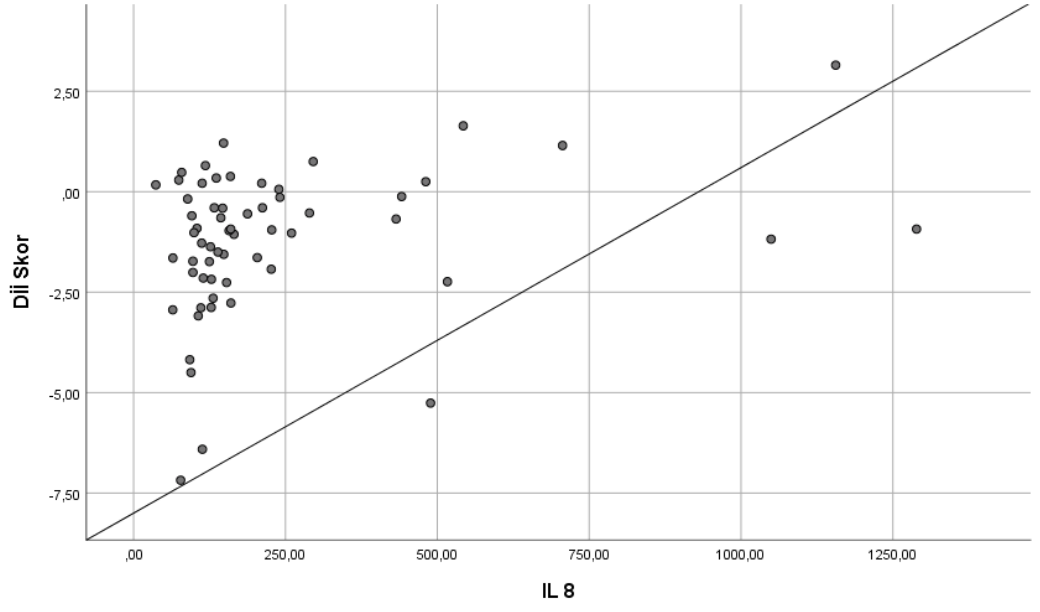
Tablo 21. Bireylerin Dİİ skorları ile biyobelirteçler düzeyleri arasındaki ilişki

Dİİ Skoru ile Biyobelirteçler Arası ilişki	Spearman Rho İlişki Katsayısı	p
TNF- α	-0.215	0.100
IL-1 β	0.131	0.319
IL-6	-0.335	0.009
IL-8	0.310	0.016
IL-4	0.250	0.054
IL-10	0.302	0.057
IL-13	0.247	0.019

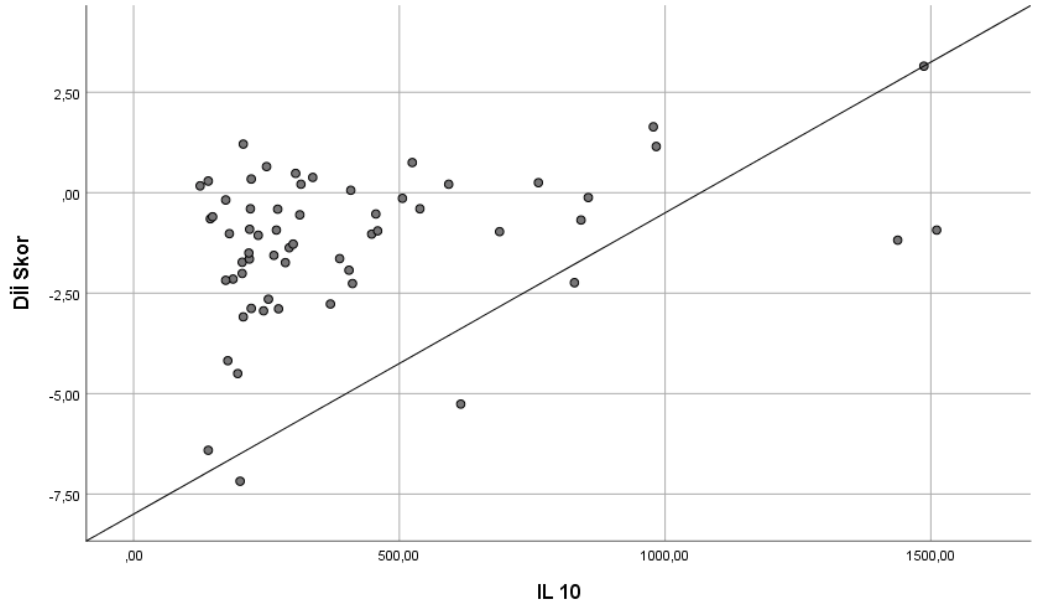
Korelasyon analizi



Şekil 13. Dİİ Skoru ile IL-6 ilişkisi



Şekil 14. Dİİ Skoru ile IL-8 ilişkisi



Şekil 15. Dİİ Skoru ile IL-10 ilişkisi

4.5.5. Tanılarına göre sınıflanmış olan bireylerin diyet inflamatuvar yük grupları bazında biyobelirteç düzeylerinin değerlendirilmesi

Hasta gruplarının tertiller bazında biyobelirteç düzeyleri Tablo 22’de gösterilmiştir. Çalışmada yer alan klasik FKÜ hastalarından; T₁ grubundaki hastaların TNF- α düzeyi ortancası 5,83 pg/ml, T₂ ve T₃ grubundaki hastalarinki ise 0,03 pg/ml olarak hesaplanmıştır. Klasik FKÜ hastalarından T₁ grubunda yer alanların TNF- α düzeyleri T₂ ve T₃ grubunda yer alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ancak farklılığı yaratan gruplar tespit edilememiştir (p=0.,027). TNF- α düzeyinin aksine IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, IL-13 sitokin düzeylerinin tertiller arasında anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır (sırasıyla p=0,984, p=0,647, p=0,053, p=0,498, p=0,179, p=0,452).

Çalışmadaki hiperfenilalaninemi hastalarından; T₁ grubundaki hastaların IL-8 düzeyi ortancası 96,09 ng/L, T₂ grubundakilerin 203,58, T₃ grubundaki çocuklarıinki ise 210,9 ng/L olarak hesaplanmış ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.023). Benzer şekilde tertiller arası IL-4 düzeyleri arasındaki fark da anlamlı bulunmuş olup ortancaları T₁ grubunda 138,07, T₂ grubunda 287,75, T₃ grubunda ise 312,79 pg/ml olarak hesaplanmıştır (p=0.019). Ancak diğer biyobelirteçler olan TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-13 düzeylerinin tertiller bazında anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir (sırasıyla p=0.704, p=0,071, p=0,191, p=0,200, p=0,071).

Kontrol grubundaki sağlıklı çocuklarda bakılan biyobelirteç düzeylerinden herhangi birinin tertiller bazında anlamlı fark göstermediği saptanmıştır. (p>0,05).

Tablo 22. Tanılarına göre sınıflanmış olan bireylerin diyet inflamatuvar yük grupları bazında biyobelirteç düzeyleri

	Klasik FKÜ				HFA				Kontrol			
	T ₁ (n=10) Ort ± SS Ortanca Min; Maks	T ₂ (n=2) Ort ± SS Ortanca Min; Maks	T ₃ (n=8) Ort ± SS Ortanca Min; Maks	P	T ₁ (n=6) Ort ± SS Ortanca Min; Maks	T ₂ (n=9) Ort ± SS Ortanca Min; Maks	T ₃ (n=5) Ort ± SS Ortanca Min; Maks	P	T ₁ (n=4) Ort ± SS Ortanca Min; Maks	T ₂ (n=9) Ort ± SS Ortanca Min; Maks	T ₃ (n=7) Ort ± SS Ortanca Min; Mas	P
Dii Skoru	-3,08±1,59 -1,93 (-7,18; -1,73)	-0,73±0,45 -0,73 (-1,06; -0,41)	0,94±1,08 0,70 (-0,40;3,15)	<0.001	-2,69±1,01 -2,53 (-4,50; -1,65)	-1,00±0,40 -0,95 (-1,64; -0,53)	-0,87±0,20 0,06 (-0,18;0,29)	<0.001	-3,91±2,27 -0,28 (-6,41; -1,74)	-1,03±0,30 -0,97 (-1,50; -0,60)	0,26±0,49 0,21 (-0,40;1,15)	<0.001
TNF-α	5,41±3,89 5,83 (0,03;12,5)	0,03±0,03 0,03 (0,03;0,03)	1,47±2,37 0,03 (0,03-5,81)	0.027	7,75±7,62 6,93 (0,03;19,60)	8,85±10,86 5,67 (0,03;35,94)	21,45±26,78 8,89 (0,03;65,67)	0.704	5,22±6,38 3,95 (0,03;13)	3,65±4,76 0,03 (0,03;12,7)	3,02±3,75 2,45 (0,03;10,13)	0.880
IL-1β	1472±467,81 1256 (998;2451,1)	1286,5±195,3 1286,5 (1148,4;1424,6)	2468,7±1862,2 1961,6 (955,2;6197,1)	0.984	1050,5±148 1024,65 (876,2;1240,9)	2078,1±1643,4 1520,96 (1071,9;6344)	2180,5±1443 1891,39 (819,4;3956)	0.071	2889±2410 2711,2 (557;5576,7)	3073,77±2694,8 (742,2;8066,3)	1888,5±1487,7 1531,4 (439,1;5097,6)	0.957
IL-6	2,17±0,93 2,06 (1;3,54)	1,86±0,12 1,86 (1,78;1,95)	1,78±0,84 1,67 (1,0;3,37)	0.647	4,01±3,75 2,51 (1,5;11,39)	6,36±5,28 5,13 (1;16,32)	2,52±2,94 1,00 (1,00;7,75)	0.191	5,42±1,80 4,83 (4,05;8)	4,45±3,22 3,18 (1,00;11,33)	4,64±5,62 1,80 (1,00;12,91)	0.363
IL-8	128,70±43,16 121,15 (77,43;226,57)	155,90±13,19 155,90 (146,57;165,23)	376,31±356,27 221,90 (118,23;1155,87)	0.053	93,35±25,2 96,09 (64,4;128)	290,43±290,5 203,58 (104,3;1049,5)	210,93±147,7 210,9 (74,4;441,2)	0.023	310,8±221,9 306,8 (113,2;516,5)	290,08±388,55 138,73 (95,9;1288,8)	221,01±225,64 157,47 (36,5;706,1)	0.749
IL-4	214,30±118,9 163,58 (112,8;335,81)	205,30±9,31 205,30 (198,71;211,89)	465,47±432,80 264,94 (128,31;1346,30)	0.498	143,88±15,71 138,07 (127,6;171,9)	410,46±359,7 287,75 (199,4;1330,9)	390,10±345,6 312,79 (87,7;948,1)	0.019	523,18±422,49 252,74 (121,43;973,37)	447,58±503,10 159,15 (102,8;1387,3)	363,94±282,59 280,12 (62,9;938,2)	0.774
IL-10	263,76±93,93 213,82 (177,2;411,8)	252,74±25,95 252,74 (234,39;271,10)	581,02±466,56 387,17 (206,33;1486,93)	0.179	218,09±35,65 211,07 (173,3;272,6)	458,6±383,96 387,70 (144,2;1437,65)	6,93±299 408,51 (140,4;855,4)	0.200	467,75±312,49 450,56 (140,4;829,4)	494,26±449,52 292,84 (148,6;1511)	444,25±274,68 337,06 (125,2;983,2)	0.871
IL-13	18,63±7,08 16,16 (12,70;35,24)	18,48±0,31 18,48 (18,26;18,70)	41,76±38,41 31,75 (12,66;126,74)	0.452	13,10±2,92 13,20 (8,89;16,89)	29,42±31,65 18,45 (13,1;112,7)	30,22±22,89 20,89 (9,14;61,06)	0.071	32,72±25,42 32,20 (8,52;57,98)	30,74±36,10 15,18 (11,1;116,4)	26,93±21,95 24,10 (4,9;73,1)	0.896

4.5.6. Bireylerin hastalık grupları ve diyetin inflamatuvar yüküne göre biyobelirteç düzeylerinin değerlendirilmesi

Diyetin inflamatuvar yüklerine göre tertillere ayrılan bireylerin bulguları Tablo 23'te verilmiştir. Katılımcılardan T₁ grubunda yer alan kontrol grubu hastalarının IL-6 düzeyi ortancası 4,83, HFA grubundakilerin 2,51 ve klasik FKÜ grubundaki çocukların ortancası ise 2,06 pg/ml görülmüş olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p=0,25$). Buna karşın 1. tertildeki bireylerin biyobelirteç düzeyleri, hastaların tanı grupları bazında kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde 2. ve 3. tertildeki bireylerin biyobelirteç düzeyleri de hasta grupları (klasik FKÜ, HFA, kontrol grupları) bazında karşılaştırıldığında biyobelirteç düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 23. Bireylerin diyetin inflamatuvar yüküne göre hastalık grupları bazında biyobelirteç düzeyleri

