T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA ÖĞÜN TOLERANS TESTİNDE HORMON DİNAMİKLERİ VE DOYGUNLUK İNDEKSİNİN ARAŞTIRILMASI

Uzm. Dyt. Gülcan ARUSOĞLU

Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ

ANKARA
2012

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA ÖĞÜN TOLERANS TESTİNDE HORMON DİNAMİKLERİ VE DOYGUNLUK İNDEKSİNİN ARAŞTIRILMASI

Uzm. Dyt. Gülcan ARUSOĞLU

Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gülden KÖKSAL

ANKARA
2012

Anabilim Dalı: Beslenme ve Diyetetik

Program: Beslenme ve Diyetetik

Tez Başlığı: Polikistik Over Sendromlu Olgularda (PKOS) Öğün Tolerans Testinde (ÖTT) Hormon Dinamikleri ve Doygunluk İndeksinin (Dİ) Araştırılması.

Öğrenci Adı-Soyadı: Gülcan ARUSOĞLU

Savunma Sınavı Tarihi: 3 Temmuz 2012

Bu çalışma jürimiz tarafından doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	*Prof. Dr. Gülden PEKCAN* *(Hacettepe Üniversitesi)*	
Tez danışmanı:	*Prof. Dr. Gülden KÖKSAL* *(Hacettepe Üniversitesi)*	
Üye:	*Doç. Dr. Muhittin TAYFUR* *(Başkent Üniversitesi)*	
Üye:	*Prof. Dr. Sabahat TEZCAN* *(Hacettepe Üniversitesi)*	
Üye:	*Prof. Dr. Murat BAŞ* *(Başkent Üniversitesi)*	

ONAY

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

Prof. Dr. M. Kadri ALTUNDAĞ

Müdür

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde proje yürütücüsü olarak görev yapan tez danışmanı hocam Prof.Dr. Sayın Gülden KÖKSAL'a,

Çalışmanın planlanmasından itibaren sorumlu araştırmacı olarak görev yapan, bana uygulama olanağı sağlayan ve yayın sürecinde engin deneyimlerinden yararlandığım hocam endokrinolog Prof. Dr. Sayın Okan Bülent YILDIZ'a,

Araştırmanın planlanması ve TUBİTAK'na başvuru sürecinde yol gösterici çok değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Sayın Sabahat TEZCAN'a,

Veri toplama sürecinde destek veren Endokrin Polikliniği'nde çalışan Dr. Neşe ÇINAR, Dr. Kadriye AYDIN ve Doç. Dr. Duygu AKSOY YAZGAN'a,

ELISA kitlerinin analizlerinde yardımcı olan, gerektiğinde hafta sonlarında dahi GATA'nde seri halde birlikte çalıştığımız Yard.Doç.Dr.Sn Serkan TAPAN'a,

H.Ü. Çocuk Hastanesi Endokrin Laboratuvarı'nda çalışan ve kitlerin RIA analizlerinde yardımcı olan Kimya Yüksek Mühendisi Sayın Havva OĞUZ'a,

Klinikte her anlamda bir bütün olarak beraber çalıştığımız sağlık teknisyeni Metin ÖDEVCİ'ye, venöz kateterleri hastalarıma başarı ile bıkmadan takan hemşire Sayın Süreyya KAYA'ya, hastalarımı bekletmeyen sekreter Sayın Cevdet ÇELİK'e, Zeliha GÜVEN'e ve Nurgül TANRIVERDİ'ye ve isimleri ile hitap edemediğim tüm diğer personele,

Beslenme ve Diyetetik Laboratuvarları'nda mesaisini erteleyerek -80 ^{o}C dolabı ile uzun süre çalışmama olanak sağlayan laborant Namık YİĞİT'e,

Verilerin istatistiksel açıdan değerlendirilmesinde verdikleri destekten ötürü Araş.Gör. Jale KARAKAYA, Dr. Umut ARSLAN'a ve Eda ÖZTÜRK'e,

Hayatımın her sürecinde olduğu gibi, beni bu tezi yazabilecek günlere getiren, girdaplı yolları aşabilmemin her aşamasında sabrını, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve beni daima yüreklendiren, ilgi, sevgi ve anlayış ile çalışmalarıma destek veren değerli aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi ve TUBITAK'nun ilgi ve yakınlık gösteren çok değerli çalışanlarına bu vesile ile teşekkür ederim.

Araş.Gör.Uzm.Dyt.Gülcan ARUSOĞLU

ÖZET

Arusoğlu G. Polikistik over sendromlu (PKOS) olgularda öğün tolerans testinde (ÖTT) hormon dinamikleri ve doygunluk indeksinin (DI) araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Programı Doktora Tezi, Ankara, 2012. Bu çalışma, Ankara ili şehir merkezinde yaşayan Hacettepe Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran yeni PKOS tanısı alan normal ağırlıktaki 18 PKOS olgusunda ve sağlıklı olduğu belirlenen, yaş ve beden kütle indeksi (BKI) yönünden grup eşleştirmesi yapılan 18 kadın birey üzerinde yürütülmüş bir müdahale çalışmasıdır. Polikistik over sendromlu olgulara çalışma başlangıcı ve bitiminde öğün tolerans testi (ÖTT) uygulanarak iştah hormonlarından ghrelin, kolesistokinin, peptid YY'nin ve subjektif doygunluğun test diyetine verdiği postprandiyal yanıtlara bakılmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 21.7±3.4 yıl, beden kütle indeksleri (BKI) 22.2±3.3 kg/m^2' dir. Bireylerden gece açlığını takiben 8:30-9:00 arasında hormonal ölçümler için venöz kateter takılarak bazal kan örnekleri, test yemeğinin (300 kkal; %16 proteinden, %29.2 yağdan, %53.8 karbonhidrattan gelen enerji) ardından 3 saat süresince 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180. dakikalarda alınmıştır. Hastalara tedavi süresince 3 ay süre ile oral kontraseptif (OK) olarak yeni sınıf düşük doz estrojen/drospirenon kombinasyonu (EE/DRSP) verilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre PKOS'ta 3 aylık tek başına EE/DRSP tedavisi açlık ve AUC_{ghr}, açlık ve AUC_{CCK}, açlık ve $AUC_{PYY,}$ açlık ve AUC_{DI}, vücut ağırlığı, vücut yağı miktarı ve dağılımı değerlerini istatistiksel olarak farklılaştırmamıştır ($p>0.05$). Tedavi sonunda bel çevresi (bazal: 75.9±6.8, tedavi sonu: 72.4±6.6 cm; $p=0.05$) ve bel kalça çevresi oranı (bazal: 0.77±0.04, tedavi sonu: 0.74±0.05; $p=0.03$) bazal değerlere göre azalmıştır. Tedavi öncesinde PKOS'lularda, BKI ile $AUC_{ghrelin}$ değerleri ($r=-0.522$, $p=0.026$) arasında istatistiksel olarak önemli ölçüde negatif bir ilişki görülmüştür. Testosteron ile AUCghr ($r=0.579$, $p=0.012$) pozitif yönde ve istatistiksel olarak önemli bir ilişki göstermiştir. Tedavi öncesinde AUC_{CCK} ve AUC_{PYY} ($r=0.644$; $p=0.013$) pozitif ilişki göstermiştir. Sonuç olarak zayıf PKOS'lular çalışmanın başında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli ölçüde daha zayıf postprandiyal ghrelin supresyonu (AUC_{GHR} PKOS: 118444.7±34883.4 ve kontrol: 159000.5±69660.2 pg/mL/180 dk, $p=0.04$) ile ilişkilendirilmiş ancak diğer peptidler, subjektif doygunluk veya besin alımı ile ilişkilendirilmemiştir. İştah düzenlenmesinin PKOS'da bozulduğu ve OKs'lerin iştahın düzenlenmesi ve ağırlık denetimine olan etkisi ile ilgili daha ileri randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Besin alımı, iştahın düzenlenmesi, polikistik over sendromu, iştah hormonları, EE/DRSP.

Destekleyen Kurumlar: H.Ü.B.A.B (109.DO5.401.001) ve TUBITAK (109S284) tarafından desteklenmiştir**.**

ABSTRACT

Arusoglu G. The investigation of hormon dynamics and satiety index (SI) by meal tolerance test (MTT) in Polycystic ovary syndrome (PCOS). Hacettepe University, Faculty of Health Sciences, Program of Nutrition and Dietetics, PhD thesis, Ankara, 2012. A randomized controlled trial is conducted on new diagnosed polycystic ovary syndrome (PCOS) outpatients and healthy controls at Hacettepe University, Department of Endocrinology and Metabolism in Ankara. The study is aimed to examine appetite and appetite hormones before and after 3 cycles of low dose oral contraceptive pills (OCPs) containing ethinyl-estradiol and drospirenon in lean women with PCOS and to compare it with age and weight matched healthy women. A cannula inserted into a forearm vein, and an overnight fasting venous blood sample was drawn between 08.30 and 11.30 to measure postprandial plasma total ghrelin, cholecystokinin, and PYY concentrations at 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, and 180 minutes by meal tolerance test (MTT). After given a standart liquid test diet (300 kkal; 16% protein, 29.2% fat, 53.8% carbohydrate of energy), the 3 hormones and subjective satiety index (SI) were measured and evaluated for appetite differences before and after OCs therapy. Mean (±SD) age and body mass index (BMI) were 21.7±3.4 year and 22.2±3.3 kg/m^2 respectively. Our results in PCOS group suggest that PCOS treatment for three months alone with EE/DRSP had no adverse effect on BMI, subjective satiety and other postprandial gut peptides. Women with PCOS had significantly ($p=0.04$) lower AUC for ghrelin concentrations (118444.7±34883.4 pg/mL/180 min) before treatment according to healthy women without PCOS (159000.5±69660.2 pg/mL/180 min). Waist circumference (before 75.9±6.8, after 72.4±6.6 cm; $p=0.05$) and waist to hip ratio (before 0.77±0.04, after 0.74±0.05; $p=0.03$) decreased significantly. There was a negative correlation between BMI and postprandial ghrelin ($r=-0.522$, $p=0.026$) and a positive correlation between testosterone and AUC_{ghr} ($r=0.579$, $p=0.012$). As a conclusion lean PCOS women were associated with lower pp ghrelin concentrations but not with other gut peptides and subjective satiety according to controls before therapy. Larger randomized controlled studies are needed to resolve controversies about EE/DRSP in appetite and weight management in lean PCOS.

Keywords: Energy intake, appetite regulation, polycystic ovary syndrome, appetite hormones, EE/DRSP.

Supported by H.U.B.A.B (109.DO5.401.001) and TUBITAK (109S284).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam	1
1.2. Amaç ve Hipotez	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Kiloluluk ve Obezite	5
2.2. İnsülin ve İnsülin Salınımı	7
2.2.1. Obezite ve İnsülin Direnci (ID)	7
2.2.2. İnsülin Direnci Tedavisi	9
2.3. Polikistik Over Sendromu (PKOS) Tanımı ve Prevalansı	10
2.3.1. PKOS Tanısının Konulması	12
2.3.2. Obezitenin PKOS ile İlişkisi	15
2.3.2.1. Obezite ve Üreme Parametreleri	15
2.3.2.2. Obezite ve PKOS	16
2.4. Polikistik Over Sendromu, İD ve Hiperinsülinemi	17
2.5. Polikistik Over Sendromu Tedavisi	19
2.5.1. Polikistik Over Sendromu Tedavisine Genel Yaklaşım	19
2.5.2. Polikistik Over Sendromunda Diyet Yönetimi/Denetimi	21
2.6. İştah Kontrolüne Genel Bakış	23
2.6.1. Doygunluk (Tokluk) Prensipleri	23
2.6.2. İştahın Hormonlarla Kontrolü	23

2.6.3. İştah Kontrolüne İlişkin Teoriler 27
(Glukostatik, Lipostatik ve Aminostatik Teori)
2.7. Hipotalamus- Gastrointestinal Sistem- Yağ Hücresi Aksı 28
2.8. Gut Hormonları (Kolesistokinin, Peptit YY ve Ghrelin) 36
2.8.1. Kolesistokinin (CCK) 36
2.8.2. Peptid YY 3-36 37
2.8.3. Ghrelin 39
2.8.3.1. Ghrelinin İştah Üzerine Etkisi 41
2.8.4. İştahın Değerlendirilmesi 42
2.9. İştah Hormonları, Obezite ve Diyet Bileşimi 43
2.10. İştah Hormonları ve PKOS 44
3. BİREYLER VE YÖNTEM 46
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi 46
3.2. Araştırmanın Genel Planı 49
3.3. Araştırma Verilerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi 52
3.3.1. Antropometrik Ölçümler 52
3.3.2. Bireylerin Besin Tüketim Durumunun Saptanması 57
3.3.3. İnsulin Direncinin (ID) Belirlenmesi 58
3.3.4. Öğün Tolerans Testi (ÖTT) Protokolü 59
3.4. Laboratuvar İnceleme 61
3.5. İstatistiksel Analiz 61
4. BULGULAR 63
4.1. PKOS ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri 63
4.2. PKOS ve Kontrol Grubunun Genel Beslenme Alışkanlıkları 67
4.3. PKOS ve Kontrol Grubunun Günlük Enerji ve Besin Öğesi Alımları 71
4.4. PKOS Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki ve Kontrol Grubunun Klinik, Biyokimyasal ve Hormonal Parametreleri 75
4.5. PKOS ve Kontrol Grubunun Antropometrik Ölçümleri ve Fiziksel Aktivite Durumuna İlişkin Bulgular 87
4.6. PKOS ve Kontrol Grubunun Vücut Bileşimlerine İlişkin Bulgular 93

4.7. PKOS ve Kontrol Grubunun Klinik, Biyokimyasal Parametreleri ve Hormon Yanıtları Arasındaki İlişkilere İlişkin Bulgular 96
Özet Bulgular Tablosu 98
5. TARTIŞMA 102
5.1. PKOS ve Kontrol Grubuna İlişkin Genel Özelliklerin Değerlendirilmesi 103
5.2. PKOS ve Kontrol Grubunun Genel Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi 109
5.3. PKOS ve Kontrol Grubunun Günlük Enerji ve Besin Öğesi Alımlarının Değerlendirilmesi 113
5.4. PKOS ve Kontrol Grubunun Bazal ve Çalışma Sonundaki Klinik, Biyokimyasal ve Hormonal Değişimlerin Değerlendirilmesi 120
5.5. PKOS ve Kontrol Grubunun Antropometrik Ölçümleri ve Fiziksel Aktivite Durumlarının Değerlendirilmesi 128
5.6. PKOS ve Kontrol Grubunun Vücut Bileşimlerinin Değerlendirilmesi 136
5.7. PKOS ve Kontrol Grubunun Klinik, Biyokimyasal ve Hormon Yanıtları Arasındaki İlişkilerin Değerlendirilmesi 138
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER 144
KAYNAKLAR 161
EKLER
EK 1: Etik Kurul Kararı
EK 2: Aydınlatılmış Onam Formu ve Katılımcı Beyanı (Hasta ve Kontrol)
EK 3: Kişisel Bilgi Formu
EK 4: Antropometrik Ölçümler ve Vücut Bileşimi Formu
EK 5: Kan Bulguları Formu
EK 6: Örnek Besin Tüketim Kaydı Formu
EK 7: 24 Saatlik Besin Tüketim Kayıt Formu 1./2./3.günler için
EK 8: 1-74 Yaş Grubu Kadınlarda Beden Kütle İndeksi Referans Değerleri-NCHS
EK 9 (a ve b): 18-74 Yaş Grubu Kadınlarda Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı

ve Üst Orta Kol Çevresi Referans Değerleri – NCHS
EK 10: Doygunluk İndeksi
EK 11: Eğri Altında Kalan Alan Hesabı (AUC- Yamuk yöntemi)
EK 12: ABBOTT Ensure Plus İçerik
EK 13: Standart Konsantrasyon Eğrileri
Boş sayfa

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AgRP	:	Aguti İlişkili Protein
ASRM	:	American Society for Reproductive Medicine
AUC	:	Eğri Altında Kalan Alan
BKI	:	Beden Kütle İndeksi
BKO	:	Bel-Kalça Çevresi Oranı
BMH	:	Bazal Metabolizma Hızı
CV	:	Cofficient of Variation (DK: Değişim katsayısı)
CCK	:	Kolesistokinin
DEXA	:	Çift enerjili X ışını absorpsiyometrisi (Dual-energy X-ray absorptiometry)
Dk	:	Dakika
DHEA	:	Dihidroepi androstenedion
DHEAS	:	Dihidroepi androstenedion sulfat
DRI	:	Diyetle Referans Alım Düzeyi (Dietary Reference Intakes)
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
EE/DRSP	:	Etinilestradiol drospirenon kombinasyonu
EFSA	:	Avrupa Besin Güvenliği Otoriteleri (European Food Safety Authority)
ESHRE	:	Avrupa Üreme ve Embriyoloji Derneği (European Society for Human Reproduction and Embryology)
FAI	:	Serbest Androjen İndeksi (Free Androgen Index)
FAO	:	Besin ve Tarım Örgütü (Food and Agriculture Organization)
GI	:	Glisemik İndeks
GIS	:	Gastro İntestinal Sistem
HA	:	Hiperandrojenizm
HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA-IR	:	Homeostatik model-insülin direnci (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance)

IOM	:	Amerikan Ulusal Bilimler Akademisi Tıp Enstitüleri (Institute of Medicine)
KVH	:	Kardiyovasküler Hastalıklar
LBM	:	Yağsız vücut kütlesi (Lean Body Mass)
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NALFD	:	Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer yağlanması
NCHS	:	Amerikan Ulusal Sağlık İstatistik Merkezi (National Center for Health Statistics)
NHANES-I	:	Amerika'nın Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması -I (National Health and Nutrition Examination Survey)
NIH	:	Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health)
OGTT	:	Oral Glikoz Tolerans Testi
OK	:	Oral kontraseptif
OXM	:	Oksintomodülin
ÖTT	:	Öğün Tolerans Testi
PG	:	Postprandiyal glukoz
PKO	:	Polikistik over
PKOS	:	Polikistik over sendromu
PP	:	Pankreatik peptidler
Pp	:	Postprandiyal
PYY	:	Peptid YY
QUICK I	:	Kantitatif İnsülin Duyarlılık Kontrol İndeksi (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)
RDA	:	Önerilen Besin Ve Enerji Öğesi Alım Miktarları (Recommended Dietary Allowances)
SHBG	:	Seks hormonu bağlayıcı globülin
SAD	:	Subkutan adipoz doku
SYA	:	Serbest yağ asitleri
TDKK	:	Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı
ÜOKÇ	:	Üst Orta Kol Çevresi
VKI	:	Vücut Kütle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 2.1.	Kistlerin yumurtalıktaki görünümü	10
Şekil 2.2.	Normal over ile polikistik overin görünümü	14
Şekil 2.3.	Kas ve yağ hücresinin yapısı	22
Şekil 2.4.	Besin alımı düzenlenmesinde peptitlerin sentezlendiği bölgeler	27
Şekil 2.5.	Enerji homeostazı için bir çalışma modeli	30
Şekil 2.6.	Periferal sinyaller tarafından kontrol edilen enerji homeostazı	33
Şekil 2.7.	Besin alımını düzenleyen ve en çok çalışılan GI peptidler	35
Şekil 4.1.	PKOS bazal ve kontrol grubunun OGTT'de AUC_{Glukoz} değerleri	78
Şekil 4.2.	PKOS bazal ve kontrol grubunun OGTT'de ortalama glukoz değerleri	78
Şekil 4.3.	PKOS bazal ve kontrol grubunun OGTT'de $AUC_{İnsülin}$ değerleri	79
Şekil 4.4.	PKOS bazal ve kontrol grubunun OGTT'de ortalama insülin değerleri	79
Şekil 4.5.	PKOS bazal ve tedavi sonrası ve kontrol grubunun ÖTT'nde $AUC_{Ghrelin}$ değerleri	83
Şekil 4.6.	EE ve DRSP kullanan polikistik over sendromlu hastaların tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubunun ÖTT'ne verdikleri yanıtların ortalama toplam ghrelin değişimleri	83
Şekil 4.7.	PKOS bazal ve tedavi sonrası ve kontrol grubunun ÖTT'nde AUC_{PYY} değerleri	84
Şekil 4.8.	EE ve DRSP kullanan polikistik over sendromlu	84

hastaların tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubunun ÖTT'ne verdikleri yanıtların ortalama PYY_{3-36} değişimleri

Şekil 4.9. PKOS bazal ve tedavi sonrası ve kontrol grubunun ÖTT'nde $AUC_{CCK26-33}$ değerleri 85

Şekil 4.10. EE ve DRSP kullanan polikistik over sendromlu hastaların tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubunun ÖTT'ne verdikleri yanıtların ortalama CCK değişimleri 85

Şekil 4.11. PKOS bazal ve tedavi sonrası ve kontrol grubunun ÖTT'nde AUC_{DI} değerleri 86

Şekil 4.12. EE ve DRSP kullanan polikistik over sendromlu hastaların tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubunun ÖTT'ne verdikleri yanıtların ortalama doygunluk indeksi (DI) değişimleri 86

TABLOLAR DİZİNİ

		Sayfa
Tablo 2.1.	Erkek ve kadının ortalama beden bileşimi (%)	7
Tablo 2.2	İnsülinin over fonksiyonu üzerindeki etkileri	18
Tablo 2.3.	İştah kontrolünde rol alan hipotalamik ve gut peptidleri	32
Tablo 2.4.	Gastrointestinal hormonlar	43
Tablo 3.1.	Çalışmaya alınmama kriterleri	48
Tablo 3.2	19 yaş ve üzeri kadınlarda Beden Kütle İndeksi (BKI) sınıflaması ve kesim noktaları (kg/m^2) (WHO)	54
Tablo 3.3.	Cinsiyete bağlı bel çevresi ve bel/kalça çevresi oranı (BKO) sınıflandırması	55
Tablo 4.1.	PKOS ve kontrol grubunun BKI temel kesişim noktalarına göre dağılımları	64
Tablo 4.2.	PKOS ve kontrol grubunun demografik özelliklerine göre dağılımları	65
Tablo 4.3.	PKOS ve kontrol grubunun ailesel öykülere göre dağılımları	66
Tablo 4.4.	PKOS ve kontrol grubunun beslenme alışkanlıkları	68
Tablo 4.5.	PKOS ve kontrol grubundaki kadınların kendi beyanlarına göre bir öğünde yemek yeme süreleri, su ve sıvı tüketimlerine ilişkin ortalama ve standart sapma, ortanca, en az ve en çok değerleri	70
Tablo 4.6.	PKOS ve kontrol grubunun 3 günlük enerji ve besin öğeleri alımlarının günlük ortalamaları	73
Tablo 4.7.	PKOS grubunun ve kontrol grubunun günlük enerji ve besin öğelerinin DRI, EFSA ve IOM'a göre karşılanma değerlerinin yüzdesi (%)	74
Tablo 4.8.	Bazal PKOS grubu ve kontrol grubunun klinik,	77