	T ₁				T ₂				T ₃			
	Klasik FKÜ	HFA	Kontrol	P	Klasik FKÜ	HFA	Kontrol	P	Klasik FKÜ	HFA	Kontrol	P
	Ortanca Min; Maks	Ortanca Min; Maks	Ortanca Min; Maks		Ortanca Min; Maks	Ortanca Min; Maks	Ortanca Min; Maks		Ortanca Min; Maks	Ortanca Min; Maks	Ortanca Min; Maks	
Dİİ Skoru	-3,08±1,5	-2,69±1,01	-3,91±2,27	0.807	-0,73±0,45	-1,00±0,40	-1,03±0,30	0.723	0,94±1,08	0,05±0,20	0,26±0,49	0.079
TNF-α	5,83 0,03; 12,55	6,93 0,03; 19,60	3,95 0,03; 13,00	0.843	0,03 0,03; 0,03	5,67 0,03; 35,94	0,03 0,03; 12,17	0.159	0,03 0,03; 5,81	8,89 0,03; 65,67	2145 0,03; 10,13	0.092
IL-1β	1256,22 998,76; 2451,11	1024,65 876,26; 1240,98	2711,26 557,02; 5576,74	0.118	1286,57 148,47; 1424,67	1520,96 1071,95; 6344	1299,13 724,24; 8066,34	0.779	1961,66 955,24; 6197,17	1891,39 819,46; 3956,95	1531,44 439,15; 5097,66	0.947
IL-6	2,06 1,00; 3,54	2,51 1,50; 11,39	4,83 4,05; 8,00	0.025	1,86 1,78; 1,95	5,13 1,00; 16,32	3,18 1,00; 11,33	0.410	1,67 1,00; 3,37	1,00 1,00; 7,75	1,80 1,00 ;12,91	0.797
IL-8	121,15 77,43; 226,57	96,09 64,44; 128,03	306,82 113,20; 516,59	0.059	155,90 146,57; 165,23	203,58 104,33; 1049,51	138,73 95,92; 1288,89	0.355	221,90 118,23; 1155,87	210,90 74,41; 441,22	159,47 36,55; 706,16	0.467
IL-4	163,58 122,80; 458,61	138,07 127,62 ;171,98	498,97 121,43; 973,37	0.345	205,30 198,71; 211,89	287,75 199,48; 1330,997	159,15 102,89; 1387,32	0.262	264,96 128,31; 1346,30	312,79 87,79; 948,11	280,12 62,95; 938,22	0.973
IL-10	213,82 177,23; 411,82	211,07 173,33; 272,64	450,56 140,46; 829,43	0.377	252,74 234,39; 271,10	387,70 114,29; 1437,65	292,84 148,61; 1511,01	0.705	387,17 206,33; 1486,93	408,51 140,46; 855,43	337,06 125,212; 983,28	0.902
IL-13	16,16 12,70; 35,24	13,20 8,89; 16,86	32,20 8,52; 57,98	0.256	18,48 18,26; 18,70	18,45 13,13; 112,78	15,18 11,12; 116,47	0.293	31,75 12,66; 126,74	20,89 9,14; 61	24,10 4,9; 73,19	0.826

5. TARTIŞMA

Fenilketonürde diyet tedavisinin içeriğini, oldukça sınırlı miktardaki doğal proteinler ile amino asit karışımları, özel düşük proteinli besinler ve yüksek karbonhidratlı gıdalar oluşturmaktadır ancak literatürde karbonhidrattan zengin, glisemik indeksi yüksek beslenme modellerinin düşük dereceli kronik inflamasyonu uyarak, insülin direnci ve obezite gelişimine neden olduğu ve çeşitli komorbiditelere zemin hazırladığı gösterilmiştir (67, 99). Bu nedenle çalışmamızda FKÜ hastalarının karbonhidrattan zengin, FA kısıtlı özel diyeti ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Diyet ile inflamasyon ve kronik hastalıklar arasındaki ilişkinin belirlenmesi için çeşitli puanlama modelleri geliştirilmiştir. Böylelikle biyobelirteç değerlendirmelerine gerek kalmadan popülasyonlar arasında diyetlerin inflamatuvar potansiyelini belirleyip karşılaştırmanın mümkün olacağı varsayılmıştır (100). Bu amaç için geliştirilen pek çok indeks olup günümüzde en çok kullanılan; bizim de çalışmamızda tercih ettiğimiz indeks ‘Diyet İnflamatuvar İndeks’tir (7).

Çalışmamızda Diyet İnflamatuvar İndeksi kullanarak diyet-inflamasyon ilişkisini incelemek ve inflamasyona ikincil komorbiditeleri öngörmede Dİİ’nin rolünü tespit etmek amaçlanmıştır. Literatürde 2009 yılından bu yana ağırlıklı erişkin yaş grubunda olmak üzere Diyet İnflamatuvar İndeksin incelendiği çeşitli çalışmalar mevcuttur. Pediatrik yaş grubunda ise Dİİ’nin obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen kalıtsal metabolik hastalıklarda yapılan çalışma

bulunmamaktadır. Çalışmamız, klasik fenilketonüri hastalarında diyet-inflamasyon ilişkisini Diyet İnflamatuvar İndeksini kullanarak inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmamız, Gazi Üniversitesi Hastanesi Genel Çocuk Polikliniğinde takipli 20 sağlıklı birey ve Çocuk Beslenme ve Metabolizma Kliniği'nde fenilalanin yüksekliği ile takipli 40 hastanın dahil edilmesi ile Temmuz 2022-Temmuz 2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Üç günlük besin tüketim anketlerinden toplanan veriler ile DIİ indeksleri hesaplanmış ve kan örneklerinden IL1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, IL-13 seviyeleri tespit edilerek veriler analiz edilmiştir.

Diyetten edinilen inflamatuvar yük değerlendirildiğinde, bu yükün sabit referans aralığı olmadığı görülmektedir. Cavicchia ve arkadaşlarının çalışmasında -20.9 ile 24.7 aralığında, Shivappa ve arkadaşlarında -8.87 ile 7.98 aralığında, Woudenbergh ve arkadaşlarının çalışmasında ise -12.0 ile 15.7 aralığında indeks değerler hesaplanmıştır (7, 81, 101). Bizim çalışmamızda ise DIİ skoru -7,18 ile 3,15 aralığında olup diğer çalışmalardaki maksimum değerlerin altında görülmüştür; bunun sebebinin kültürel beslenme alışkanlıklarımızdan ve Batı tipi beslenme tarzının daha az benimsenmiş olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Hastalık gruplarına göre DIİ skorları arasında istatistiksel fark görülme de klasik FKÜ hastalarının inflamatuvar yükü daha düşük diyetle sahip oldukları görülmüş; bu tablonun sebebinin fenilketonüri hastalarının sağlıklı çocuklara göre doymuş ve total yağ tüketimlerinin daha az ve antioksidan özelliği yüksek olan

sebze-meyve tüketimlerinin daha fazla olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (78).

Diğer taraftan katılımcılar diyetin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özelliğine göre sınıflandığında %75 çocuğun antiinflamatuvar, %25 çocuğun ise proinflamatuvar diyetle sahip olduğu ve proinflamatuvar diyetle sahip olanlarının yaklaşık yarısının (%46,6) klasik FKÜ hastaları olduğu görülmüştür. Klasik FKÜ hastalarında proinflamatuvar diyet tüketim sıklığı daha fazlayken en düşük (antiinflamatuvar) Dİİ skorlarına sahip olmalarının olası nedeninin sapropterin tedavisi olduğu düşünülmüştür. Proinflamatuvar diyet alan klasik FKÜ hastalarından bir bireyin (%14,2), antiinflamatuvar diyet alanlardan ise beş bireyin (%38,4) sapropterin dihidroklorür tedavisi aldığı saptanmıştır. BH4, NOS'tan NO sentezindeki kofaktör rolüyle vasküler fonksiyonların korunmasına katkı sunmakta ve inflamatuvar uyaran varlığında makrofajlar tarafından düzeyi artırılarak antiinflamatuvar yolakta görev almaktadır (102). Bu tablo diyetin antiinflamatuvar potansiyeli ile tetrahidrobiopterinin antiinflamatuvar etkisinin olası sinerjisini akla getirmektedir.

Kalıtsal metabolik hastalıklarda Dİİ skorunu çocukluk çağında değerlendiren çalışma bulunmayıp bizim çalışmamızda Diyetin inflamatuvar indeksinin hasta grupları bazında anlamlı fark göstermediği tespit edilmiştir ($p=0,871$). Dİİ skorları arasında anlamlı fark bulunmayan FKÜ tanılı çocuklar ile sağlıklı çocukların proinflamatuvar veya antiinflamatuvar biyobelirteçleri arasında da anlamlı fark saptanmamış olup karbonhidrattan zengin diyeti olan fenilketonüri hastalarının sağlıklı çocuklara göre IL-6 seviyelerinin düşük, IL-13 seviyelerinin

yüksek olduğu görülmüştür. Lee ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı bir çalışmada yüksek yağlı diyetten yüksek karbonhidratlı diyetle geçiş sonrası sitokin seviyeleri değerlendirilmiş ve çalışmamızda olduğu gibi karbonhidrattan zengin beslenen grupta IL-13 seviyeleri yüksek, IL-6 seviyeleri ise (yağdan zengin beslenen gruba göre) düşük bulunmuştur (103).

Çalışmamızda IL-6 ve IL-10 dışında, Dİİ skorunun diyetin inflamatuvar yüküne göre sınıflanmış olan tertiller bazında proinflamatuvar sitokin IL-8 ile pozitif korelasyon gösterdiği; diğer sitokinlerle anlamlı ilişki göstermediği saptanmıştır. Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-8'in, diyetin inflamatuvar yük grubu bazında (T₁-T₂-T₃) Dİİ ile anlamlı ilişki gösterirken, FKÜ hastaları ve sağlıklı çocuklar arasında fark göstermediği saptanmıştır. Mozrzymas ve arkadaşları tarafından erişkin klasik FKÜ hastalarında IL-6 ve IL-8 düzeylerini değerlendirmek üzere yapılan diğer bir çalışmada 20 klasik FKÜ hastası ve 20 sağlıklı kontrol arasında hem IL-8 hem IL-6 düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (104). Giret ve arkadaşlarının erişkin FKÜ hastalarında subklinik inflamasyonu değerlendirmek üzere 15 klasik FKÜ ve 20 sağlıklı bireyi dahil ettikleri çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde yetişkin FKÜ hastaları ve sağlıklı kontrollerinde IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10 konsantrasyonları benzer bulunmuştur (105). Bu duruma Faverzani ve arkadaşlarının erken ve geç tanı alan FKÜ hastalarının sitokin düzeylerini inceledikleri çalışmaları ışık tutabilir; geç tanı alan hastalarda artmış IL-1 β , TNF- α , IL-8 düzeyleri saptanırken, erken tanı alan FKÜ hastalarında kontrollerle aynı bulunmuştur (106). Çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamı erken tanı almış olup biyobelirteç seviyelerinin yüksek bulunmaması bu durumdan kaynaklanıyor olabilir.

Almeiada-de Souza ve arkadaşlarının adolesanlarda Dİİ ve inflamatuvar biyobelirteçlerin bağlantısını incelediği çalışmaya 12-18 yaş arası 329 ergen dahil edilmiş olup Dİİ skor hesaplamasına 31 gıda parametresi dahil edilmiştir. Bulgular analiz edildiğinde, inflamatuvar yükü yüksek olan (T₃) grupta inflamatuvar yükü en düşük olan gruba (T₁) göre IL-6'nın yüksek prevalansı saptanmıştır (87). Barragan Vazquez ve arkadaşlarının Meksikalı çocuklarda daha küçük yaş grubunda (5-11 yaş) Dİİ ile proinflamatuvar sitokinlerin ilişkisini inceledikleri çalışmada Souza ve arkadaşlarının aksine IL-6 ve Dİİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (107). Shivappa ve arkadaşları tarafından Dİİ ile inflamatuvar belirteçlerin ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan HELENA çalışmasında da 12,5 ila 17,5 yaş arasında 532 Avrupalı ergenin Dİİ puanlarının inflamasyon üzerindeki prediktif gücü değerlendirilmiş olup Dİİ ile TNF- α , IL-1 arasında pozitif ilişki saptanmışken Dİİ ile IL-4, IL-6 ve IL-10 arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (108). Bizim çalışmamızda ise Dİİ ile IL-6 ve IL-8 arasında ilişki saptanmışken; TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-13 ile Dİİ arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Diyet İnflamatuvar İndeksinin biyobelirteçler ile ilişkisi endokrin-metabolik hastalıklar dahil pek çok hastalıkta diyet ile inflamasyon ilişkisinin aydınlatılması amacıyla incelenmiştir. Hariharan ve arkadaşları tarafından Dİİ ile obezite tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık ilişkisini incelemek üzere gerçekleştirilen yapılan diğer bir çalışmada yüksek Dİİ skorlarının artmış IL-4, IL-6 ve IL-10 ile ilişkisinin bulunmadığı gösterilmiştir (67). Bunlardan biri Amerika Birleşik Devletleri'nde Shivappa ve ark. tarafından kolesterolün mevsimsel varyasyonunun değerlendirildiği toplum tabanlı SEASONS çalışmasıdır. Çalışmaya 20-70 yaş arası

641 birey dahil edilmiş ve bir yıllık süreçte takip edilmişlerdir. Bu bireylerde Dİİ ile IL-6 konsantrasyonları arasında doğrudan ilişki saptanmamıştır ancak obezitesi olanlarda IL-6 seviyeleri daha yüksek görülmüştür (84). Berard ve ark. tarafından Kanada’da yapılan, ALL nedeniyle tedavi almış ve kür olmuş yaşları 8,5 ile 41,9 arasında değişen 85’i çocuk 156’sı erişkin olan toplam 241 hastanın Dİİ skorları ile kardiyometabolik hastalık ilişkisinin incelendiği çalışmada IL-6 seviyelerinin Dİİ ile pozitif korelasyonu olduğu gösterilmiştir (109).