	hormonal, metabolik ve biyokimyasal parametreleri	
Tablo 4.9.	EE/DRSP kullanan PKOS grubunun tedavi öncesine ve sonrasına ait hormonal parametreleri	82
Tablo 4.10.	Bazal PKOS ve kontrol grubunun tedavi almadan önceki son bir yılda vücut ağırlığı değişimlerine göre dağılımları	87
Tablo 4.11.	Bazal PKOS ve kontrol grubunun antropometrik ölçümleri	88
Tablo 4.12.	PKOS grubunun tedavi öncesi ve sonrasına ait antropometrik ölçümler	89
Tablo 4.13.	Bazal PKOS ve kontrol grubundaki kadınların fiziksel aktivite durumlarının değerlendirilmesi	90
Tablo 4.14.	Bazal PKOS ve kontrol grubunda bel/boy oranının değerlendirilmesi	91
Tablo 4.15.	PKOS grubunun tedavi öncesi ve sonrasına ait bel/boy oranının değerlendirilmesi	92
Tablo 4.16.	Bazal PKOS ve kontrol grubunun vücut bileşimi ölçümleri	94
Tablo 4.17.	PKOS bazal ve tedavi sonrasına ilişkin vücut bileşimi ölçümleri	95
	Özet Bulgular Tablosu	98
Tablo 4.18.1	Bazal PKOS grubunda açlık ve AUC ghrelin, PYY ve CCK'nin BKI, BKO, yaş, BÇ, KÇ, HOMA-IR ve bazı değişkenlerle olan spearman ve pearson korelasyon analizi, korelasyon katsayısı ve p değerleri	99
Tablo 4.18.2	Bazal PKOS grubunda açlık ve AUC ghrelin, PYY ve CCK'nin BKI, BKO, yaş, BÇ, KÇ, HOMA-IR ve bazı değişkenlerle olan spearman ve pearson korelasyon analizi, korelasyon katsayısı ve p değerleri	100
Tablo 4.18.3	Bazal PKOS grubunda açlık ve AUC ghrelin, PYY ve	101

CCK'nin BKI, BKO, yaş, BÇ, KÇ, HOMA-IR ve bazı değişkenlerle olan spearman ve pearson korelasyon analizi, korelasyon katsayısı ve p değerleri

1. GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam

Polikistik over sendromu (PKOS); üreme ve metabolik disfonksiyon ile ilişkili, doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen kompleks endokrin/metabolik bozukluklardan biridir (1-4). Genç kızların ve üreme çağındaki kadınların %3 ile %5'ini etkileyen yaygın bir tablodur (2).

Metabolik bir bozukluk olması nedeniyle PKOS'da şişmanlık sonucu artan yağ dokusu hormon dengesini bozmakta ve vücutta stres yaratan bir basıncın oluşmasına neden olmaktadır. Artan yağ dokusu, sendromun seyrini daha da karmaşık hale getirmekte ve hastalık tablosu karmaşıklaştıkça bireyin vücut ağırlığı kazanımındaki eğilim daha da artmaktadır. Dolayısıyla vücut ağırlığı artışı ile hastalığın genel profili arasında bir kısır döngü ortaya çıkmaktadır (5). Söz konusu durumlar PKOS'lu kadınların farklı nedenlerle medikal bakımını gerektirir: pediatrisyenlere çocukluk çağı obezitesi veya anormal menstruel kanama nedeni ile, dermatologlara hirşutizm ile, jinekologlara menstruel siklus anormallikleri veya fertilite sorunları ile, dahiliye uzmanlarına Tip 2 DM veya obezite ile başvurulmaktadır. Ancak doktora başvurunun birincil nedeni genellikle hızlı ağırlık artışıdır (6).

Polikistik over sendromunda iştah kontrolünde yaşanan anormallikler, doygunluk sağlanmasını zorlaştırmakta, bu da besin alımında kontrolün sağlanmasını ve vücut ağırlığı denetimini güçleştirmektedir. Bu durumun oluşmasında son yıllarda yapılan çalışmalar (7) bağırsaktan ve mideden salgılanan, iştah düzenlenmesinde rol alan hormonların (ghrelin, peptid YY ve kolesistokinin) disregülasyonunun da olabileceğini göstermektedir. Periferal nöropeptidlerden kolesistokinin, peptid YY ve ghrelin, sekresyon, emilim ve motilite (bağırsak hareketi) gibi önemli gastrointestinal işlevleri düzenler. Bu peptidler santral sinir sistemine (SSS) besin öğeleri aracılığı ile önemli geri bildirim verirler ve besin alımının düzenlenmesinde rol oynarlar (8).

Öte yandan olası ağırlık kontrolü endişesi PKOS'nun uzun dönem tedavisinde yaygın olarak kullanılan oral kontraseptif (OK) ilaçlar ile ilgili

olarak da yaşanmaktadır. Oral kontraseptif kullanan kadınların bazıları OK kullanımı sırasında ağırlık artışından yakınmaktadır ancak kontrollü klinik çalışmalarda OK kullanımı ile ağırlık artışı arasında ilişki gösterilmemiştir (9,10). Etinil estradiol (EE) 30 µg ve drospirenon (DRSP) 3 mg (Yasmin, Schering AG, Berlin, Germany) PKOS tedavisinde yeni kullanılmaya başlanmış bir OK'tir (4). İki yıl boyunca PKOS'da EE/DRSP verilen (Yasmin) çok merkezli bir çalışmanın sonucunda, ortalama vücut ağırlığı, baz alınan değerlerin altında kalmıştır (11).

Tüm bu nedenlerden dolayı PKOS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda saptanan açlık ve doygunluktaki çelişkiler, iştah düzenlenmesinde birtakım bozukluklar olduğu ile ilgili kanıtlar dikkate alınmalı ve PKOS alanında metabolik bozuklukların uzun dönemde sağlık risklerine neden olduğu bilinmektedir. Uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle de günümüzde bir halk sağlığı sorunu olarak da ön plana çıkmaktadır (12).

Yukarıdaki bilgiler göstermektedir ki polikistik over sendromlu kadınlar vücut ağırlığı kaybetmede, ağırlığın korunmasında ve iştahın düzenlenmesinde anormallikler ile birlikte bariyerleri olan özgün bir populasyonu sergileyebilmektedir. Ancak şu ana kadar peptidlerin vücut ağırlığı kaybında ve ağırlığın korunmasında etkili olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte, PKOS genel popülasyonunda, ağırlık kaybının korunması, üreme ve metabolik iyileşmeler için etkin yollar bilinmemektedir (7). Ancak sendromda rapor edilen açlık ve doygunluktaki çelişkiler ve iştah düzenlenmesinde birtakım bozukluklar olduğu ile ilgili kanıtlar bulunmaktadır ve dikkate alınmalıdır (7).

1.2. Amaç ve Varsayım

Amaç;

Yerel ve uluslararası düzeyde PKOS'lu olgularda, beslenme durumlarının incelendiği sınırlı düzeyde yapılmış az sayıda araştırma vardır. Ülkemizde açlık ve tokluk mekanizmaları özellikle şişman olmayan PKOS'lularda çalışılmamıştır.

PKOS olgularının kolesistokinin (CCK), toplam ghrelin, peptid YY (PYY) ve iştah durumu üzerindeki etkisi henüz çalışılmamıştır. Bu nedenle bu çalışma, EE/DRSP kombinasyonunun iştah kontrolü ve ağırlık artışı üzerindeki etkilerinin bugüne kadar çalışılmamış olan hormonlar ile beraber incelendiği, beslenme ile ilintileri, tüm bunların öğün tolerans testi ve doygunluk yanıtı ile değerlendirildiği ilk çalışma olmuştur.

EE/DRSP kombinasyonu, PKOS tedavisinde yeni kullanılmaya başlanmış bir OK'tir (Yasmin: 3µg DRSP+30µg EE/tablet) (4). Yeni kuşak bir progesteron olduğu için literatürde PKOS'da EE/DRSP kullanımı ile yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Subjektif iştahın değerlendirilmesinde "Doygunluk İndeksi" (DI) ülkemizde ilk olarak bu çalışma ile kullanılmaktadır.

Bu çalışma ile, PKOS olgularında öğün tolerans testine (ÖTT) ve subjektif doygunluğa verilen yanıtlar değerlendirilmiştir.

Böylelikle iştah düzenlenmesinde etkili olabilecek bu hormonların ölçülmesi ile bu hastalarda oluşabilecek ölçülmemiş, ancak etkin olduğu düşünülen metabolik işlevler hakkında bilgi birikimi sağlanacaktır.

Bu çalışma ile varolan bilgiler ışığında her 3 nöroendokrin hormonun öğün tolerans testi ile ölçüldüğü bu şekilde düzenlenmiş ilk çalışma olması ile elde edilen sonuçlar, bize ilerleyen yıllarda bu hastalarda oluşabilen iştah kontrolü ve ağırlık denetimindeki güçlükler ile obeziteye kadar götüren nedenler hakkında ışık tutacaktır.

Özet olarak bu çalışmanın temel amacı;

1. Hasta ve kontrol grubu arasında majör bir beslenme alışkanlığı olup olmadığına bakmak,
2. Kilolu olmayan yeni tanı alan genç PKOS olguları ile sağlıklı kontrollerde, iştahı düzenleyen hormon (toplam ghrelin, PYY ve CCK konsantrasyonları) yanıtlarını, öğün tolerans testi ile ölçmek,
3. Her 3 iştah hormonunun birbiri ile olan korelasyonunu ve Doygunluk İndeksi ile olan korelasyonunu görmek,
4. Kilolu olmayan genç PKOS olgularında, düşük doz EE-DRSP'nun 3 aylık tek başına kullanımının iştahın düzenlenmesine, antropometrik ölçümlere ve vücut bileşimlerine olan etkisini değerlendirmektir.

Hipotezler;

1. PKOS'lu olguların besin tüketimi ve beslenme alışkanlıkları PKOS durumundan etkilenmektedir.
2. PKOS olgularında iştah hormonları sağlıklılara göre farklı salınmaktadır.
3. Oral kontraseptif kullanımı ÖTT'ndeki hormon dinamiklerini etkilemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kiloluluk ve Obezite

Obezite; vücudun yağ kütlesinin yağsız kütleye oranının aşırı artması sonucu boya göre ağırlığın istenilen düzeyin üstüne çıkması olarak tanımlanmaktadır. Şişmanlık veya zayıflık, enerji harcanması ve besin alımı arasındaki dengenin bozulması sonucunda gelişmektedir. Günümüzde, gelişmiş ülkelerdeki en önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, World Health Organization, WHO) tarafından ise "vücut yağ miktarının sağlığı bozacak şekilde aşırı veya anormal birikmesi olarak tanımlanmaktadır (13) ve global bir epidemi olarak görülmektedir (globesite) (14). Obezite, birçok hastalığın oluşumu, ölüm hızlarının artışı, sağlığa ilişkin yaşam kalitesinin düşmesi, hastalık yükleri ve sağlık bakım ücretlerinin artması ile sonuçlanmaktadır. Yetişkinlerde ve çocuklarda "Sağlığa İlişkin Yaşam Kalitesi (Health-Related Quality of Life- HRQL)" bozulmaktadır. Dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde son 20 yılda şişmanlık sorununda önemli artışlar gözlenmiştir (15).

Bir başka bakış açısı ile adipoz doku miktarının, sağlığı olumsuz yönde etkileyecek noktaya ulaşması durumu da obezite olarak tanımlanmaktadır. Beden kütle indeksi (BKI); yağsız kütleyi ve yağ kütlesini çok iyi ayırd edememektedir. Diğer kesin sonuç veren deri kıvrım kalınlığı, sualtı tartımı, çift enerjili X ışını absorpsiyometrisi (DEXA), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve infrared spektroskopi ölçümleri daha kesin sonuç vermelerine karşın BKI, adipozite ile çok iyi uyum gösteren kullanılır bir araçtır (15).

Kalp ve damar hastalıkları ve tip 2 diyabetin etiyolojisinde yer alan obezite ve kansere bağlı olarak gelişen ölümlerin en sık nedeni olan anoreksi/kaşeksinin başarılı bir şekilde tedavisi, enerji dengesinin nasıl kontrol edildiğinin iyi bir şekilde bilinmesi ile olanaklıdır (16).

Epidemiyolojik olarak şişmanlığın artışı, beraberinde çözüm bulma yarışını getirmiştr. Son yıllarda Polivy ve Herman tarafından geliştirilen "diyetsel kısıtlama modeli", diyetin ağırlık kazanımına nasıl destek verdiğini

açıklamaktadır. Bu modele göre; diyet yapan bireyler açlık ve tokluğa karşılık yemek yeme konusunda ”Bilişsel Stil” geliştirmeye gereksinim duymaktadırlar. Aşırı yemenin kontrol edilememesi riskini kontrol altına almada bilişsel kontrolün kullanımı son derece önem taşımaktadır (17).

Adipoz dokunun lokalizasyonu (periferal veya abdominal), sağlığı olumsuz yönde etkilemektedir. Abdominal adipoz doku, viseral subkutan dokudan oluşmaktadır. Abdominal viseral yağ, subkutan yağa göre [subkutan depo metabolik anormalliklere katkı vermeye yatkın olmasına karşın (18)] ID ile ve metabolik ve üreme sağlığı ile daha güçlü olarak ilişki göstermektedir (19,20). Bel kalça çevresi oranı (BKO) veya bel çevresi (BÇ), abdominal yağın en iyi şekilde tahmin edilmesini sağlamaktadır. Kadınlarda BKO>0.8 veya BÇ≥80 cm olduğunda obezite ile ilişkili metabolik komplikasyonları, ≥88 cm ise yüksek riski göstermektedir (21).

Beden ağırlığının bileşenleri: Beden ağırlığı; kemik, diş, kas, organlar, sıvılar ve adipoz dokunun toplamıdır. Bunların her biri; üreme, büyüme, fiziksel aktivite ve yaşla değişikliğe uğramaktadır. Yetişkin bedenin ortalama %60’ını oluşturan sıvılar su alım ve kayıp durumlarına göre 1-2 kilo değişiklik gösterirler. Adipoz doku enerji alım ve fiziksel aktivite düzeyine bağlı olarak değişmektedir. Genelde adipoz doku “yağ kütlesi-FM” diğer bileşenler ”yağsız kütle-LBM” olarak tanımlanır. Yağsız kütle (LBM: Lean body mass) oranı erkek bedeninde kadın bedeninden daha yüksektir. Tablo 2.1’de yetişkin erkek ve kadının ortalama beden bileşimi görülmektedir (22).

Tablo 2.1. Erkek ve kadının ortalama beden bileşimi (22).

Sınıflama	Erkek (%)	Kadın (%)
Toplam yağ	15.0	25.0
- Depo yağı (adipoz doku)	12.0	13.0
- Temel yağ (doku bileşeni)	3.0	12.0
Kas	44.8	38.0
Kemik	14.9	12.0
Diğer	23.3	25.0

2.2. İnsülin ve İnsülin Salınımı

1960'lı yıllardan itibaren, başta diyabet olmak üzere çeşitli hastalıkların patogenezinde insülin duyarlılığında azalma ve/veya insülin direncinin değerlendirilmesi, önemli araştırma konularından birini oluşturmuştur (23). Günlük insülin salınımı iki şekilde olmaktadır:

- İlki, herhangi bir uyarı olmaksızın 9-14 dakikada gerçekleşen bazal insülin salınımı,
- İkincisi çeşitli uyaranların etkisi ile oluşan insülin salınımıdır.

İnsülin sekresyonunun en önemli düzenleyicisi glukozdur. Glukoz beta hücrelerinde GLUT-2 olarak isimlendirilen taşıyıcılar ile hücre içine alınır. Serum glukoz düzeyinin hızla artması insülin sekresyonunda 3-5 dakika içinde gerçekleşen ve 10 dakikaya kadar devam eden bir artışa (ilk faz insülin salınımı) neden olur. Eğer serum glukoz düzeyi yüksek olarak devam ederse insülin sekresyonu da devam eder (ikinci faz insülin salınımı). İkinci faz aşamasında hem depo edilmiş hem de yeni sentez edilen insülin dolaşıma verilir (23). İnsülin sinyalizasyonunun herhangi bir basamağındaki hasar, insülin direnci (ID) ile ilişkili hastalıklara yol açmaktadır (23).

2.2.1. Obezite ve İnsülin Direnci (ID)

İnsülin direnci; insülinin normal düzeyde karaciğer, yağ ve kas dokusunda sağladığı fizyolojik yanıtları sağlayamaması durumudur. Önemli toplum sağlığı sorunu olan Tip 2 DM, hipertansiyon, obezite, ateroskleroz ve çeşitli kanser gibi önemli hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. İnsülin direncinin gerçek nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. İnsülin

direnci gelişiminde hem genetik hem de çevresel etmenlerin rol oynadığı ileri sürülmektedir. İnsülin direnci farklı düzeylerde mekanizmalar ile gelişebilmektedir (23). Bunlar;

1. Preresepetör düzeyinde gelişen değişimler sonucu oluşan ID,
2. Reseptör düzeyinde gelişen değişimler sonucu oluşan ID,
3. Postreseptör düzeyinde gelişen değişimler sonucu oluşan ID,
4. Yukarıdaki tüm hasarların birlikte görülmesi ile oluşan ID'dır (23).

Çeşitli çalışmalar sonucunda, hücre içinde spesifik glukoz taşıyıcılarının sayısının azalması, insülinin glukozun taşınmasını sağlayacak ileti sistemini uyaramaması gibi çeşitli etmenlerin postreseptör etkinliğin azalmasında rolü olduğu tespit edilmiştir. İnsülin direnci geliştiğinde özellikle iskelet-kas sistemi, karaciğer ve yağ dokusu etkilenmektedir. İnsülin klemp çalışmaları, iskelet kasının, sistemik glukoz düzeylerinin düzenlenmesinde önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. İnsülin direnci gerçekleştiğinde glukozun kas hücrelerine taşınması gerçekleşemez. Yağ dokusunda depolanmış trigliseridlerin hidrolizinin uyarılması sonucunda serumda serbest yağ asitlerinin düzeyi artmaktadır. Karaciğerde ise, insülin direnci oluşarak glukoz üretiminin baskılanması azalır, dolayısıyla hepatik glukoz üretimi artar (23).

İnsülin direnci olan hastalarda özellikle viseral yağ dokusu ağırlıklı obezite, hipertansiyon, hiperglisemi ve dislipidemi söz konusudur. Viseral yağ dokusu TNF-alfa, IL-1, IL-6 gibi çeşitli proinflamatuar sitokinlerin kaynağıdır. Bu sitokinler kas ve yağ dokusunda insülinin fizyolojik etkisinin bozulmasına neden olmaktadır. Ayrıca viseral yağ dokusu dolaşıma geçen serbest yağ asitlerinin (sya) miktarının artmasına da yol açarak karaciğerde yağ dokusunun birikmesine, diğer adı ile alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının (NALFD) oluşumuna yol açmaktadır. Sonuçta hepatik glukoz üretimi artmakta, periferik insülin direnci oluşmakta ve glukoz metabolizması bozukluğu gelişmektedir (23). Bu olguların çoğunda ağırlık artışı viseral yağ dokusundaki artıştan kaynaklanmaktadır. Hiperglisemi geliştikten sonra ise poliüri, polidipsi, polifaji yakınmaları bu tabloya eklenebilir (23).

Özellikle abdominal ve viseral obezite ID'ne önemli oranda katkı vermektedir (24,25). Premenapozal kadınlarda yapılan bir kohort çalışmasında sınırda viseral yağlanmanın ve bel çevresi kalınlaşmasının 7 yaşında ID gelişimi ile önemli oranda ilişkili olduğunu göstermiştir (26). Ayrıca, bu durum daha sonra hiperinsülinemiye yol açmıştır (27). Adipoz doku miktarındaki artış, depolanmış adiposit triaçilgliserollerin lipolizinden türeyen serbest yağ asitlerinin (sya) salınımında artışa yol açmaktadır. Serbest yağ asitleri; iskelet kaslarında, adipositlerde ve karaciğerde insülinin aracılık ettiği glukoz alımını yetersizleştirir, hepatik insülin duyarlılığını azaltır ve yağ asitlerinin alternatif yoluyla hepatik glukoz çıkışını artırır (28,29). Subkutan yağlar ile viseral yağlar karşılaştırıldığında katekolaminin uyarılmasıyla lipoliz artmaktadır (30), böylelikle insülinin aracılık ettiği lipoliz baskılanması artmakta, bu da sya miktar ve salınımını artırmaktadır (31,32). Bu durum ise genitoüriner sistemde amenoreye ve infertiliteye neden olabilmektedir. İnsülin direnci olan olguların fizik muayenesinde; obezite, akantozis nigrikans, alopesi, hirşutizm, virilizasyon bulguları (kas kütlesinde artış, kliteromegali, temporal saç dökülmesi, ses kalınlaşması), lipoatrofi, psödoakromegalik bulgular saptanabilir (23).

İnsülin direnci olan olgularda en sık saptanan yakınma yorgunluktur ve kişilerde uyku hali vardır. İnsülin direnci olan olgular ağırlık kazandıklarından ve ağırlık kaybetmede zorlandıklarından yakınırlar. İnsülin direncine direnmek gerekir. İnsülin direncinin çözülmesi için, insülin direnci yapan nedenin saptanması gerekir. İnsülin direncini giderme diyetinin esası, karbonhidratları seçerken düşük glisemik indeksli olanları seçmektir (33,34).

İnsülin-ghrelin-doygunluk ilişkisi açısından değerlendirildiğinde, postprandial kan glukozu veya insülinin insanlarda kısa dönem iştah düzenlenmesinde bir işlevi olup olmadığı netlik kazanmamıştır (35).

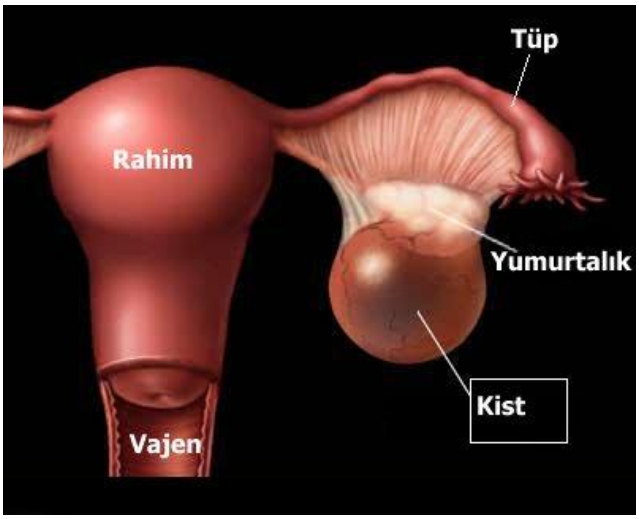
2.2.2. İnsülin Direnci Tedavisi

Sağlıklı beslenmenin ve düzenli egzersizin insülin direncini azalttığına dair çeşitli çalışmalar vardır (36). Önemli hastalıkların gelişiminde rol oynayan

insülin direncinin azaltılabilmesi için öncelikli olarak beslenme ve egzersiz programının kişinin yaşına, cinsiyetine, vücut ağırlığına, çalışma koşullarına ve sosyo-ekonomik durumuna uygun olarak belirlenmesi, bu nedenle her hastaya uygun programlar geliştirilmesi gerekmektedir (37).