Fenilketonüri hastalarında fenilalanin hidroksilaz enzim aktivitesindeki yetersizlik nedeniyle diyet tedavisinin temelini FA kısıtlaması oluşturmaktadır. Diyet ile kısıtlanan ama aynı zamanda esansiyel olan fenilalanin az miktardaki doğal protein kaynaklarından sağlanırken; anabolizmayı teşvik etmek ve optimal gelişmeyi sağlamak için gerekli protein desteği amino asit karışımlarından ve özel düşük proteinli besinlerden karşılanmaktadır. Diyetteki doğal proteinin kısıtlanması, karbonhidrattan zengin gıdaların tüketimini destekleyebilmektedir (58). Çalışmamız literatürde FA kısıtlı fenilketonürik diyet ile Dİİ ilişkisinin değerlendirildiği ilk çalışma olup sağlıklı çocukların Dİİ skoru ile fenilketonürik çocukların Dİİ skorları arasında anlamlı fark saptanmamış, ayrıca fenilketonüri hastaları diyetin inflamatuvar yükü bazında değerlendirildiğinde (T₁-T₂-T₃) gruplar arası Dİİ skorunda anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Dİİ skorları arasında anlamlı fark saptanmamasına rağmen gruplar arasında enerji ve besin ögesi alımlarında farklılıklar saptanmıştır. Fenilalanin kısıtlı diyet uygulayan klasik FKÜ hastalarında anabolizmayı teşvik ederek kan FA seviyelerini arttıran katabolik durumlardan korumak için diyetle yeterli enerjinin sağlanması amaçlanmaktadır

(110). Sailer ve arkadaşlarının 5-18 yaş arası 30 klasik FKÜ hastasını ve 30 sağlıklı kontrolü dahil ederek yaptıkları çalışmada ise grupların toplam enerji alımları arasında fark yokken toplam protein alımları arasında fark olduğu görülmüştür (111). Weng ve arkadaşlarının toplam 22 erişkin ve çocuğu (8-27 yaş) dahil ettikleri çalışmada klasik FKÜ hastaları ile sağlıklı kontrolleri arasında toplam enerji ve protein alımı açısından fark saptanamamıştır (112). Moretti ve arkadaşlarının fenilketonüri hastalarında metabolik profili incelemek için tasarladıkları çalışmada, FKÜ hastalarının toplam enerji ve protein alımlarının sağlıklı kontroller ile farklılık göstermediği bulunmuştur (2). Çalışmamızda da klasik FKÜ hastalarının doğal proteinden kısıtlı diyet tedavilerine rağmen günlük toplam protein ve enerji alımlarında, sağlıklı çocuklara göre düşüklük saptanamamıştır ancak FA kısıtlı diyetle doğal protein kaynakları yüksek oranda sınırlandırıldığı için doğal protein alımları arasında fark saptanmıştır. Klasik FKÜ hastalarının doğal protein alımı, özel diyet uygulamayan HFA tanılı ve sağlıklı çocuklara göre düşük saptanmışken; günlük toplam protein alımları arasında fark tespit edilmemiştir. Çoklu çalışmalarda fenilketonürik çocuklarda toplam enerji ve protein alımında fark görülmemesinin nedeni esansiyel aminoasitleri de içeren protein ikameleri ve özel proteinli gıdalar ile proteinin, nişastalı gıdalar ile yüksek enerji ihtiyacını karşılayacak şekilde yüksek miktarda karbonhidrat desteği sağlanmasıdır (20). Bizim çalışmamızda da diyetle karbonhidratların kapladığı yer (gr ve % olarak) özel diyet uygulamayan HFA tanılı çocuklara ve sağlıklı kontrollerine göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. FKÜ diyetinde karbonhidrat geniş bir yer kaplamasına rağmen yağ alımının daha düşük olabileceği gösterilmiştir (113).

Bizim çalışmamızda da FKÜ hastalarında yağ alımı (gr ve %) daha düşük bulunmuştur. Bu duruma ülkemizdeki özel düşük proteinli gıdaların (SLPF) da katkısı olabileceği düşünülmektedir; Arslan ve Gökçay'ın ülkemizdeki özel düşük proteinli gıdaları (SLPF) incelemek üzere 2023 yılında yaptıkları çalışmada 148 ürün değerlendirilmiş olup normal ürünlere göre SLPF'lerin daha yüksek karbonhidrat ve daha az toplam yağ içerdiği saptanmıştır (114). Moretti ve ark. tarafından fenilketonüri hastalarında diyetin glisemik indeksini, yükünü ve metabolik profilini incelemek üzere yapılan bir çalışmada, FKÜ hastalarında çalışmamızda olduğu gibi toplam protein alımı benzer iken; doğal protein ve yağ alımı düşük, karbonhidrat alımı (enerji ihtiyacını karşılamak için) sağlıklı çocuklara göre yüksek bulunmuştur. Kan lipid profilleri detaylı olarak incelendiğinde ise fenilketonürlü çocuklarda total kolesterol ve LDL'nin düşük olduğu görülmüştür (2). Bu duruma doğal protein alımındaki kısıtlamanın yağ alımını da kısıtlamasının neden olduğu düşünülmektedir (113). Koletzko ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise özellikle deniz ürünlerinde mevcut olan dokosaheksaenoik asitin fenilketonürlü çocuklarda sağlıklı çocuklara göre daha düşük olduğu tespit edilmiş olup çalışmamızda da yağ alımındaki düşüklüğün diğer bir sebebinin deniz ürünlerindeki doğal proteinlerden faydalanılamaması olduğu düşünülmektedir (115).

Diyet yalnızca metabolik kontrolün sağlanması için önemli olmayıp uygun büyüme, gelişme, vücut kompozisyonun sağlanması için de kritiktir. Büyüme, çocukluk ve ergenlik döneminde, özellikle de özel diyet tedavisi uygulayan hastalarda sağlığı değerlendirmek için önemli bir kriterdir. Fenilketonüri

hastalarında da büyüme ve gelişme metabolik kontrolün uzun dönem en iyi belirteçlerinden olup hastalığın ve tedavisinin büyüme-gelişme üzerindeki etkilerine dair henüz net bir görüş birliği yoktur (116, 117). Aldámiz-Echevarría ve ark. tarafından 18 yaşına kadar değerlendirilen klasik FKÜ hastalarında final boy Z skorunun <0 olduğu görülürken; hafif HFA hastalarında büyüme geriliği tespit edilmemiştir (118). Bunun olası nedeninin HFA hastalarının enzim aktivitesindeki göreceli yüksekliği veya sapropterin tedavisine ikincil FA toleransının artması olduğu düşünülmüştür (117). Thiele ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada 18 yaşına kadar antropometrik ölçümleri kaydedilen 224 fenilketonüri hastasının boylarının sağlıklı akranlarına göre anlamlı derecede kısa olduğu tespit edilmiş ve GMP alan hastalarda bu geriliğin amino asit karışımı alanlara göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir (116). Çalışmamızda ise klasik FKÜ hastaları ile HFA/sağlıklı kontrollerinin Z skorları arasında veya Diİ skorları ile bireylerin boy Z skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumun, çalışmanın hasta popülasyonunun erken tanı almış, metabolik kontrolü sağlanmış takipli hastalardan oluşmasından ve ülkemizde amino asit karışımları ile özel proteinli ürünlerin mali yükünün devlet tarafından karşılanmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

1980'lerden önce diyet yönetimine maruz kalan hastaların aşırı FA kısıtlanmasına veya 4 yaştan sonra anî diyet sonlandırılmasına ikincil olarak büyüme ve gelişmelerinin geri kaldığı bilinmektedir. Günümüzde ise FKÜ hastalarında anabolizmayı desteklemek, protein yetersizliğini engellemek ve optimal gelişmeyi sağlamak için yüksek enerjili ve düşük fenilalaninli gıdaların önerilmesinin, hastaları aşırı kilo ve obeziteye yatkınlaştırabileceğine dair görüşler

mevcuttur (117, 119). Özel ve ark. Türkiye ve Avrupa’da yürüttüğü çok merkezli, 164 yetişkin ve 783 çocuğun dahil edildiği çalışmada erişkin FKÜ hastalarının %83’ünün yerel nüfustan daha düşük vücut ağırlığına ve erkeklerin de kadınlara göre daha düşük obezite oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. FKÜ hastası çocuklardan ise erkek olanlar yerel nüfustan daha az veya benzer obezite oranlarına sahipken, kız olanlarda daha yüksek obezite prevalansı tespit edilmiştir. 6 merkezin dahil edildiği çalışmanın ülkemizdeki ayağı Ankara’dan 397 çocuk ve 14 erişkin FKÜ hastası ile yürütülmüş olup erkekler çocuklarında %0, kız çocuklarında %20 obezite saptanmış ve aşırı kilolu/obez oranlarının genel nüfusa göre düşük olduğu belirlenmiştir (120).

Obezite prevalansının fenilketonüri hastalarındaki sıklığı ve tedavinin obezite gelişimi için kolaylaştırıcı faktör olup olmadığı hâlâ tartışmalıdır. Proteinin kısıtlanması, karbonhidrattan zengin gıdaların tüketimini, obezite gelişimini ve subklinik ateroskleroz gelişimini destekleyebilmektedir (58). Bu alana yönelik pek çok çalışma yapılmış olup Rocha ve ark. tarafından FKÜ hastalarında obezite ve kardiyovasküler hastalıkların erken bulgularının araştırıldığı çalışmaya 3-30 yaş arası toplam 89 HFA, FKÜ ve klasik FKÜ edilmiş ve kontrol sağlıklı bireylerle hasta bireyler arasında bel çevresi, aşırı kilo/obezite ve BMİ değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (121). Kadioğlu ve ark. klasik FKÜ hastalarındaki obezite, glisemik indeks ve kardiyovasküler hastalık ilişkisini inceledikleri ve 4-18 yaş arası 104 çocuğu dahil ettikleri çalışmada, vücut ağırlığı ve boy uzunluğu Z skorları gruplar arası farklılık göstermemiş olup VKİ Z skorlarının klasik FKÜ hastalarında kontrollere göre anlamlı yükseklik gösteren tek parametre olduğu

saptanmıştır (122). Silveira ve arkadaşlarının fenilketonürik hastalarda obezite sıklığını belirlemeyi hedefledikleri çalışmaya 10-20 yaş arası 101 birey katılmış olup katılımcıların %72,3'ünün normal vücut ağırlığı aralığında, % 27,7'sinin ise fazla kilolu/obez olduğu tespit edilmiş; kontrol grubu sağlıklı çocuklarla arasında kilo/obezite açısından fark saptanmamıştır (123). Bizim çalışmamızda ise hasta gruplarında obezite tespit edilmemiş olup klasik FKÜ hastalarının %25'inde aşırı kilo, HFA hastalarının ise %15'inde aşırı kilo tespit edilmiş ve bulgularımıza göre FKÜ hastalarının aşırı kilo/obezite prevalansı sağlıklı çocuklardan yüksek bulunmamıştır. Hastalar diyetin inflamatuvar yükü bazında ele alındıklarında Dİİ skorları ile vücut ağırlığı, boy uzunluğu, VKİ, bel/kalça çevresi uzunlukları arasında cinsiyetler bazında veya genel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Fenilketonürik çocuklarda, doğal proteinlerin kısıtlanmasının fizyolojik olarak basit karbonhidratlardan zengin gıdaların tüketimini arttırdığı rapor edilmiştir. Fenilketonüride yüksek glisemik indeksli diyetle ikincil gelişen obezitenin, genetik risk faktörü olmayan sağlıklı çocuklarda gelişen obezite patofizyolojisi ile benzer olduğu düşünülmektedir. Ancak fazla kilolu/obez FKÜ hastaları, hastalığa özgü faktörler nedeniyle metabolik sendroma daha duyarlı olabilmektedir (2). Olası aşırı kilo/obezite sıklığının artması hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskinde artışa neden olmaktadır (30, 120, 124, 125). Subklinik aterosklerozun belirteci kabul edilen arteriyel sertliğin artması MI, serebrovasküler olay (SVO), kalp yetmezliği gibi morbiditelerle ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (126). Kadioğlu Yılmaz ve ark. yaptığı çalışmaya 4-18 yaş arası 54 klasik FKÜ hastası ve 50 sağlıklı kontrol dahil edilmiş olup klasik FKÜ