2.3. Polikistik Over Sendromu Tanımı ve Prevalansı

Sendromu ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal 7 kadında amenore, hirşutizm, obezite ve kadınların overlerinde karakteristik polikistik görünüm olarak tanımlamıştır. Bu görünüm bugün, PKOS olarak bilinen kompleks fenotipin ilk tanımlamasıdır (2). Bazı kaynaklara göre sendromun prevalansı yaklaşık %6-8'dir (1). Androjen fazlalığı, ovulatuar disfonksiyon (oligo-menore/amenore) ve ultrasonografik olarak polikistik over görünümünün olması bu sendromun karakteristik özellikleridir (1).



Şekil 2.1. Kistlerin yumurtalıktaki görünümü.
www.womenshealth.gov (38)'dan alınmıştır.

İlk kez yaklaşık 70 yıl önce tanımlanmış olan bu sendrom bugüne kadar PKOS alanında önemli gelişmeler kaydedilmiş olmasına karşın, günümüzde sendromun etiyopatogenezi ve tanısal kriterler hakkındaki tartışmalar devam etmektedir. Sendromun fizyopatolojisi ve tanısal kriterler

üzerinde kesin bir görüş birliği yoktur. Bu durum, sendromun klinik ve endokrin bulgularının heterojen özelliğinden kaynaklanmaktadır (39).

Sendromu tanımlamada kullanılan polikistik over ifadesi, yumurtalığın içinde az gelişmiş ya da gelişmemiş follikül kisti olarak tanımlanan yumurta hücrelerinin çok sayıda (poli) milimetrik boyutta dizili olarak durmasından kaynaklanmaktadır. Yani "çok kistik yumurta içeren bir yumurtalık" gibi bir terimdir. Birçok sistemi ilgilendiren metabolik bir sorundur. Sorunun asıl kaynağı olarak insülin hormonuna karşı direnç geliştiğinin kabul edilmesidir. Buna bağlı olarak fazla salgılanan insülin, yumurtalıklarla birlikte kalp-damar sistemini etkilemekte, bu direnç nedeni ile tip2 diyabet gelişebilmektedir (40).

Klinikte hastalar sıklıkla hirşutizm ve akne gibi kozmetik sorunlar, adet düzensizliği ya da infertilite gibi sorunlar nedeniyle görülmektedir. Androjen artışı, ovulatuvar işlev bozukluğu ve polikistik overler ile karakterize bu sendrom üreme sistemini ilgilendiren endokrin bir bozukluk olmanın ötesinde, uzun dönemde taşıdığı dislipidemi, obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski nedeniyle aynı zamanda metabolik bir bozukluktur. Etiyolojisi kesin olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, PKOS'un sahip olunan genetik yatkınlığın çevresel etkenler tarafından tetiklenmesi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Buna bağlı olarak fenotipi oldukça değişkenlik göstermektedir (12).

Polikistik over sendromunun pekçok klinik ve metabolik parametre ile ilişkili olduğu daha önceden belirtilmişti. İnfertilitenin birincil üreme ve endokrin üzerine belirtileri, menstrüel disfonksiyon, hirşutizm, akne ve hiperandrojenizmin (HA) yanısıra gestasyonel diyabet, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preeklampsi ve preterm doğum risklerini içeren gebelik komplikasyonu risklerinde de artış bulunmaktadır (41). PKOS'da obezite ve abdominal obezite prevalansında, ID'da ve hiperinsülinemide artış görülmektedir. Dahası PKOS olumsuz kardiyovasküler risk profili ile ilişkilidir. PKOS'da metabolik sendrom prevalansı, bozulmuş glukoz toleransı (42) ve Tip 2DM artarken, uzun dönem kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artış

görüleceği henüz netleşmemiştir (43). Ayrıca PKOS, artmış obstrüktif uyku apnesi (44) ve endometriyal kanser (45) ile de ilişkilendirilebilmektedir.

Tartışmalı diğer bir konu ise PKOS ve metabolik komplikasyonlar arasındaki patogenetik yolaklardır. Son dönemde yapılmış çalışmaların çoğu hem PKOS patogenezinde, hem de metabolik komplikasyonların ortaya çıkmasında kronik düşük dereceli bir enflamasyonun etkili etmenlerden biri olduğunu desteklemektedir (12).

Nedeni ne olursa olsun PKOS'da çeşitli morfolojk veya biyokimyasal etkenlerle over morfolojisi bozulmakta ve bunun sonucunda da androjen salgılanmaktadır. Overyal hipoandrojenizm olgularının yaklaşık %50'inde ID ve glukoz intoleransı saptanmıştır. Overlerde insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (insülin like growth factor- IGH) için reseptör bulunmaktadır. Bu nedenle hiperinsülineminin overlerde insülin reseptörleri ve IGF-1 reseptörleri arasında benzerlik vardır. Ayrıca insülin ve IGF-1'in, SHBG yapımını azalttığı da iddia edilmiştir (46) .

2.3.1. Polikistik Over Sendromu Tanısının Konulması

PKOS tanısı klinik olarak konulmakta ancak patolojisi spesifik bulgular içermektedir. Primordial foliküllerde, granuloza hücrelerinin çevresinde teka interna hücrelerinde yoğun luteinizasyon vardır. Bu nedenle hiperinsülinemi ve tüylenme fazlalığı olan kadınlarda günümüzde gelinen en etkili tedavi yönteminin zayıflamak olduğu belirtilmiştir (47,48).

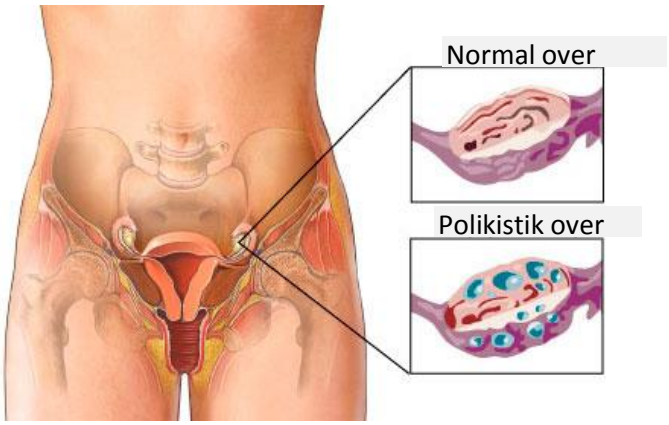
PKOS oldukça heterojendir, tüm kadınlarda bütün semptomlar görülmeyebilir (49). 1990 yılından bu yana National Institutes of Health'e ait (NIH) tanısal kriterler kullanılmaktadır (50). NIH Konferansına 1990 yılı tanısal kriterler: 1) Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi, 2) Oligo-anovulasyon ve 3) Benzer klinik bulgulara yol açabilecek diğer bozuklukları (hiperprolaktinemi, tiroid işlev bozukluğu, konjenital adrenal hiperplazi, cushing sendromu gibi) kapsamaması olarak bildirilmiştir (1,50,51). PKOS konferansında elde edilen sonuçlara göre PKO görünümü, sendromu düşündürse bile tanısal ölçüt olarak alınmamıstır.

İkibinli yıllara gelindiğinde mevcut tanısal ölçütlerin tüm olası PKOS klinik özelliklerini kapsamadığı ve mevcut tanısal ölçütler ile uzun dönem sağlik riskleri arasında tam bir ilişki kurulamadığı anlaşılmıştır. Tanısal ölçütlerdeki bu yetersizlikler, morfolojik veya klinik tanısal kriterlerden hangisinin daha baskın olduğuna yönelik tartışmalar, konuyu Rotterdam'da 2003 yılında düzenlenen ortak karar toplantısı aşamasına getirmiştir (50). Bilim adamları arasındaki bu görüş ayrılığını ortadan kaldırmak üzere 2003 yılında European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) sponsorluğunda Rotterdam'da gerçekleştirilen bu uzman toplantısında, yeni tanısal ölçütler geliştirilmiş ve bu ölçütlerin kullanılması önerilmiştir (1,50,52-54). Yeni tanımlamaya göre asağıdaki üç kriterden iki tanesinin olması tanı için yeterli görülmüştür: 1) Oligo-anovulasyon, 2) Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları, 3) Polikistik overlerin varlığı [her overde 2-9 mm ölçülerinde 12 veya daha fazla follikül ve/veya artmış ovaryen hacim (>10 mL)] (55) ve benzer klinik bulgulara yol açabilecek diğer nedenlerin alınmaması ile oluşan kriterlerdir (52,54).

Rotterdam 2003 tanısal kriterlerin 1990 NIH tanısal kriterlerden farkı yeni PKOS fenotipleri oluşturarak sendromu daha heterojen bir hale getirmesidir. Yeni kriterlere göre klinik ya da biyokimyasal androjen fazlalığı olmaksızın yalnızca oligo-anovulasyon ve PKO'i olan kadınlar ile oligo-anovulasyonu olmayıp yalnızca androjen fazlalığı ve PKO'i olan kadınlar PKOS tanımına dahil edilmektedir (9). Bunlar da PKOS'un tek bir bozukluk değil bir bozukluklar grubu olduğunu düşündürmektedir (39).

Yeni bir grup 2009 yılında (AE-PKOS Society: Androgen Excess and PKOS Society. Önceleri sadece Androjen Excess Society olarak anılmakta idi) şu ana kadar bilinen ve kabul edilen tanımlamaların dışında farklı bir tanımlamaya gitmiştir. Yeni önerilere göre PKOS tanısının konulmasında sadece 2 kriter gereklidir: diğer androjen fazlalığı veya ilişkili bozuklukların dışlanmasından sonra görülen hiperandrojenizm (klinik hirşutizm veya biyokimyasal hiperandrojenemi veya her ikisi) ve ovaryan disfonksiyondur

Oligo ovülasyon veya anovülasyon veya polikistik overler veya her ikisinin birlikte görülmesidir (56).



Şekil 2.2. Normal over ile polikistik overin görünümü.

www.womenshealth.gov (38)'dan alınmıştır.

2.3.2. Obezitenin PKOS ile İlişkisi

2.3.2.1. Obezite ve Üreme Parametreleri

Toplumdaki genel obezite prevalansına bağlı olarak ülkelerarası farklılıklara göre PKOS hastalarında obezite prevalansı farklılık gösterebilir. Üreme disfonksiyonu vücut ağırlığının pozitif ve negatif aşırılıkları ile oluşmaktadır (57,58). Amenore, oligomenore ve anovülasyonun görüldüğü menstruel bozukluklar kadınlarda obezite ile tutarlı bir şekilde ilişkilidir. Eski raporlarda obezite, ideal vücut ağırlığının %20 üzerinde olarak değerlendirildiğinde, yaş ve vücut ağırlığı eşleştirilmesi yapılan kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak menstrüel bozukluğu olan üreme çağındaki kadınların %43-48'i arasında görülmekte idi (59).

Obezite, insülin direnci ve diabetes mellitus gibi metabolik bozukluklarda PKOS prevalansı artmaktadır. Yapılan çalışmalarda PKOS'un aynı ailenin bireyleri arasında görülme sıklığı da genel popülasyona göre fazla bulunmuştur. Ayrıca etnik ve ırksal farklılıklar da prevalansı etkileyebilir. Hastalar infertilite, menstrüel düzensizlik, hirşutizm ve obezite gibi çeşitli sorunlarla doktora başvurabilirler. Literatürde, PKOS'un ilk kez tanımlandığı bu klasik hasta serisinde bile heterojenite dikkati çekmektedir. PKOS'lu olguların %30-60'ına obezite eşlik etmektedir (9). İnsülin direnci değişik fenotiplerde önemli rol oynamaktadır. İnsülin direncinin derecesine ve klinik ifadesine (ekspresyonuna); eş zamanlı over ya da pankreasta genetik defekt olup olmadığı, moleküler mekanizmadaki farklılıklar ve beta hücresi disfonksiyonunun derecesi etki etmektedir (9).

Viseral mi veya subkutan yağ deposunun mu üreme disfonksiyonuna etki ettiği bilinmemesine karşın abdominal obezite ile menstrüel anormallikler ve infertilite arasındaki ilişki açıktır (60). Obezite sıklıkla bel-kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup PKOS'lu hastalara ek riskler getirmektedir. Obez olan hastalarda daha düşük LH, SHBG, DHEAS, DHT, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri, buna karşılık daha düşük düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri

görülmektedir. Başta viseral adiposite olmak üzere artmış yağ oranları, hiperandrojenemi, insülin direnci, glikoz intoleransı ve dislipidemi ile birliktelik göstermektedir. Bununla birlikte her obez hastada insülin direnci ortaya çıkmadığı gibi, insülin direnci olan her hasta obez değildir. Yine de insülin direncinin ortaya çıkardığı hiperinsülinemik durum ve yağ metabolizması üzerine olan anabolik etkileri (adipositlerin içine glukoz alımının artması, trigliserid yapımı ve hormon duyarlı lipazın baskılanması) obezitenin görülmesinde etkili olabilir. Ayrıca normal vücut ağırlığındaki PKOS hastalarında da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel-kalça çevresi oranı (BKO) artmıştır. Metabolik sendrom, viseral obezite ve insülin direncine etki eden, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili, sık rastlanan bir bozukluktur. Farklı çalışmalarda, PKOS'lu hastalarda metabolik sendrom prevalansının artmış olduğu rapor edilmiştir. Ancak ne obezite ne de androjen fazlalığı tek başına PKOS'da görülen insülinin etki bozukluğunu açıklamaktadır (9).

2.3.2.2. Obezite ve Polikistik Over Sendromu

Hem yetişkinlik, hem de çocukluk döneminde abdominal obezite ile obezite ve PKOS arasında bir ilişki olduğu ve menstrüel anormallikler ve hatta sonucunda PKOS'dan bağımsız olarak infertilite görüldüğü açıktır. PKOS'da hirşutizmin ve menstrüel anormalliklerin gelişmesi, adolesan dönemde ve yetişkinlikte obezite ve abdominal obezitede artış ve adolesanstan sonra ise vücut ağırlığında artışın olması belirleyicidir (61). PKOS'lu kadınlar normal BKI (19-25 kg/m^2) sınırları dışındaki BKI değerlerine sahip olma eğilimi göstermektedir. PKOS'lu kadınların %40-60'ı kilolu veya obezdir (40). Pekçok araştırmacı obezite ve abdominal obezitenin menstrüel düzensizliğe ait klinik özellikleri ve PKOS'da infertilite olasılığını artırdığını göstermiştir (40).

2.4. Polikistik Over Sendromu, İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

İnsülin, steroidogenez etkisi yoluyla PKOS'nun görülmesine neden olur. insülin, intraovaryan veya sirküle olan androjenleri artırarak ve normal gonadotropin geribildirimi ve salınımını etkileyerek PKOS görülmesine neden olur (62).

PKOS'u olan insülin dirençlıı kadınlar PKOS'lu insülin duyarlılığı olan kadınlara göre klinik olarak daha ciddi ölçüde etkilenmektedir (63). Obez ve obez olmayan PKOS'lu kadınlarda HA, ID ile pozitif ilişki göstermektedir (64). Daha önce belirtildiği üzere obezite ve abdominal obezite PKOS'da sık gözlenen bir özelliktir. Tüm PKOS'lu kadınlarda hiperinsülinemi ve ID görülmeyebilmektedir. Etnik yapı, heterojenite ve sendromun karmaşık etiyolojisi bu farklılığı doğurmaktadır (65).

Kan şeker düzeyinin korunması ve insülin direnci (ID), iştahın kontrol edilememesine yol açmaktadır (46). Yüksek insülin düzeyleri ve artan insülin direnci nedeniyle PKOS'lu kadınlar kilo vermede zorlanmaktadır. İnsülin, yağı depolayan bir hormondur, yağların yağ depolarından çözülmesini baskılar ve iştahı artırır (5). İştah ya da yeme isteği hormonal ve sinirsel mekanizmaların etkileşimi ile düzenlenmektedir. Yağ dokusu ya da sindirim organlarında üretilip, dolaşımla kan-beyin bariyerini geçen; hipotalamusa ulaşan leptin, insülin, ghrelin, peptid YY_{3-36} peptid gibi hormonal sinyaller, iştah uyarıcı ve iştah engelleyici iletişim sistemlerinin aktiviteleri üzerinde etkinlik gösterirler (12).

Tablo 2.2. İnsülinin over fonksiyonu üzerindeki etkileri (66) .

ETKİ	ORGAN
Doğrudan steroidogenezi uyarır	Overler
Steroidogenezi uyarmak için LH ve FSH ile sinerjistik olarak hareket eder	Overler
17 α hidroksilazı uyarır	Overler
LH reseptörlerini artırır	Overler, adipoz dokular
Yumurtalıklarda büyüme ve kist oluşumunu sinerjistik olarak artırır	Overler
İnsülin reseptörlerini azaltır	Overler
Tip I IGF reseptörlerini upregüle eder veya insülin/tip I IGF reseptörlerini kırar	Overler
IGFBP-1 üretimini baskılar	Overler, karaciğer
LH ve FSH üzerinde GnRH'ın etkisini artırır	Hipotalamus
SHBG üretimini baskılar	Karaciğer

PKOS'ta HOMA (67), açlık glukoz/insülin oranı (68), açlık insülin (69) ve kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi (QUICK I) (70) insülin duyarlılığını veren son derece doğru ölçülerdir. Insülin direncinin tanımlanmasındaki kesim noktası sınırları ise şu ana kadar pekçok bilim adamı tarafından hesaplanmıştır (71). Bunun tam tersine PKOS'da yukarıdaki parametrelerin öglisemik klamplar ile ilişkili olduğunu gösteren hiçbir çalışma yayınlanmamıştır (72).

PKOS, son derece heterojen bir durumdur, etiyolojisi ve tedavisi ID görülme derecesine bağlı olarak değişebilir. Şu ana kadar PKOS'ta ID tanısının konulmasında kolay ve güvenilir bir klinik araç bulunmamaktadır. Klinik pratikte veya araştırmada rutin kullanım için uygun ve kolay olabilen bir teknik geliştirilmesi, PKOS patofizyolojisinin anlaşılmasını ve PKOS alt kümelerinin değiştirilmesi için uygun tedavilerin anlaşılmasını büyük ölçüde geliştirebilecektir (73).

2.5. Polikistik Over Sendromu Tedavisi

2.5.1. Polikistik Over Sendromu Tedavisine Genel Yaklaşım

PKOS tedavisi biyokimyasal ve klinik hiperandrojenizmin (HA) normalizasyonu, üreme işlevlerinin en iyi şekilde çalışması ve metabolik morbidite ve mortalitenin denetimi ile elde edilen sonuçlardan oluşmaktadır (12).

PKOS obezite ile, öncelikle de android obezite ile yakından ilişkilidir. Beslenme tedavisi, egzersiz ve ağırlık kaybı ile polikistik tablonun hafiflemesi öngörülürken, bu bireylerin beslenme alışkanlıklarını değiştirmekle ilgili çok fazla metabolik engele takılmaları, tedavinin etkisini azaltmaktadır, tedavi geleneksel olarak fertilite ve hormonal tedavi üzerinde odaklanmıştır. Bireylerde hormon dengesizliğinin düzeltilmesi tedavinin esasını oluşturur. Sendromun tanı kriterleri ile ilgili tartışmalar süregelmektedir ve bu nedenle tedavisi konusunda bir fikir birliği sağlanamamaktadır (74). Ağırlık kaybı ise hormon dengesizliğinin düzelmesini sağlar.

Oral kontraseptifler (OK), PKOS tedavisinde en çok tercih edilen ilaç grubudur. Kombine oral kontraseptifler, gebelik düşünmeyen PKOS'lu hastalarda hiperandrojeneminin düzeltilmesi ve adetlerinin düzenlenmesinde tedavinin temelini oluşturur (9). Etinil estradiol çok güçlü bir oral östrojendir ve bütün oral kontraseptiflerde bulunan iki östrojenden biridir (4,75). Piyasaya sunulan ilk OK'ler 150 mcg gibi oldukça yüksek dozlarda östrojen içerirken, ikinci ve üçüncü jenerasyon ilaçlarda doz 20-35 mcg'a kadar düşürülmüştür. Bu nedenle aradaki farkı vurgulamak üzere 50 mcg'dan düşük miktarda östrojen içeren OK'ler genel olarak "düşük doz OK'ler" olarak adlandırılmaktadır. Günümüzde kullanılmakta olan OK'ler, östrojenik bileşen olarak, sentetik bir östrojen olan etinil estradiol içermektedir (76).

Polikistik over sendromu etiyolojisinde obezite, santral obezite ve insülin direnci (ID) son derece güçlü olarak yer almaktadır. Obezite ile birlikte bu etmenler PKOS'lu bireylerde bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve Tip 2 DM prevalansının yüksek olmasına neden olmaktadır (39). Bu etmenlerin iyileştirilmesi ile elde edilen başarılar kanıtlanmış, doğurganlık tedavisinin

yarattığı harcamalara olan gereksinimi azaltmıştır. Genel popülasyonda kardiyovasküler risk faktörleri, Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) ve metabolik sendrom (MetS) risklerinin azaltılmasında davranışsal denetim üzerinde önemle duran yaşam tarzı değişikliği programları, diyet ve egzersiz girişimleri başarılı bulunmuştur. Aynı zamanda bu girişimler PKOS'da fertilite sonuçlarının iyileştirilmesinde başarılı sonuçlanmıştır. Polikistik over sendromu ile ilgili diyet önerileri bulunmamakta ve obezite ve metabolik disfonksiyon ile ilgili standart diyet yönetiminin uygunluğu tam olarak bilinmemektedir (73,77).

PKOS'un farmasötik ve cerrahi tedavisi; LH üretimini baskılamak ve SHBG üretimini artıran oral kontraseptifler (östrojen-progesteron kombinasyonu tedavisi) ve periferal androjen reseptörlerine androjen (testosteron ve 5α-DHT) bağlanmasını baskılayan antiandrojenlerden (spirinolakton ve flutamid), hirşutizmin tedavisi için 5 alfa redüktaz inhibitörlerinden (finasterid), adrenal androjen düzeylerini azaltan glukokortikoidlerden, ovülasyonu indükleyici ajanlardan (örn. insülin reseptör antagonisti klomifen sitrat) ve anovülatuar infertilite ve laparoskopik over cerrahisi için verilen gonadotropinlerden oluşmaktadır (2,78,79).