hastalarının diyet glisemik indeksi, glisemik yükü ve obeziteden bağımsız olarak çocukluktan itibaren özellikle de 10 yaşından sonra kardiyak risk altında olduğunu bulunmuştur. Bu riskin, yüksek FA seviyelerinin vasküler yapıyı ve nabız dalga basıncını etkilemesinden dolayı ortaya çıktığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada FKÜ hastalarında antropometrik ölçümlerden anlamlı yüksek saptanan tek değer olan VKİ Z skorlarının, sol ventrikül kütle indeksini arttırarak kardiyak olumsuz etkilenimi arttırabileceği öngörülmüştür (122). Hermida Ameijeiras ve arkadaşlarının fenilketonüri hastalarında arteriyel sertliğin değerlendirmek amacıyla tasarladıkları çalışmaya 6-50 yaş arası 41 FKÜ hastası ve 41 sağlıklı kontrolü dahil edilmiştir. Klasik fenilketonüri, hafif fenilketonüri ve hafif hiperfenilalaninemi hastaları arasında nabız, sistolik-diastolik kan basınçları arasında fark görülmemiş olup nabız dalga boyu 90 persentilin üzerinde olan fenilketonürik bireylerin yüzdesi (14,63) sağlıklı bireylerin yüzdesinden (2,32) anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bahsedilen çalışmada, FKÜ hastalarının kolesterol seviyeleri daha az atorejenik profile sahipken arteriyel sertliğin artmış olması dikkat çekicidir. Fenilketonürinin kendi patofizyolojisinin kardiyovasküler hastalıklar için yatkınlaştırıcı olmasının yanı sıra diyet tedavilerinin süreci hızlandırabileceğine dair de görüşler mevcuttur. (99). Bu riskin öngörülebilmesi için FA kısıtlı diyet tedavisi, Dİİ ve farklı skorlama sistemleri ile çeşitli çalışmada test edilmiştir. Hariharan ve arkadaşlarının Dİİ ile obezite, tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelemek üzere oluşturdukları derlemede Dİİ ile komorbiditeler arası ilişkiye dair pek çok farklı görüşün olduğu çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan biri Bodén ve ark. tarafından İsveç'te yapılan

ve ortalama takip süresi 6,4 yıl olan 1389 doğrulanmış MI vakası ile 5555 kontrol bireyinin dahil edildiği bir çalışma olup erkeklerde (ek risk faktörleri için de düzeltmeler yapıldıktan sonra) proinflamatuvar Dİİ skorları ile artmış MI riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (127). Bondonno ve ark. 70 yaş üstü 1035 kadın hastayı dahil ettikleri ve 5 yıllık izlem süresine sahip çalışmada Dİİ skorunun (yaş ve çok değişkenli düzeltilmiş modellerde) ortalama ve maksimum karotis arter intima media kalınlıkları ile anlamlı ve doğrusal ilişkili olduğu ayrıca Dİİ skorundaki her 1 SD'lik artış için aterosklerotik vasküler hastalık ile ilişkili ölüm riskinin %36 daha yüksek olduğu gösterilmiştir (128). Vahid ve arkadaşlarının İran'da Dİİ ile prediyabet ilişkisini inceledikleri 214 prediyabet ve 200 sağlıklı kontrol bireyini dahil ettikleri çalışmada en proinflamatuvar diyetle sahip 3. tertildeki hastaların, en düşük Dİİ skoruna sahip 1.tertildeki hastalara göre 19 kat fazla diyabet geliştirme riskine sahip oldukları gösterilmiştir. Asadi ve arkadaşlarının İran'da 35-65 yaş arası 124 kardiyovasküler hastalıklı bireyi ve 4548 sağlıklı bireyi dahil ettikleri çalışmada proinflamatuvar diyet alanların ortalama VKİ, bel ve kalça çevresi, bel/kalça çevresi değerleri antiinflamatuvar diyet tüketenlere göre daha yüksek bulunmasına rağmen Dİİ skorları ile kardiyovasküler hastalıklar (MI, stabil angina, unstabil angina) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (129). Vissers ve arkadaşlarının Dİİ ile kardiyovasküler hastalık/alt grupları (MI, SVO) ilişkisini değerlendirmek üzere gerçekleştirdikleri çalışmaya 50-55 yaş arası 6972 Avustralyalı kadın dahil edilmiş olup Dİİ ile artan MI riski arasında anlamlı ilişki olduğu ancak SVO riskinde artış olmadığı belirlenmiştir (130). Bizim çalışmamızda ise klasik FKÜ hastalarında BKİ Z skorunun özel diyet almayan HFA ve kontrol

grubu bireylere göre daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı; vücut ağırlığı ve boy Z skorları ile bel/kalça çevresi oranları arasında farklılık olmadığı saptanmıştır. Bireyler diyetin inflamatuvar yüküne göre sınıflandığında (T₁-T₂-T₃) ise benzer şekilde proinflamatuvar diyet alan çocuklar ile antiinflamatuvar diyet alan çocuklar arasında vücut ağırlığı, boy ve BKİ Z skorları ile bel/kalça oranları arasında fark izlenmemiştir. Nitekim diğer çalışmalardan farklı olarak çalışma popülasyonumuzun Dİİ skorları -7,18 ile 3,15 arasında değişmekte olup ortalaması -1,21 ±1,81 olarak hesaplanmıştır ve bu durum Dİİ-komorbidite ilişkisinin anlamlı saptandığı ortalama Dİİ>0 olan Shivappa (ortalama 0.21±0,65) ve Yu Han'ın (ortalama 1,142 ±0,03) çalışmalarına göre az proinflamatuvar diyet tüketilmesinden kaynaklanmış olabilir (7, 131). Antiinflamatuvar diyet tüketiminin yoğun olduğu çalışma popülasyonumuzda, proinflamatuvar diyete sekonder ortaya çıkması beklenen obezite ve sekonder bulguları (artmış vücut ağırlığı, bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranı, üst orta kol çevresi, triceps deri kalınlığı gibi) anlamlı düzeyde artmamış olabilir. Buna ilaveten çalışma popülasyonumuzun tamamının erken tanı almış olması, 3. basamak merkezde çocuk metabolizma uzmanlarınca uygun aralıklı takiplerle kontrol edilmeleri, şehir merkezinde ikamet eden ve sosyoekonomik durumu yüksek ailelerin sayıca ağırlıkta olması ve ailelere diyet uygulamalarını detaylı olarak anlatan metabolik hastalıklar alanında uzmanlaşmış diyetisyen bulunması metabolik kontrolün ve hastalık profilinin iyi seyirli olmasına katkı sunmuş olabilir.

Çalışmamızın tek merkezli yürütülmesi ve örneklem kümesinin sınırlı olması, besin tüketimine ait veriler toplanırken 3 günlük besin tüketim anketleri

kullanılması ve Dİİ'yi oluşturan besin parametrelerinin ayrı ayrı incelenememiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Diyet inflamatuvar indeks skorunun FKÜ hastalarının morbitide ve mortaliteleri üzerindeki prognostik gücünün daha detaylı değerlendirilmesi ve FKÜ hastalarında diyetle ikincil subklinik inflamasyonun azaltılmasına yönelik net yol haritalarının belirlenebilmesi için çoklu merkezlerde daha geniş hasta gruplarıyla, en az bir haftalık besin tüketimlerinin kaydedildiği, makro ve mikro besin öğelerinin Dİİ skoruna etkilerinin tek tek incelendiği geniş zamana yayılmış çalışmaların katkı sunacağına inanmaktayız.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız, Gazi Üniversitesi Hastanesi Genel Çocuk Polikliniği'nde takipli 20 sağlıklı birey ve Çocuk Beslenme ve Metabolizma Kliniğinde fenilalanin yüksekliği ile takipli 40 hastanın dahil edilmesi ile Temmuz 2022-Temmuz 2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Üç günlük besin tüketim anketlerinden toplanan veriler ile Dİİ indeksleri hesaplanmış ve kan örneklerinden TNF- α , IL1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 seviyeleri tespit edilerek veriler analiz edilmiştir.

1. Fenilketonürik çocukların Dİİ skoru ile sağlıklı çocukların Dİİ skoru arasında fark saptanmamıştır.
2. Hasta grupları bazında Dİİ skorları anlamlı fark göstermemiş olsa da FKÜ hastalarının diyetinin inflamatuvar yükü daha düşük diyetle sahip olduğu görülmüştür.
3. Fenilketonüri hastaları diyetin inflamatuvar yükü bazında değerlendirildiğinde (T₁-T₂-T₃) Dİİ skorunda gruplar arası anlamlı fark görülmemiştir.
4. Dİİ skoru çalışmamızda -7,18 ile 3,15 aralığında saptanmış olup üst sınır diğer çalışmalardaki maksimum değerlerin altında kalmaktadır.
5. Dİİ'nin proinflamatuvar sitokin IL-8 ve antiinflamatuvar sitokin IL-10 ile pozitif; diğer bir proinflamatuvar sitokin olan IL-6 ile negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir.
6. Dİİ skorları ile vücut ağırlığı, boy uzunluğu, vücut kütle indeksi, bel/kalça çevresi oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

7. Fenilketonüri hastalarında diyetle sağlanan esansiyel amino asitlerin ve özel proteinli gıdaların kullanımı, büyüme-gelişme üzerinde olumlu bir etki sağlamış olabilir.
8. Çalışmamızın tek merkezli ve örneklem kümesinin sınırlı olması, genelleme yapma kapasitemizi kısıtlamaktadır.
9. Besin tüketimine ait verilerin 3 günlük besin tüketim anketleri kullanılarak toplanması, beslenme alışkanlıklarının tam bir resmini sunmada kısıtlılıklara neden olabilir.
10. Gelecekteki çalışmaların, çoklu merkezlerde daha geniş hasta grupları ile yürütülmesi ve besin tüketimlerinin daha uzun süreli olarak kaydedilmesi önerilmektedir.
11. Bu çalışma, fenilketonüri hastalarında beslenme, obezite ve kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki karmaşık ilişkileri anlamak adına önemli bir adım olmuştur. Gelecekteki araştırmaların, bu ilişkileri daha iyi anlamak ve fenilketonüri yönetiminde daha etkili stratejiler geliştirmek için daha kapsamlı bir perspektif sunması beklenmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Demirkol M, Baykal T, Hüner G. Doğumsal Metabolizma Hastalıklarına Yaklaşım. In: Ertuğrul T, editor. Neyzi O Pediatri Cilt 1. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2002. p. 651-88.
2. Moretti F, Pellegrini N, Salvatici E, Rovelli V, Banderali G, Radaelli G, et al. Dietary glycemic index, glycemic load and metabolic profile in children with Phenylketonuria. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017;27(2):176-82.
3. Lammardo AM, Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A, et al. Main issues in micronutrient supplementation in Phe Phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2013;110 Suppl:S1-5.
4. Mahan LK, Raymond JL. Krause's Food & the Nutrition Care Process: Elsevier; 2017.
5. Medzhitov R. Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. *Cell*. 2010;140(6):771-6.
6. Hess JM, Stephensen CB, Kratz M, Bolling BW. Exploring the Links between Diet and Inflammation: Dairy Foods as Case Studies. *Adv Nutr*. 2021;12(Suppl 1):1s-13s.
7. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*. 2014;17(8):1689-96.

8. Dhondt J. Laboratory diagnosis of Phenylketonuria. PKU and BH4: advances in Phenylketonuria and tetrahydrobiopterin Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft p. 2006:161-79.
9. Marx W, Veronese N, Kelly JT, Smith L, Hockey M, Collins S, et al. The Dietary Inflammatory Index and Human Health: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies. *Advances in Nutrition*. 2021;12(5):1681-90.
10. Bearn AG. Inborn errors of metabolism: Garrod's legacy. *Mol Med*. 1996;2(3):271-3.
11. Madden M. Phenylketonuria: Defects in amino acid metabolism. *Mol Med (SCJMM)*. 2004;5:57-61.
12. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(2-3):383-9.
13. Zeybek UDÇA. Doğumsal Metabolik Hastalıklarda Beslenme.
14. Blau N, Martinez A, Hoffmann GF, Thöny B. DNAJC12 deficiency: A new strategy in the diagnosis of hyperphenylalaninemias. *Mol Genet Metab*. 2018;123(1):1-5.
15. Braegger CP, Schwöbel M, Känel J, Werner ER, Thöny B, Blau N. Tetrahydrobiopterin in the treatment of infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Biochem Mol Med*. 1997;62(1):101-5.

16. ÖZALP İ. Fenilketonürlü Hastanın Tedavi ve İzlemi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1999;20(4):409-21.
17. ÇA Z. Fenilketonüri tarama programı. *Sağlam Çocuk İzlemi Sempozyum Dizisi*. 2003;35:65-71.
18. Garbade SF, Shen N, Himmelreich N, Haas D, Trefz FK, Hoffmann GF, et al. Allelic Phenotype values: a model for genotype-based phenotype prediction in phenylketonuria. *Genet Med*. 2019;21(3):580-90.
19. Burgard P, H. Lachman, R., H. Walter, J. *Inborn Metabolic Diseases*. 7 ed: Springer; 2022.
20. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. FAnylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):36.
21. Pardridge WM. Blood-Brain Barrier Carrier-Mediated Transport and Brain Metabolism of Amino Acids. *Neurochemical Research*. 1998;23(5):635-44.
22. Surtees R, Blau N. The neurochemistry of Phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*. 2000;159(2):S109-S13.
23. Ramaswami U, Smith I. Phenylketonuria. *Current Paediatrics*. 1997;7(4):251-5.
24. Blau N. PAH Gene Card Zurich, Switzerland2023 [Available from: <http://www.biopku.org/home/home.asp>].

25. Opladen T, Hoffmann GF, Kühn AA, Blau N. Pitfalls in Phenylalanine loading test in the diagnosis of dopa-responsive dystonia. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013;108(3):195-7.
26. Blau N, Spronsen F. Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin Metabolism. *Physician Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. 2014.
27. T.C. Sağlık Bakanlığı HSGM. [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk-ergen-sagligi-db/Programlar/FKU_Akis_Semasi.pdf.
28. Lehotay DC, Hall P, Lepage J, Eichhorst JC, Etter ML, Greenberg CR. LC-MS/MS progress in newborn screening. *Clin Biochem*. 2011;44(1):21-31.
29. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of FAnyketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab*. 2011;104 Suppl:S2-9.
30. Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen Ozel H, Lammardo AM, MacDonald A, et al. Dietary management practices in Phenylketonuria across European centres. *Clin Nutr*. 2009;28(3):231-6.
31. Pey AL, Martinez A. The activity of wild-type and mutant FAnylalanine hydroxylase and its regulation by Phenylalanine and tetrahydrobiopterin at physiological and pathological concentrations: an isothermal titration calorimetry study. *Mol Genet Metab*. 2005;86 Suppl 1:S43-53.

32. Blau N, Ichinose H, Nagatsu T, Heizmann CW, Zacchello F, Burlina AB. A missense mutation in a patient with guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency missed in the newborn screening program. *J Pediatr*. 1995;126(3):401-5.
33. Azen CG, Koch R, Friedman EG, Berlow S, Coldwell J, Krause W, et al. Intellectual Development in 12-Year-Old Children Treated for Phenylketonuria. *American Journal of Diseases of Children*. 1991;145(1):35-9.
34. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in Phenylketonuria. *Arch Dis Child*. 1990;65(5):472-8.
35. Ülker İ. ŞN. Fenilketonürde Beslenme ve Yeni Tedavi Yaklaşımları. *Güncel Pediatri*. 2018;16(2):187-98.
36. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on Phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):162.
37. van Calcar SC, Ney DM. 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. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(8):1201-10.
38. Al Hafid N, Christodoulou J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Transl Pediatr*. 2015;4(4):304-17.

39. Pena MJ, Pinto A, Daly A, MacDonald A, Azevedo L, Rocha JC, et al. The Use of Glycomacropeptide in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(11).
40. Lindegren ML, Krishnaswami S, Reimschisel T, Fannesbeck C, Sathe NA, McPheeters ML. A Systematic Review of BH4 (Sapropterin) for the Adjuvant Treatment of Phenylketonuria. *JIMD Rep*. 2013;8:109-19.
41. Lindner M, Gramer G, Garbade SF, Burgard P. Blood Phenylalanine concentrations in patients with PAH-deficient hyperphenylalaninaemia off diet without and with three different single oral doses of tetrahydrobiopterin: assessing responsiveness in a model of statistical process control. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(4):514-22.
42. Longo N, Arnold GL, Pridjian G, Enns GM, Ficicioglu C, Parker S, et al. Long-term safety and efficacy of sapropterin: the PKUDOS registry experience. *Mol Genet Metab*. 2015;114(4):557-63.
43. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D, Boesch C, et al. Large neutral amino acids block Phenylalanine transport into brain tissue in patients with Phenylketonuria. *J Clin Invest*. 1999;103(8):1169-78.
44. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, Rocca A, Joy P, Kemp A, et al. The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab*. 2007;91(1):48-54.
45. Gámez A, Sarkissian CN, Wang L, Kim W, Straub M, Patch MG, et al. Development of pegylated forms of recombinant *Rhodospiridium toruloides*

Phenylalanine ammonia-lyase for the treatment of classical Phenylketonuria. *Mol Ther*. 2005;11(6):986-9.

46. Longo N, Harding CO, Burton BK, Grange DK, Vockley J, Wasserstein M, et al. 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. *Lancet*. 2014;384(9937):37-44.

47. Longo N, Dimmock D, Levy H, Viau K, Bausell H, Bilder DA, et al. Evidence- and consensus-based recommendations for the use of pegvaliase in adults with phenylketonuria. *Genet Med*. 2019;21(8):1851-67.

48. Gupta S, Lau K, Harding CO, Shepherd G, Boyer R, Atkinson JP, et al. Association of immune response with efficacy and safety outcomes in adults with phenylketonuria administered pegvaliase in phase 3 clinical trials. *EBioMedicine*. 2018;37:366-73.

49. Ahmed SS, Rubin H, Wang M, Faulkner D, Sengooba A, Dollive SN, et al. Sustained Correction of a Murine Model of Phenylketonuria following a Single Intravenous Administration of AAVHSC15-PAH. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020;17:568-80.

50. AAV Gene Therapy Study for Subjects With PKU. 2021.

51. Oh H-J, Park E-S, Kang S, Jo I, Jung S-C. Long-Term Enzymatic and Phenotypic Correction in the Phenylketonuria Mouse Model by Adeno-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer. *Pediatric Research*. 2004;56(2):278-84.

52. Wagemaker G. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in inherited metabolic disorders. *Hum Gene Ther.* 2014;25(10):862-5.
53. van Spronsen FJ, van Dijk T, Smit GP, van Rijn M, Reijngoud DJ, Berger R, et al. Large daily fluctuations in plasma tyrosine in treated patients with Phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(6):916-21.
54. Sharman R, Sullivan K, Young R, McGill J. A preliminary investigation of the role of the Phenylalanine:tyrosine ratio in children with early and continuously treated Phenylketonuria: toward identification of "safe" levels. *Dev Neuropsychol.* 2010;35(1):57-65.
55. VANESSA. SHAW M, RD F. Clinical paediatric dietetics: Wiley Online Library; 2020.
56. MacLeod EL, Gleason ST, van Calcar SC, Ney DM. Reassessment of Phenylalanine tolerance in adults with Phenylketonuria is needed as body mass changes. *Mol Genet Metab.* 2009;98(4):331-7.
57. Pahwa R, Goyal A, Jialal I. Chronic Inflammation. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
58. Amanpour A, Çelelebi, F., Kahraman, I.G., Çelik, F. . Diyet İnflamatuvar İndeksi, İnflamasyon ve Beslenme. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi.* 2022;5:59-80.

59. Akpınar E. Experimental Inflammation Models Created in Laboratory Animals. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*. 2021;16(3):336-43.
60. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018;9(6):7204-18.
61. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehses JA, Seifert B, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1517-26.
62. Turner MD. The identification of TNFR5 as a therapeutic target in diabetes. *Expert Opin Ther Targets*. 2017;21(4):349-51.
63. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(2):141-50.
64. Dinarello CA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Role of IL-1beta in type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(4):314-21.
65. Green Corkins K. Nutrition-focused physical examination in pediatric patients. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(2):203-9.
66. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med*. 2021;42(3):199-214.

67. Hariharan R, Odjidja EN, Scott D, Shivappa N, Hébert JR, Hodge A, et al. The dietary inflammatory index, obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular risk factors and diseases. *Obes Rev.* 2022;23(1):e13349.
68. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(2):129-39.
69. Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(3):512-8.
70. Karczewski J, Śledzińska E, Baturo A, Jończyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. *Eur Cytokine Netw.* 2018;29(3):83-94.
71. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.* 2010;11(1):11-8.
72. Noland D. Inflammation and the pathophysiology of chronic disease. *Krause's food & nutrition care 14th ed St Louis Missouri: Elsevier.* 2017.
73. Bodur M, Ünal, R.N. Kronik Hastalıklar Ekseninde Diyetle Yüksek Fruktöz ve Doymuş Yağ Asitlerinin Kronik Düşük Derece İnflamasyon Üzerine Etkisi. *Çukurova Med J.* 2019;44(2):685-94.
74. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol.* 2014;222(3):R113-27.
75. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85-97.

76. Kılıçlı FM, Acıbuca, F. Kronik İnflamasyon, İnsülin Direnci ve Diyabet. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci-Special Topics. 2015;3(3):30-5.
77. Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani ES, Valderas-Martínez P, Salas-Salvadó J, et al. The Mediterranean diet pattern and its main components are associated with lower plasma concentrations of tumor necrosis factor receptor 60 in patients at high risk for cardiovascular disease. *J Nutr.* 2012;142(6):1019-25.
78. Medina-Remón A, Casas R, Tresserra-Rimbau A, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, et al. Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: a substudy of the PREDIMED trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(1):114-28.
79. Ley SH, Sun Q, Willett WC, Eliassen AH, Wu K, Pan A, et al. Associations between red meat intake and biomarkers of inflammation and glucose metabolism in women. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(2):352-60.
80. Marcason W. What is the anti-inflammatory diet? *J Am Diet Assoc.* 2010;110(11):1780.
81. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Nutr.* 2009;139(12):2365-72.
82. Shivappa N, Hébert JR, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Langlois M, Debruyne E, et al. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. *Br J Nutr.* 2015;113(4):665-71.

83. Tabung FK, Steck SE, Zhang J, Ma Y, Liese AD, Agalliu I, et al. Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women. *Ann Epidemiol.* 2015;25(6):398-405.
84. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public Health Nutr.* 2014;17(8):1825-33.
85. De Meyer T, Bekaert S, De Buyzere ML, De Bacquer DD, Langlois MR, Shivappa N, et al. Leukocyte telomere length and diet in the apparently healthy, middle-aged Asklepios population. *Sci Rep.* 2018;8(1):6540.
86. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
87. Almeida-de-Souza J, Santos R, Barros R, Abreu S, Moreira C, Lopes L, et al. Dietary inflammatory index and inflammatory biomarkers in adolescents from LabMed physical activity study. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(5):710-9.
88. Suhett LG, Vieira Ribeiro SA, Hermsdorff HHM, Silva MA, Shivappa N, Hébert JR, et al. Dietary inflammatory index scores are associated with atherogenic risk in Brazilian schoolchildren. *Public Health Nutr.* 2021;24(18):6191-200.
89. Rahbarinejad P, Asghari G, Yuzbashian E, Djazayeri A, Dehghan P, Moslehi N, et al. Dietary inflammatory index in relation to carotid intima media thickness among overweight or obese children and adolescents. *Annals of Nutrition and Metabolism.* 2019;75(3):179-86.

90. Buckland G, Northstone K, Emmett PM, Taylor CM. The inflammatory potential of the diet in childhood is associated with cardiometabolic risk in adolescence/young adulthood in the ALSPAC birth cohort. *Eur J Nutr.* 2022;61(7):3471-86.
91. MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):171.
92. Mazıcıoğlu MM, Hatipoğlu N, Oztürk A, Çiçek B, Ustünbaş HB, Kurtoglu S. Waist circumference and mid-upper arm circumference in evaluation of obesity in children aged between 6 and 17 years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(4):144-50.
93. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7(4):280-93.
94. Akın G. Antropometri ve Ergonomi. Ankara: İnksa Ofset Matbaacılık; 2001. 48-56 p.
95. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Seyhan S, Lokoglu F. Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2008;167(4):383-9.
96. Cicek B, Ozturk A, Unalan D, Bayat M, Mazicioglu MM, Kurtoglu S. Four-site skinfolds and body fat percentage references in 6-to-17-year old Turkish children and adolescents. *J Pak Med Assoc.* 2014;64(10):1154-61.