Pasquali ve diğ (80)'ne göre obezite ve ID söz konusu olduğunda ve PKOS'un klinik özellikleri kötüleştiğinde bu durumlar koruyucu ve terapötik girişimler için önemli hedefler oluşturmaktadır. İnsülin duyarlılığını artıran ajanların (glitazonlar ve metformin içeren) tekli ve kombinasyon olarak diğer farmakolojik ajanlarla birlikte kullanımı tedavi yanıtının artırılmasında tercih edilen bir farmakolojik stratejidir (80). Ancak yaşam tarzı değişiklikleri (diyet ve/veya egzersiz); PKOS tedavisinde obezite, insülin direnci ve hiperinsülineminin azaltılmasında başlangıç stratejisi olarak tercih edilmekte olup (81) cerrahi ve farmakolojik alternatiflere göre de daha uygun ve ekonomiktir (64).

Polikistik over sendromundaki beslenme tedavisinin esası, basit karbonhidratların kesilmesi ve Glisemik İndeksi (GI) yüksek, kompleks karbohidratlara ağırlık verilmesidir (34,37).

Bireylerin sağlıklı ve dengeli beslenerek ve düzenli egzersiz yaparak ağırlık kaybetmeleri hastalığın semptomlarını azaltmaktadır. Buna karşılık ağırlığın korunması ve beslenme alışkanlıkları ile düzenli yaşam koşullarının devamlılığı, karmaşık hastalık tablosunun tekrarlamaması bakımından önemlidir (46).

2.5.2. Polikistik Over Sendromunda Diyet Yönetimi (Ağırlık kazanımı/kaybı)

Obezitede diyet denetiminde amaç; azalmış vücut ağırlığını yakalamak ve sürdürmek ve daha fazla ağırlık artışını önlemektir (82,83). Obez bireylerde enerji sınırlaması ve ağırlık kaybı glisemik kontrolü düzenlemekte (82,83); dislipidemi (83-85), hiperinsülinemi ve ID düzelmekte (83), kan basıncı düşmektedir (86). Akut enerji sınırlaması insanlarda endojen kolesterol sentezini azaltmaktadır (84), santral ve periferal insülin duyarlılığını ve glisemik kontrolu (oksidatif olmayan glikoz kullanımının desteklenmesi, insülin sekresyonunun azalması veya hepatik glikoz üretiminin azalması yoluyla) düzenlemektedir (83,87,88).

Genel popülasyonda tüm obezite denetimi ile ilgili rehberler, obezite ile ilişkili risk faktörlerinin azaltılması için uzun dönemde %5-10'luk bir ağırlık kaybını önermektedir (89). Uzun dönemde %10-20'lik bir ağırlık kaybını yakalamak, sürdürmek ve kadınlar için bel çevresinin <88 cm olmasını sağlamaktır (73,90).

Ağırlık kaybederken yağlı kütle ile yağsız kütle arasında çok önemli farklar vardır. Ağırlık kaybı sadece ağırlık kaybetmek olarak anlaşılmamalıdır. Vücuttaki yağ kütlesine (fat mass) ve yağsız kütleye (fat free mass) bakılması bu noktada çok önemlidir. Kasın yağdan çok daha ağır olmasının nedeni aşağıdaki şekilde daha net olarak görülmektedir:



(*Eşit ağırlıktaki iki hücrenin yapısı*)

Kas hücresi:	%70 su	Yağ hücresi:	%72 yağ
(soldaki)	%7 yağ	(sağdaki)	%22 su
	%22 protein		%6 protein 'dir.

Şekil 2.3. Kas ve yağ hücresinin yapısı (91). TARTI ürün kataloğu (92)'ndan alınmıştır.

PKOS'un optimal diyet tedavisi için düşünülmesi gereken pekçok ilke vardır. Ağırlık kaybı veya ağırlık kaybının korunması stratejisindeki başarı pek çok farklı etkene bağlıdır. Diyet stratejisinin etkinliği; ağırlık kaybını başlatması ve sürdürmesindeki yeteneği, ağırlık kaybı kompozisyonu üzerindeki etkileri, metabolik parametreler (glikoz ve insülin homeostazı, lipit profili, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet için risk faktörleri, kan basıncı) ve üreme, endokrin veya klinik sonuçlar ile değerlendirilebilmektedir (90). Ağırlık kaybı stratejisindeki başarı birtakım ilave prensipler ile uyumlu olarak daha da artmaktadır. Bunlar; düzenli fiziksel aktivite, davranışsal denetim stratejileri, sosyal destek, davranış modifikasyonu ve stres yönetimi stratejilerini de içeren psikolojik dengelere dikkat etmektir. Diyetin aşırı sınırlama olmadan egzersiz eşliğinde uzun soluklu ve beslenme alışkanlıklarında değişiklik yaratacak bir davranış değiştirme programı ile birlikte yürütülmesi gerekmektedir (93).

2.6. İştahın Düzenlenmesine (Kontrolüne) Genel Bakış

2.6.1. Doygunluk (Tokluk) Prensipleri

Enerji alımı (yiyecek tüketimi) ve harcanması arasındaki karmaşık denge vucüt ağırlığının devamlılığını sağlar. Bu enerji dengesi beyinde hipotalamus tarafından yürütülür. Enerji dengesi ve beslenme davranışında yer alan moleküler mekanizmalar anlaşıldıkça yeni görüşler doğmuştur. Yemek yeme gibi biyolojik temelleri güçlü olan bir davranışın moleküler düzeyde anlaşılması, yeni tedavileri gündeme getirecektir (74).

Bazı genetik ve hormonal etmenler de insanın yeme davranışında etkinlik göstermektedir. Son yıllarda bu alana yönelik çalışmalar yoğunlaşmıştır. Sindirim sisteminden salgılanan peptid türündeki kolesistokinin, peptid YY gibi hormonların doygunluk sinyalleri oluşturduğu ve dolayısı ile bunların etkisi ile besin alımının denetlendiği bildirilmiştir (5).

İştah yiyeceklere karşı duyulan istek olarak tanımlanır. İştah bilinçli bir istek olup daha önce yenilen yiyecek ile olan deneyimlerden, besinin görünümünden olumlu veya olumsuz olarak etkilenir (94) (bkz. Şekil 2.7).

2.6.2. İştahın Hormonlarla Kontrolü

Günlük yaşantımızda çok düşünmediğimiz ve bize basit gibi gelen yemek yemeği başlatma ve veya doygunluk hissi geliştirerek yemeyi kesme, üzerinde yıllardır düşünülüp araştırma yapılan önemli konulardan biridir. Yemek yemenin başlatılmasında aslında öğrenilmiş davranışlar, vücuttan gelen uyarılar, besinlerin görünümü, kokusu, lezzeti, psikolojik etkiler, sosyal ortam ve çevre değişiklikleri etkindir. Bunların hiçbirinin de hormonlarla ilgisi yoktur. İnsanlar açlık hissi duymadan da yemek yemektedirler (95).

Yemeye başlama öğrenilmiş bir olaydır. Yemeğin sonlandırılması ise daha çok hormonlarla sağlanır. Yemek yedikten sonra midenin şişerek gerilmesi ve bağırsaklardan salgılanan hormonlar, doygunluk hissi yaratarak yemeği sonlandırırlar (95). Alınan besinin içeriği de doygunluk oluşumunda önemlidir. Yağlar yemeğin tadını artırarak daha fazla yenmesine neden

olurken, proteinler daha fazla doygunluk hissi vermektedir. Posalı tüketilen bir yemek ise kişinin daha fazla tok kalmasına neden olmaktadır (95).

Bedenin harcadığı enerji, beslenme ile alınan enerji sayesinde dengelenir. Besin alımının kısa dönem kontrolü başta GIS olmak üzere SSS, adrenaller ve pankreas tarafından sağlanır. Uzun dönem besin alımının kontrolünde leptin, adiponektin, rezistin ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) gibi endokrin ve parakrin mediyatörler salgılayan yağ dokusu rol oynar (96).

Besin tüketiminin düzenlenmesi için beynin iştahı düzenlemesi gerekir. İştah düzenlenmesinin özü bağırsak-beyin ekseninde yatar. Doyma öğünü sonlandırmayı hedefler. Böylelikle öğün büyüklüğü sınırlanır. Tokluk veya doygunluk sinyali ise bir sonraki öğüne geçmeyi etkileyen postprandiyal olayları etkiler; bu şekilde aynı zamanda öğrenme alışkanlıklarının da etkilendiği öğünlerin sıklığı düzenlenmektedir. Tokluk, yenilen yiyeceğin mekanik ve kimyasal özelliklerine göre bağırsaklardan salınarak nöral ve humoral sinyaller serisinin koordinasyonu sonucu oluşur. Bu sinyaller tokluk sinyalleri olarak nitelendirilse de hatalıdır çünkü birçoğu bir sonraki öğünü sonlandırır, sonraki öğünün başlangıcını geciktirmez veya öğünler arası gecikme olursa yiyecek alım miktarını etkilemez (96).

GIS'de midenin distansiyonu, gerilme reseptörlerini ve mekanoreseptörleri aktive ederek beyne doygunluk sinyalleri ulaştırır. Mide kendi başına besinler için sınırlı bir depo görevi yapar. GIS'den salınan ve açlık hissi uyandırdığı bilinen tek uyarı mide mukozasında bulunan ghrelindir. Yemek öncesinde plazma ghrelin düzeyi en yüksek düzeye ulaşır ve yemek sonrasında düzeyi düşerek tekrar artmaya başlar. Ghrelin, bu özelliği ile öğün başlatıcı olmaktadır. Etkisini arkut ve soliter trakt çekirdeği yoluyla hipotalamusta gösterir. Dolaşımdaki ghrelin düzeyi obez kişilerde düşük olup, düzey BKI ile negatif bir ilişki gösterir. Ghrelinin açlıkta motiliteyi artırma gibi GIS motilitesine de etkisi olduğu düşünülmektedir (97).

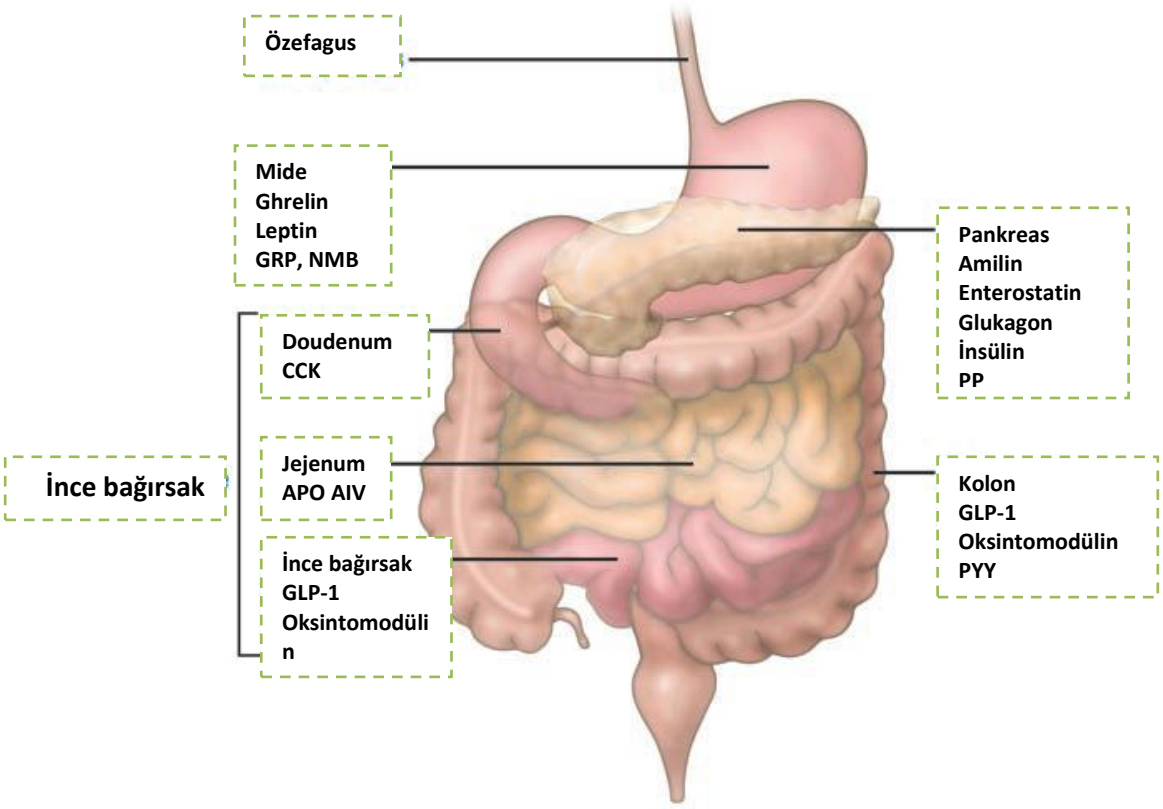
Ghrelin, gündüz değişkenlik göstermekte ve gece daha yüksek olarak salgılanmaktadır. Preproghrelin genden, ghreline olumsuz etki yarattığı varsayılan doygunluk yaratan, obestatin adlı ikinci peptid üretilmektedir.