97. Rakıcıoğlu NEA. Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu Ölçü ve Miktarlar: Ata Ofset Matbaacılık; 2012.
98. BeBiS BBS-. Istanbul2019 [Series 8.2:]
99. Hermida-Ameijeiras A, Crujeiras V, Roca I, Calvo C, Leis R, Couce ML. Arterial stiffness assessment in patients with Phenylketonuria. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9322.
100. Bahr LS, Franz K, Mähler A. Assessing the (anti)-inflammatory potential of diets. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2021;24(5):402-10.
101. van Woudenberg GJ, Theofylaktopoulou D, Kuijsten A, Ferreira I, van Greevenbroek MM, van der Kallen CJ, et al. Adapted dietary inflammatory index and its association with a summary score for low-grade inflammation and markers of glucose metabolism: the Cohort study on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) and the Hoorn study. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;98(6):1533-42.
102. McNeill E, Channon KM. The role of tetrahydrobiopterin in inflammation and cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2012;108(5):832-9.
103. Lee IS, Shin G, Choue R. Shifts in diet from high fat to high carbohydrate improved levels of adipokines and pro-inflammatory cytokines in mice fed a high-fat diet. *Endocr J*. 2010;57(1):39-50.
104. Mozrzymas R, Duś-Żuchowska M, Kałużny Ł, Wenska-Chyży E, Walkowiak J. Phenylketonuria is not a risk factor for changes of inflammation

status as assessed by interleukin 6 and interleukin 8 concentrations. *Acta Sci Pol Technol Aliment*. 2016;15(2):221-5.

105. Giret C, Dos Santos Y, Blasco H, Paget C, Gonzalez L, Tressel N, et al. No evidence for systemic low-grade inflammation in adult patients with early-treated Phenylketonuria: The INGRAPH study. *JIMD Rep*. 2023;64(6):446-52.

106. Faverzani JL, Hammerschmidt TG, Mescka CP, Guerreiro G, Lopes FF, Delgado CA, et al. Increased cytokine levels induced by high Phenylalanine concentrations in late diagnosis PKU patients compared to early diagnosis: Anti-inflammatory effect of L-carnitine. *Cell Biochem Funct*. 2023;41(4):490-500.

107. Barragán-Vázquez S, Ariza AC, Ramírez Silva I, Pedraza LS, Rivera Dommarco JA, Ortiz-Panozo E, et al. Pro-Inflammatory Diet Is Associated with Adiposity during Childhood and with Adipokines and Inflammatory Markers at 11 Years in Mexican Children. *Nutrients*. 2020;12(12).

108. Shivappa N, Hebert JR, Marcos A, Diaz LE, Gomez S, Nova E, et al. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(6).

109. Bérard S, Morel S, Teasdale E, Shivappa N, Hebert JR, Laverdière C, et al. Diet Quality Is Associated with Cardiometabolic Outcomes in Survivors of Childhood Leukemia. *Nutrients*. 2020;12(7).

110. Rodrigues C, Pinto A, Faria A, Teixeira D, van Wegberg AMJ, Ahring K, et al. Is the Phenylalanine-Restricted Diet a Risk Factor for Overweight or Obesity

in Patients with Phenylketonuria (PKU)? A Systematic Review and Meta-Analysis.

Nutrients. 2021;13(10).

111. Sailer M, Elizondo G, Martin J, Harding CO, Gillingham MB. Nutrient intake, body composition, and blood Phenylalanine control in children with Phenylketonuria compared to healthy controls. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;23:100599.

112. Weng HL, Yang FJ, Chen PR, Hwu WL, Lee NC, Chien YH. Dietary intake and nutritional status of patients with Phenylketonuria in Taiwan. *Sci Rep*. 2020;10(1):14537.

113. Vazquez-Agra N, Fernandez-Crespo S, Marques-Afonso AT, Cruces-Sande A, Barbosa-Gouveia S, Martinez-Olmos MA, et al. The correlation of lipid profile and waist circumference with Phenylalanine levels in adult patients with classical Phenylketonuria. *Med Clin (Barc)*. 2023;160(9):385-91.

114. Arslan E, Gokcay GF. Special low protein foods for Phenylketonuria in Turkey: An examination of their nutritional composition compared to regular food. *Nutr Health*. 2023;2601060221146580.

115. Koletzko B, Beblo S, Demmelmair H, Hanebutt FL. Omega-3 LC-PUFA supply and neurological outcomes in children with Phenylketonuria (PKU). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48 Suppl 1:S2-7.

116. Thiele AG, Gausche R, Lindenberg C, Beger C, Arelin M, Rohde C, et al. Growth and Final Height Among Children With Phenylketonuria. *Pediatrics*. 2017;140(5).

117. Ilgaz F, Pinto A, Gökmen-Özel H, Rocha JC, van Dam E, Ahring K, et al. Long-Term Growth in Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(9).
118. Aldámiz-Echevarría L, Bueno MA, Couce ML, Lage S, Dalmau J, Vitoria I, et al. Anthropometric characteristics and nutrition in a cohort of PAH-deficient patients. *Clin Nutr*. 2014;33(4):702-17.
119. Rocha JC, MacDonald A, Trefz F. Is overweight an issue in Phenylketonuria? *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013;110:S18-S24.
120. Gokmen Ozel H, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Lammardo AM, Robert M, et al. Overweight and obesity in PKU: The results from 8 centres in Europe and Turkey. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2014;1:483-6.
121. Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, Soares G, Quelhas D, Ramos E, et al. Dietary treatment in Phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. *Mol Genet Metab*. 2012;107(4):659-63.
122. Yılmaz BK, Baykan A, Kardaş F, Kendirci M. Evaluation of the effect of obesity, dietary glycemic index and metabolic profiles on the cardiovascular risk in children with classical Phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2023;140(3):107677.
123. Silveira AM, Lima PL, Alves MRA, Soares RDL, Kanufre VdC, Rodrigues VdM, et al. Overweight/obesity in adolescents with Phenylketonuria: protective and predisposing factors. *Jornal de Pediatria*. 2022;98(1):104-10.

124. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, Mofidi S, Steiner R, DeVincentis E, et al. Nutrient intakes and physical growth of children with Phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *Journal of the American Dietetic Association*. 2003;103(9):1167-73.
125. The Reference Values for Arterial Stiffness C. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: ‘establishing normal and reference values’. *European Heart Journal*. 2010;31(19):2338-50.
126. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease—Is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis*. 2011;218(2):263-71.
127. Bodén S, Wennberg M, Van Guelpen B, Johansson I, Lindahl B, Andersson J, et al. Dietary inflammatory index and risk of first myocardial infarction; a prospective population-based study. *Nutr J*. 2017;16(1):21.
128. Bondonno NP, Lewis JR, Blekkenhorst LC, Shivappa N, Woodman RJ, Bondonno CP, et al. Dietary inflammatory index in relation to sub-clinical atherosclerosis and atherosclerotic vascular disease mortality in older women. *British Journal of Nutrition*. 2017;117(11):1577-86.
129. Asadi Z, Yaghooti-Khorasani M, Ghazizadeh H, Sadabadi F, Mosa-Farkhany E, Darroudi S, et al. Association between dietary inflammatory index and risk of cardiovascular disease in the Mashhad stroke and heart atherosclerotic disorder study population. *IUBMB Life*. 2020;72(4):706-15.

130. Vissers LE, Waller MA, van der Schouw YT, Hebert JR, Shivappa N, Schoenaker DA, et al. The relationship between the dietary inflammatory index and risk of total cardiovascular disease, ischemic heart disease and cerebrovascular disease: Findings from an Australian population-based prospective cohort study of women. *Atherosclerosis*. 2016;253:164-70.
131. Han Y, Jiang X, Qin Y, Zhao Y, Zhang G, Liu C. A cross-sectional study exploring the relationship between the dietary inflammatory index and hyperlipidemia based on the National Health and Nutrition Examination Survey (2005-2018). *Lipids Health Dis*. 2023;22(1):140.

8. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, 2-18 yaş arası fenilketonüri hastalarının tıbbi beslenme tedavisinde uygulanan fenilalanin kısıtlı diyetlerin inflamatuvar potansiyelinin belirlenmesi amacıyla Dİİ puanları ile biyobelirteç düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Yöntem: En az 1 yıldır takipli olan HFA hastalarının ve diyetine tam uyan FKÜ hastalarının besin tüketim durumları 3 günlük anketlerle değerlendirilmiştir. Her bir besin öğesinin kendine ait inflamatuvar katsayı ile çarpılmasından Dİİ skoru elde edilmiştir. Hesaplanan Dİİ skorları ile serum proinflamatur (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) ve antiinflamatuvar (IL 4, IL-10, IL-13) biyobelirteç düzeyleri ile Dİİ skoru ilişkisi incelenmiş ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışma için 75 olgu davet edilmiş, 60 olgu dahil edilmiştir. FKÜ hastaları HFA hastaları ve sağlıklı kontrolleri arasında diyetin inflamatuvar yükü ve proinflamatur/antiinflamatur sitokin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Diyetin inflamatuvar yükü ile biyobelirteçler düzeyleri veya antropometrik ölçüm değerleri arasında ilişki tespit edilmemiş ve FKÜ hastalarında da sağlıklı çocuklara göre artmış obezite prevalansı saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışma, fenilketonüri hastalarında fenilalanin kısıtlı diyetin inflamatuvar yükü etkilemediğini ve antropometrik parametrelerle diyet inflamatuvar indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını göstermektedir. Fenilketonüri hastalarında uygulanan diyetin arteriyel sertlik ve kardiyovasküler hastalık riski

üzerinde potansiyel bir etkisi olabileceği düşünölmekte olup gelecekte bu alana yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: diyet inflamatuvar indeks, fenilketonüri, biyobelirteç, ocuk



9. ABSTRACT

Aim: This study aimed to compare Dietary Inflammatory Index (DII) scores with biomarker levels to determine the inflammatory potential of phenylalanine-restricted diets applied in the medical nutrition therapy of phenylketonuria patients aged between 2 and 18 years.

Methods: The dietary intake status of phenylketonuria (PKU) patients strictly adhering to the diet and hyperphenylalaninemia (HPA) patients under follow-up for at least 1 year was assessed using 3-day surveys. DII scores were obtained by multiplying each food item by its specific inflammatory coefficient. The calculated DII scores were examined in relation to serum proinflammatory (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) and antiinflammatory (IL-4, IL-10, IL-13) biomarker levels, and comparisons were made with healthy children.

Results: Seventy-five cases were invited for the study, and 60 cases were included. No significant differences were found in the inflammatory load of the diet and proinflammatory/antiinflammatory cytokine levels among classical PKU patients, HPA patients, and healthy controls. There was no relationship detected between the inflammatory load of the diet and biomarker levels or anthropometric measurements.

Conclusion: The study indicates that the inflammatory load of the phenylalanine-restricted diet does not affect PKU patients. Furthermore, no significant relationship was found between anthropometric parameters and the dietary inflammatory index. While it is considered that the diet applied to PKU

patients may have a potential effect on arterial stiffness and cardiovascular disease risk, further studies are needed for a conclusive understanding.

Key words: Dietary Inflammatory Index, phenylketonuria, biomarker, children



10. EKLER

Ek-1 Etik Kurul Onay Belgesi

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU					
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara			
	TELEFON	0312 202 69 58			
	FAKS	0312 202 46 73			
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Fenilketonüri Hastası 2-18 Yaş Arası Çocuklarda Diyet İnflamatuvar İndeks ile Antiinflamatuvar-Biyobelirteçlerin İlişkisinin Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Leyla TÜMER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Araş. Gör. Dr. Pelin PEKÇETİN ŞİŞİK			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar-Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	07.04.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	07.04.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ 18.05.2023 Ver.no:2			
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐			
	DİĞER	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 455 Toplantı tarihi: 22.05.2023				
	Fenilketonüri Hastası 2-18 Yaş Arası Çocuklarda Diyet İnflamatuvar İndeks ile Antiinflamatuvar-Biyobelirteçlerin İlişkisinin Değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek 24.04. 2023 tarih ve 316 sayı ile uygun bulunmuştur. Proje yürütücüsünün 18.05.2023 tarih ile kurulumuza sunmuş olduğu bildiriminde; 1-Çalışmada bütçe değişikliğine gidildiği belirtilmiş olup buna göre; ilgili tıpta uzmanlık tezi çalışmasının bütçe kaynağının Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) olarak değiştirilmesi talebi, Etik Kurulumuzda incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Ekler: Ek 1- Etik Kurul Düzeltme /Değişiklik Formu (18.05.2023 tarih ve imzalı) Ek 2-Sorumlu araştırmacının Etik Kurul Başkanlığı'na durum bildirir dilekçesi (18.05.2023 tarih ve imzalı)				

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:		Toplantı tarihi: 22.05.2023					
	Ek 3-Güncellenmiş Araştırma Bütçe Formu (18.05.2023 tarih ve imzalı)							
	Ek 4-Proforma fatura örneği							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr Ebru ARHAN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi		Katılım		İmza
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ.ve Hast. AD. Nöroloji BD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒			
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒			
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mikro Kliniği AD.	Sağ.Bil Üniv Ankara Eğt Araşt.Hast.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒			
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÜYE	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Av. İlknur YILDIZ ÜYE	Hukukçu	Ankara 1.Barosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ.Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş.Gn.Md.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			

Ek-2 Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Onay Belgesi

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU				
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara		
	TELEFON	0312 202 69 58		
	FAKS	0312 202 46 73		
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Fenilketonüri Hastası 2-18 Yaş Arası Çocuklarda Diyet İnflamatuvar İndeks ile Antiinflamatuvar İnflamatuvar Biyobelirteçlerin İlişkisinin Değerlendirilmesi		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Leyla TÜMER		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF		
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)			
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Araş. Gör. Dr. Pelin PEKÇETİN ŞİŞİK		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar-Uzmanlık tezi		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	07.04.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	07.04.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ 18.05.2023 Ver.no:2		
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐		
	DİĞER	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:	Toplantı tarihi: 22.05.2023		
	Fenilketonüri Hastası 2-18 Yaş Arası Çocuklarda Diyet İnflamatuvar İndeks ile Antiinflamatuvar İnflamatuvar Biyobelirteçlerin İlişkisinin Değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek 24.04. 2023 tarih ve 316 sayı ile uygun bulunmuştur. Proje yürütücüsünün 18.05.2023 tarih ile kurulumuza sunmuş olduğu bildiriminde; 1-Çalışmada bütçe değişikliğine gidildiği belirtilmiş olup buna göre; ilgili tıpta uzmanlık tezi çalışmasının bütçe kaynağının Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) olarak değiştirilmesi talebi, Etik Kurulumuzda incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Ekler: Ek 1- Etik Kurul Düzeltme /Değişiklik Formu (18.05.2023 tarih ve imzalı) Ek 2-Sorumlu araştırmacının Etik Kurul Başkanlığı'na durum bildirir dilekçesi (18.05.2023 tarih ve imzalı)			

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:		Toplantı tarihi: 22.05.2023					
	Ek 3-Güncellenmiş Araştırma Bütçe Formu (18.05.2023 tarih ve imzalı)							
	Ek 4-Proforma fatura örneği							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr Ebru ARHAN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi		Katılım		İmza
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ.ve Hast. AD. Nöroloji BD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒			
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒			
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mikro Kliniği AD.	Sağ.Bil Üniv Ankara Eğt Araşt.Hast.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒			
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÜYE	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Av. İlkur YILDIZ ÜYE	Hukukçu	Ankara 1.Barosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ.Bak. Avrupa Birli. ve Dış İliş.Gn.Md.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐			

Ek-3 Veri Toplama Formu



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

BGOF'lar (2-8 yaş Hasta ,2-8 yaş Sağlıklı, 9-12 yaş hasta, 9-12 yaş sağlıklı, 13-18 yaş hasta 13-18 yaş sağlıklı)



**GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
“GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA
YER ALACAK “2-8 YAŞ HASTA ÇOCUKLAR” İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ**

Araştırma Projesinin Adı: “Fenilketonüri hastası 2-18 yaş arası çocuklarda diyet inflamatuvar indeks ile antiinflamatuvar-inflamatuvar biyobelirteçlerin ilişkisinin değerlendirilmesi”

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Leyla Tümer

Diğer Araştırmacıların Adı Arş. Gör. Dr. Pelin Pekçetin Şişik, Uzm. Dyt.Emine Aktaş, Doç. Dr. N. Mutlu Karakaş, Prof Dr. Hatice Paşaoğlu, Arş. Gör Dr. Ayşegül Karaoğlu

Sevgili.....

Araştırmayı ben (Dr. Leyla Tümer) ve başka bazı doktorlar birlikte yapıyoruz. Bu araştırmaya katılacak olursan, kan örneği yalnızca normal bir kan örneğinin parçası olarak alınacak. Kan alınırken canın biraz acıyabilir ama çabuk geçecektir. Kan tetkiklerinden bazı değerlere bakacağız ve bu değerlerin yaptığın diyet ile ilgisi olup olmadığını inceleyeceğiz.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer bu araştırmaya katılmak istemezsen, hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Anne adı- soyadı:

Baba adı-soyadı:

Annenin imzası:

Babanın imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: Leyla Tümer, Prof. Dr.

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gazi Hastanesi, Yenimahalle/Ankara

Tel.:

İmza:

Etik Kurul Düzeltme Formu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	26.062013/02	1/6



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



**GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA
YER ALACAK “2-8 YAŞ SAĞLIKLI ÇOCUKLAR” İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ**

Araştırma Projesinin Adı: “Fenilketonüri hastası 2-18 yaş arası çocuklarda diyet inflamatuvar indeks ile antiinflamatuvar-inflamatuvar biyobelirteçlerin ilişkisinin değerlendirilmesi”

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Leyla Tümer

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. Pelin Pekçetin Şişik, Uzm. Dyt. Emine Aktaş, Doç. Dr. N. Mutlu Karakaş, Prof. Dr. Hatice Paşaoğlu, Arş. Gör. Dr. Ayşegül Karaoğlu

Sevgili.....

Araştırmayı ben (Dr. Leyla Tümer) ve başka bazı doktorlar birlikte yapıyoruz. Bu araştırmaya katılacak olursan, kan örneği yalnızca normal bir kan örneğinin parçası olarak alınacak. Kan alınırken canın biraz acıyabilir ama çabuk geçecektir. Kan tetkiklerinden bazı değerlere bakacağız ve bu değerlerin yaptığın diyet ile ilgili olup olmadığını inceleyeceğiz.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer bu araştırmaya katılmak istemezsen, hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Anne adı- soyadı:

Baba adı-soyadı:

Annenin imzası:

Babanın imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: Leyla Tümer, Prof. Dr.

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gazi Hastanesi, Yenimahalle/Ankara

Tel:

İmza:

Etik Kurul Düzeltme Formu

Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
26.062013/02	2/6



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
**OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK
“GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA
YER ALACAK “9-12 YAŞ HASTA ÇOCUKLAR” İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ**

Araştırma Projesinin Adı: “Fenilketonüri hastası 2-18 yaş arası çocuklarda diyet inflamatuvar indeks ile antiinflamatuvar-inflamatuvar biyobelirteçlerin ilişkisinin değerlendirilmesi”

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Leyla Tümer

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. Pelin Pekçetin Şişik, Uzm. Dyt. Emine Aktas, Doç. Dr. N.Mutlu Karakas, Prof. Dr. Hatice Paşaoğlu, Arş. Gör Dr. Aysegül Karaoğlu

Sevgili.....

Benim adım Dr. Leyla Tümer. Senin şu andaki hastalığın olan fenilketonüri ile ilgili bir araştırma yapıyoruz. Amacımız yapmış olduğun düşük proteinli diyetin kanında bazı değerleri değiştirip değiştirmediğini görmek. Bu amaçla senden kontrolde verdiğin gibi bir kan örneği alacağız. Kan örneği yalnızca normal bir kan örneğinin parçası olarak alınacak ve bu kan örneği için fazladan iğne yapılmayacak. Bu kan örneğinden yaptığın diyet ile geçirdiğin enfeksiyon arasında ilişki olup olmadığına bakacağız.

Eğer sen de bu çalışmaya katılmak istersen, senden her zaman yaptığın diyetten farklı bir şey yapman istenmeyecek, sadece yediklerini not etmeni isteyeceğiz. Aldığımız bilgiler ve kan örnekleri başka bir çalışma için kullanılmayacak, imha edilecektir.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tetkik sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer bu çalışmaya katılmak istemezsen, hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu çalışmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Anne adı- soyadı:

Baba adı-soyadı:

Annenin imzası:

Babanın imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: Leyla Tümer, Prof. Dr.

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gazi Hastanesi, Yenimahalle/Ankara

Tel:5

İmza:

Etik Kurul Düzeltme Formu

Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
26.062013/02	3/6



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK
“GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA
YER ALACAK “9-12 YAŞ SAĞLIKLI ÇOCUKLAR” İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ**

Araştırma Projesinin Adı: “Fenilketonüri hastası 2-18 yaş arası çocuklarda diyet inflamatuvar indeks ile antiinflamatuvar-inflamatuvar biyobelirteçlerin ilişkisinin değerlendirilmesi”

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Leyla Tümer
Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. Pelin Pekçetin Şişik, Uzm. Dyt. Emine Aktaş, Doç. Dr. N. Mutlu Karakaş, Prof. Dr. Hatice Paşaoğlu, Arş. Gör Dr. Ayşegül Karaoğlu

Sevgili.....

Benim adım Dr. Leyla Tümer. Senin herhangi bir hastalığın olmayıp sağlıklısın. Ancak senin yaşında olup bazı hastalığı olan çocuklar var. Senin herhangi bir diyet kısıtlaman yokken bu çocuklar hastalığı nedeniyle bazı besinleri yemeleri sakıncalı. Bu yüzden bu hastalar protein kısıtlı besleniyor. Amacımız senin gibi normal beslenen çocuklar ile diyet yapan çocukların kanlarındaki bazı değerleri karşılaştırmak. Bu amaçla senden kontrolde verdiğin gibi bir kan örneği alacağız. Kan örneği yalnızca normal bir kan örneğinin parçası olarak alınacak ve bu kan örneği için fazladan iğne yapılmayacak. Bu kan örneğini senin yaşındaki diyet yapan çocukların kanı ile karşılaştıracacağız.

Eğer sen de bu çalışmaya katılmak istersen, senden her zaman yaptığından farklı bir şey yapman istenmeyecek. Yine her zamanki gibi yemeklerini yiyeceksin, sadece yediklerini not etmeni isteyeceğiz. Aldığımız bilgiler ve kan örnekleri başka bir çalışma için kullanılmayacak, imha edilecektir.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tetkik sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer bu araştırmaya katılmak istemezsen, hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Anne adı- soyadı:

Baba adı- soyadı:

Annenin imzası:

Babanın imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: Leyla Tümer, Prof. Dr.

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gazi Hastanesi, Yenimahalle/Ankara

Tel:

İmza:

Etik Kurul Düzeltme Formu

Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
26.062013/02	4/6



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK
“GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA
YER ALACAK “13-18 YAŞ HASTA ÇOCUKLAR” İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ**

Araştırma Projesinin Adı: “Fenilketonüri hastası 2-18 yaş arası çocuklarda diyet inflamatuvar indeks ile antiinflamatuvar-inflamatuvar biyobelirteçlerin ilişkisinin değerlendirilmesi”

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Leyla Tümer

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. Pelin Pekçetin Şişik, Uzm. Dyt. Emine Aktaş, Doç. Dr. N. Mutlu Karakaş, Prof. Dr. Hatice Paşaoğlu, Arş. Gör. Dr. Ayşegül Karaoğlu

Sevgili.....

Benim adım Dr. Leyla Tümer. Senin şu andaki hastalığın olan fenilketonüri hastalığı konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalıkta yaptığın düşük proteinli diyetin ve kullandığın tıbbi gıdaların senin sık hasta olman ile ilişkisi olup olmadığını belirlemektir.

Araştırmaya ben, doktor Dr. Leyla Tümer, Arş. Gör. Dr. Pelin Pekçetin Şişik, Uzm. Diyetisyen Emine Aktaş, Doç. Dr. N. Mutlu Karakaş, Prof. Dr. Hatice Paşaoğlu, Arş. Gör. Dr. Ayşegül Karaoğlu katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen, sana tedavi için yapılan işlemlerin dışında herhangi bir şey yapılmayacak. Kontrollerde verdiğin kan örneği dışında bir kan örneği alınmayacak. Diyetinde bir değişiklik yapılmayacak, normalde yaptığın diyetle devam edebilirsin, sadece yediklerini kaydetmen istenecek.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız. Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzayı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailine verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası: Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası: Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: Leyla Tümer, Prof. Dr.

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gazi Hastanesi, Yenimahalle/Ankara

Tel.:

İmza:

Etik Kurul Düzeltme Formu

Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
26.062013/02	5/6



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK
“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA
YER ALACAK “13-18 YAŞ SAĞLIKLI ÇOCUKLAR” İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ**

Araştırma Projesinin Adı: “Fenilketonüri hastası 2-18 yaş arası çocuklarda diyet inflamatuvar indeks ile antiinflamatuvar-inflamatuvar biyobelirteçlerin ilişkisinin değerlendirilmesi”

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Leyla Tümer

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. Pelin Pekçetin Şişik, Uzm. Dyt. Emine Aktaş, Doç. Dr. N. Mutlu Karakaş, Prof. Dr. Hatice Paşaoğlu, Arş. Gör. Dr. Ayşegül Karaoğlu

Sevgili.....

Benim adım Dr. Leyla Tümer. Çocuk metabolizma bölümünde takipli ve protein kısıtlaması olan hastalar için bir araştırma yapıyoruz. Onların yaptığı diyetlerin kanlarında bazı değerleri değiştirip değiştirmediklerini tespit etmeye çalışıyoruz. Amacımız bu hasta çocukların kandaki değerleri ile sizin gibi sağlıklı çocukların kan değerlerinde benzerlik ya da farklılık olup olmadığını saptamak.

Araştırmaya ben, doktor Dr. Leyla Tümer, Arş. Gör. Dr. Pelin Pekçetin Şişik, Uzm. Diyetisyen Emine Aktaş, Doç. Dr. N. Mutlu Karakaş, Prof. Dr. Hatice Paşaoğlu, Arş. Gör. Dr. Ayşegül Karaoğlu katılacaklar.

Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen, sana tedavi için yapılan işlemlerin dışında herhangi bir şey yapılmayacak. Senden fazladan bir kan örneği alınmayacak, alınmış olan kan örneklerinden bazı değerlere bakılacaktır.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir. Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: Leyla Tümer, Prof. Dr.

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gazi Hastanesi, Yenimahalle/Ankara

Tel:

İmza:

Etik Kurul Düzeltme Formu

Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
26.062013/02	6/6



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK OLAN
“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”
İÇİN “EBEVEYN” BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ**

Araştırma Projesinin Adı: Fenilketonüri Hastası 2-18 Yaş Arası Çocuklarda Diyet İnflamatuar İndeks ile Antiinflamatuar-Biyobelirteçlerin İlişkisinin Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Leyla TÜMER

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. Pelin Pekçetin Şişik, Uzm. Dyt.Emine Aktaş, Doç. Dr. N.Mutlu Karakaş, Prof Dr. Hatice Paşaoğlu, Arş. Gör Dr. Ayşegül Karaoğlu

Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan “FENİLKETONÜRİ HASTASI 2-18 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA DİYET İNFLAMATUAR İNDEKS İLE ANTIİNFLAMATUAR-İNFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni fenilketonüri hastası olan çocukları sizin sağlıklı çocuklarınızla karışıklığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı’ndan Prof. Dr. Leyla TÜMER sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, çocuğundan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?
“Fenilketonüri Hastası 2-18 Yaş Arası Çocuklarda Diyet İnflamatuar İndeks ile Antiinflamatuar-Biyobelirteçlerin İlişkisinin Değerlendirilmesi” isimli çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalında 2-18 yaş arası fenilketonüri tanısıyla izlemde olan 2-18 yaş arası çocuk olguların diyet bilgileri 3 günlük besin tüketim formları ile toplanacak olup rutinde alınan kan numulerinden (ek kan örneği alınmaksızın) inflamasyonu önleyen veya inflamasyona katkı sağlayan 6 adet belirteç çalışılacaktır. Elde edilen laboratuvar sonuçları ve sizin katkılarınızla toplanan diyet bilgileri arasında ilişki kurularak uygulanan diyetlerin inflamatuvar potansiyelleri belirlenecek ve uzun vadede fenilketonüri hastalarında kronik hastalıkların gelişimini/ilerleyişini önleyecek diyet modellerinin oluşturulmasına katkı sunmayı hedeflemekteyiz.

Çocuğum bu çalışmaya katılmalı mı? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp almaması tamamen size bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzu çalışmadan çekebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından çocuğunuz için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çocuğunuzun çalışmaya devam etmesinin yararlı olmayacağına karar verebilir ve onu çalışma dışı bırakabilir.

BGOF-Girişimsel olmayan-Çocuk hasta ebeveyni	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	1/3



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

Çocuğum bu çalışmaya katılırsa onu neler bekliyor?

Bu araştırma kapsamında çocuğunuza, tedavisi için yapılan rutin tetkik ve işlemlerin dışında herhangi bir girişim yapılmayacak veya ek kan numunesi alınmayacaktır. Normalde uyguladığı diyet dışında özel bir diyet uygulanmayacaktır. Rutin poliklinik kontrollerinde bakılan boy, kilo gibi antropometrik ölçümleri aynı şekilde kayıt edilecektir. Düzenli olarak başvurduğunuz diyetisyen kontrolleri öncesi tuttuğunuz 3 günlük besin tüketim kayıtları aynı şekilde tutulacaktır, yeni bir besin anketi formu uygulanmayacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, çocuğumun görebileceği olası bir zarar durumunda ne yapılacak?

Çalışmamız girişimsel olmayan bir klinik araştırma olup bilgilendirme sonrası sizlerden 3 günlük besin tüketim kayıtları ve poliklinik kontrolünüzde alınacak rutin kan tetkiklerinden çalışılması planlanan belirteçler çalışılacaktır (hastadan kesinlikle ek kan numunesi alınmayacaktır). Çalışmada herhangi bir tıbbi müdahale/diyet müdahalesi yapılmayacaktır. Çalışmadan kaynaklı potansiyel bir risk ve rahatsızlık oluşması beklenmemektedir.

Çocuğumun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?

Fenilketonüri tedavisinde uygulanan düşük fenilalaninli diyetlerin inflamatuvar özellikleri arttıkça büyüme gelişmenin-beslenme sorunlarının arttığını ve uzun vadede kronik hastalık gelişimini/ilerleyişini arttırdığını ön görmektedir. Bu alana yönelik yapacağımız çalışmamızın sonuçları ile daha güvenilir diyet modellerinin oluşturulup uygulanmasına ve hastalarımızın hastaliksız gelişimine katkı sunmayı hedeflemekteyiz.

Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, çocuğunuz ile ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ilacı ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

BGOF-Girişimsel olmayan-Çocuk hasta ebeveyni	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	2/3



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

ADI: Leyla Tümer
GÖREVİ: Prof. Dr.
TELEFON: 0505 485 44 84

(Katılımcı çocuğun ebeveyninin beyanı)

GÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalında, Prof. Dr. Leyla Tümer tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Leyla Tümer'i hastanesinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Velisinin adı- soyadı:

Tarih:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: Leyla Tümer, Prof. Dr.

Adres: GÜTF Hastanesi

Tel:

İmza:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.

BGOF-Girişimsel olmayan-Çocuk hasta ebeveyni	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	3/3



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK OLAN
“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”
İÇİN “EBEVEYN” BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Fenilketonüri Hastası 2-18 Yaş Arası Çocuklarda Diyet İnflamatuvar İndeks ile Antiinflamatuvar-Biyobelirteçlerin İlişkisinin Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Leyla TÜMER

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. Pelin Pekçetin Şişik, Uzm. Dyt.Emine Aktaş, Doç. Dr. N.Mutlu Karakaş, Prof Dr. Hatice Paşaoğlu, Arş. Gör Dr. Ayşegül Karaoğlu

Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan “FENİLKETONÜRİ HASTASI 2-18 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA DİYET İNFLAMATUAR İNDEKS İLE ANTIİNFLAMATUAR-İNFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni fenilketonüri hastası çocuklarımızın diyetleri ile annesi/babası olduğunuz sağlıklı çocuklarımızın diyetlerini karşılaştırarak diyet ile inflamasyon ve uzun dönem kronik hastalık ilişkisini açıklamak ve buna yönelik çocuklarımızın diyetlerini geliştirmektir. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı’ndan Prof. Dr. Leyla TÜMER sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, çocuğumdan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?
“Fenilketonüri Hastası 2-18 Yaş Arası Çocuklarda Diyet İnflamatuvar İndeks ile Antiinflamatuvar-Biyobelirteçlerin İlişkisinin Değerlendirilmesi” isimli çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalında 2-18 yaş arası fenilketonüri tanısıyla izlemde olan 2-18 yaş arası çocuk olguların diyet bilgileri ile sağlıklı çocuklarımızın 3 günlük besin tüketim kayıtları toplanacak olup rutinde alınan kan numulerinden inflamasyonu önleyen veya inflamasyona katkı sağlayan 6 adet belirteç çalışılacak ve diyet ile ilişkisi incelenecektir. **Çalışma boyunca çocuğunuza asla özel bir diyet önerilmeyecek olup ek kan örneği de kesinlikle alınmayacaktır.**

Çocuğum bu çalışmaya katılmalı mı? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp alması tamamen size bağlıdır. Eğer katılmasına izin vererseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzu çalışmadan çekebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından çocuğunuz için en uygun takip ve tedavi planı uygulanmaya devam edecektir.

BGOF-Girişimsel olmayan-Çocuk hasta ebeveyni	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	1/3



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

Çocuğum bu çalışmaya katılırsa onu neler bekliyor?

Bu araştırma kapsamında çocuğunuza, tedavisi için yapılan rutin tetkik ve işlemlerin dışında herhangi bir girişim yapılmayacak veya ek kan numunesi alınmayacaktır. Normalde uyguladığı diyet dışında özel bir diyet uygulanmayacaktır. Rutin poliklinik kontrollerinde bakılan boy, kilo gibi antropometrik ölçümleri aynı şekilde kayıt edilecektir. Doktor kontrolünüz sonrasında tükettiği besinleri miktarlarıyla birlikte 3 günlük liste şeklinde kısaca yazması istenecektir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, çocuğumun görebileceği olası bir zarar durumunda ne yapılacaktır?

Çalışmamız girişimsel olmayan bir klinik araştırma olup bilgilendirme sonrası sizlerden 3 günlük besin tüketim kayıtları ve poliklinik kontrolünüzde alınacak rutin kan tetkiklerinden çalışılması planlanan belirteçler çalışılacaktır (hastadan kesinlikle ek kan numunesi alınmayacaktır). Çalışmada herhangi bir tıbbi müdahale/diyet müdahalesi yapılmayacaktır. Çalışmadan kaynaklı potansiyel bir risk ve rahatsızlık oluşması beklenmemektedir.

Çocuğumun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?

Günümüzde diyetlerin inflamatuvar potansiyelinin hastalık oluşumunu kolaylaştırıcı özellikte olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda hem fenilketonüri hastalarının hem de sağlıklı çocukların diyet özellikleri incelenecek, vücut ölçümleri kayıt edilecek. Gelişimlerinin yaşlarına göre uygunluğu değerlendirilecektir. Risk temsil eden diyet özellikleri varsa tespit edilerek iyileştirilmesi için uzman diyetisyenimiz ve tarafımızca beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri önerileri sunulacak ve klinik takip gerekliliği nedeniyle çocuğunuz izleme alınacaktır.

Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, çocuğunuz ile ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ilacı ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

BGOF-Girişimsel olmayan-Çocuk hasta ebeveyni	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	2/3



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

ADI: Leyla Tümer
GÖREVİ: Prof. Dr.
TELEFON: 0505 485 44 84

(Katılımcı çocuğun ebeveyninin beyanı)

GÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalında, Prof. Dr. Leyla Tümer tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Leyla Tümer'i hastanesinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Velisinin adı- soyadı:

Tarih:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: Leyla Tümer, Prof. Dr.

Adres: GÜTF Hastanesi

Tel:

İmza:

**AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI
ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.**

BGOF-Girişimsel olmayan-Çocuk hasta ebeveyni	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	3/3

Ek-4 Besin Tüketim Anketi

	ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI AB.D. BESİN TÜKETİM ANKETİ	
--	---	--

TARİH:

HASTA PROTOKOL NO:

HASTA SIRA NO:

VÜCUT AĞIRLIĞI:

BOY:

ÖĞÜN (Ne Zaman Yedi?)	BESİN ADI (Ne Yedi?)	BESİN MİKTARI (Ne Kadar Yedi?)
KAHVALTI		
ARA ÖĞÜN		
ÖĞLE		
ARA ÖĞÜN		
AKŞAM		
ARA ÖĞÜN		

1.Sıvı besinlerin miktarını bardak ölçüleri kullanarak belirtiniz:



ÖRNEK:
*1 su bardağı süt
*1 çay bardağı yoğurt
*1 fincan meyve suyu

2.Katı Besinlerin miktarını kaşık veya kepçe ölçüleri kullanarak belirtiniz:



ÖRNEK:
*1 çay kaşığı pekmez
*1 tatlı kaşığı bal
*4 yemek kaşığı taze fasulye
*3 yemek kaşığı kuru fasulye
*6 yemek kaşığı pirinç pilavı
*3 yemek kaşığı makarna
*1 kepçe mercimek çorba

3.Meyveleri boyutlarına göre belirtiniz:

ÖRNEK:
*1 küçük boy elma
*3 orta boy kayısı
*1 büyük boy muz
*10 orta boy çilek

4.Ekmekleri dilim olarak belirtiniz:

ÖRNEK:
*1 ince dilim ekmek (25 gr)
*Çeyrek ekmek
*Yufka ekmeğin yarısı

5.Et grubu için:

ÖRNEK:
*1 köfte büyüklüğünde tavuk eti (30 gr)
*5 ince dilim sucuk
*1 kibrit kutusu büyüklüğünde beyaz peynir
*1 yemek kaşığı tulum peyniri
*1 orta boy yumurta

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Pelin

Soyadı : Pekçetin Şişik