Yemeyi başlatıcı etkisinden dolayı açlıkta ve öğün başlamadan önceki yüksekliği yemeğe başladıktan 1 saat sonra baskılanmaktadır. Zayıf ve obez bireylerde ghrelin uygulamasından sonra açlık skorlarının arttığı ve açık büfe yemek verilmesinden sonra enerji alımının arttığı gözlenmiştir. Rodentlerde kronik ghrelin enjeksiyonu enerji alımının artmasının yarattığı etkiden çok, hiperfaji ve ağırlık artışına neden olmuştur. Bu, ghrelinin metabolik hız üzerinde bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Ghrelinin adipoz dokuda yağ depolanmasında rol alan enzimleri indüklediği ve azalmış yağ mobilizasyonuna neden olduğu, yapılan ilave çalışmalar ile gösterilmiştir (98).

Bağırsağın primer fonksiyonu, etkili besin öğelerinin absorpsiyonu ve sindirimidir. Birçok doygunluk sinyali bu süreci GIS motilitesini ve sekresyonunu etkileyerek optimize eder. Öğün büyüklüğünü sınırlayan ek kapasite, bu kontrolü, barsağa ulaşan besin öğelerinin çeşidini sınırlayarak kontrol eder. Öğünler gastrik kapasite dolmadan önce durur. Eğer besinler kalorili olmayan boş ajanlarla dolar ve dilue olursa, yenilen hacim sabit enerji alımını sürdürmek için artışa geçer. Bu nedenle hayvanlar her zaman yaptıklarının dışında daha çok öğün tüketebilmekteler. Doygunluğun temel fonksiyonu, öğünler arası aşırı tüketimin önlenmesidir. Bu nedenle tamamlanmamış sindirimden kaynaklanan zararlı sonuçlar ve aynı zamanda dolaşımda aşırı yer alan glukoz ve diğer besin öğelerinin zararlı sonuçları önlenmektedir (96).

İnsanlar için ise vücudun fizyolojik dengesinin sağlanmasında öğün düzeni önemli bir etmendir. Yeme sıklığı özellikle glikoz metabolizmasını etkilemektedir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda aynı miktarda besini üç veya daha fazla öğünde tüketenlerin, kan glukozunu daha az sayıda öğün (1 veya 2 öğün) tüketenlere göre daha iyi regüle ettiği görülmüştür (99). Öğünlerin düzenli olarak tüketilmesi, yeterli ve dengeli beslenebilmek için olması gereken bir davranış şeklidir. Öğünlerde tüketilen besinlerin türü ve miktarı, öğün atlanılmasından ve düzensiz beslenme alışkanlığından etkilenmektedir. Ara öğünlerde açlığı bastırmak için seçilen besinlerin, yağ ve karbonhidrat içeriği yüksek besinlerden seçilmesine neden olmaktadır (100).

Enerji harcamasına etki eden etmenlerin içerisinde öğün sıklığının en önemli etkisinin, besinlerin termik etkisi üzerine olduğu bildirilmektedir. Öğün sıklığı ile besinlerin termik etkisi arasındaki ilişki, gastrik boşalma, hormonal etkiler ve sempatik düzenleyici mekanizmalar ile açıklanmaktadır. Besin öğelerinin emilim hızı büyük ölçüde besinlerin barsağa geçiş hızına, barsağa geçiş hızı da gastrik boşalma hızına bağlıdır. Besinler tek bir seferde büyük hacimle verildiğinde (bolus doz: 750 kal, 10 dakikada) gastrik boşalma hızlı bir şekilde en üst düzeye ulaşmakta ve ardından öğünün içerdiği enerji miktarına göre azalmaktadır. Gastrik boşalma ayrıca gastrik içeriğin pH'sından ve osmolaritesinden, gastrik hormonlardan ve öğünün yağ içeriğinden de etkilenmektedir (99).



Şekil 2.4. Besin alımının düzenlenmesinde peptitlerin sentezlendiği bölgeler. Gallo ve diğ. (10) ve Cummings ve diğ. (96)'nden alınmıştır.

Doygunluk sinyalleri; GIS'in mide, ince barsağın proksimali ve distali ve kolon, pankreas gibi daha birçok yerinden üretilmektedir (96).

2.6.3. İştah Kontrolüne İlişkin Teoriler (Glukostatik, Lipostatik ve Aminostatik Teori)

Jean Mayer (101) elli yıl kadar önce kan glukozu konsantrasyonlarının veya arteriovenoz glikoz farklılıklarının enerji alımını etkileyen glikoreseptörler aracılığı ile saptandığını belirtmiştir. Bu teoriye göre kan glukoz konsantrasyonlarındaki yükselme tokluk hissinin artması ile sonuçlanır, ancak kan glukoz konsantrasyonlarında düşüş olması da tam tersi bir etki yaratır. Son zamanlarda Mayer'in (101) düşük gliseminin prospektif beden ağırlığı kazanımı ve ağırlık kaybından sonra ağırlığın geri kazanım miktarı ile ilişkili güçlü bir belirleyici olduğu düşüncesi desteklenmiştir.

Açlığın ve öğüne başlamanın biyokimyasal temeli bu biyokimyasal süreci kontrol eden sinyaller tanımlandıktan sonra besin alımının kontrolü ve *glukostatik, lipostatik ve aminostatik teorilerinin*ortaya çıkmasına neden olmuştur. Tüm bu teoriler glukoz geri alımı ve kullanımının *açlık, tokluk, bedenin enerji dengesinin düzenlenmesinin kontrolünde* ayrıcalıklı bir rol oynamaktadır (101). Mayer (101) 1955 yılı raporunda tartıştığına göre glukostatik teori kısa dönem besin alımı ve açlığın kontrolünde rol alırken, lipostatik mekanizmalar uzun dönem enerji dengesi ve vücut ağırlığının kontrolünü regüle etmektedir.

2.7. Hipotalamus- Gastrointestinal Sistem- Yağ Hücresi Aksı (Nöropeptid Y- kolesistokinin-leptin aksı)

İnsanlarda besin alımının kontrolü ile uğraşan araştırmacı ve praktisyenlerin büyük bir çoğunluğu, beden ağırlığının besin alımının kontrolu ile regüle olduğu inanışında hemfikirdirler. Bu inanışa iki varsayım yüklenmiştir:

1. Beden ağırlığı fizyolojik olarak regüle olmaktadır ve
2. Beden ağırlığı spesifik olarak enerji alımı ile kontrol edilmektedir (102).

Beden ağırlığının düzenlenmesi kısa ve uzun dönemli olabilir (22):

a) Yemenin kısa süreli kontrolü (meal to meal satiety center)
b) Yemenin uzun süreli kontrolü (long term adiposity center) (13).

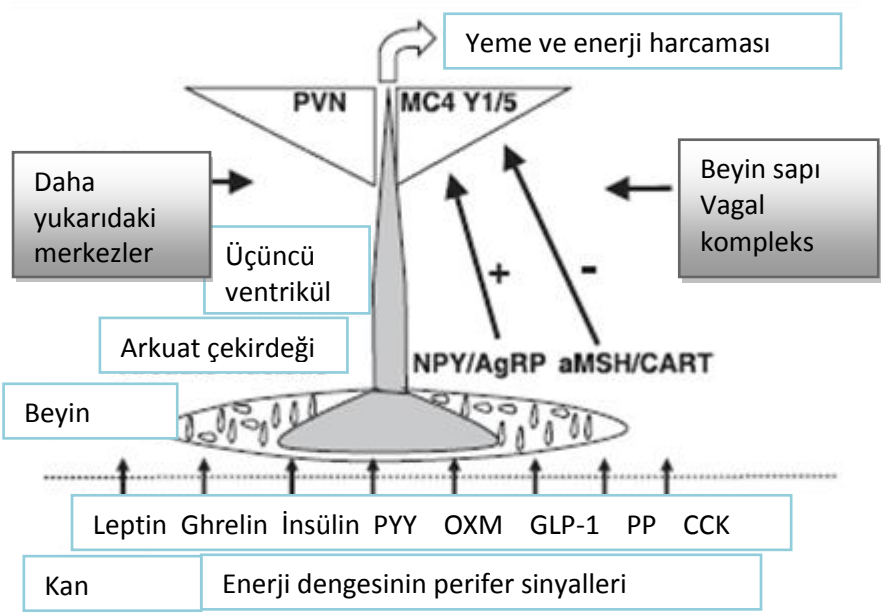
Kısa dönem kontrolü; açlık, iştah ve tokluğu yöneten etmenlerle ilgilidir. Tokluk yemek sonrası fazla yenen besinin depolanması ile ilgilidir. Açlık ise depolanan besin öğelerinin enerji gereksinmesi için mobilizasyonunu yansıtır (22).

Besin alımı ve enerji dengesinin birlikte düzenlenmesi bir geribildirim sistemini oluşturmaktadır. Diğer klasik nöroendokrin döngülerinden farklı

olarak bu sistemde hipofiz önemli bir yer almamakta, aksine hipotalamik merkezler daha önemli bir rol oynamaktadır (22).

Çok sayıda sinyalin orijini olan GIS; açlık, besin alımı ve doygunluğun düzenlenmesine destek vermek ve etkilemek için hareket eder. Gastrointestinal sistemin (GIS) stimülasyonu, vagal afferentlerin aktivasyonuna veya gut peptidlerinin salınmasına yol açmaktadır (102). Gastrointestinal sistemde pek çok peptid sentez edilmektedir. Birçoklarının GIS fonksiyonunu düzenlemedeki etkileri bilinmesine rağmen, şuan fizyolojik olarak yeme davranışını etkiledikleri ispatlanmıştır (103). Sinyallerle birleşen bu iki etki adiposit gibi bedenin farklı bölümlerinden oluşur, duyusal ve bilişsel etkilerle yeme davranışını etkiler (102).

Enerji alımının düzenlenmesinde; hipotalamus, gastrointestinal sistem, beyaz ve esmer yağ dokusu ve adaleler rol oynamaktadır. Diğer bazı organlar özellikle hormon yapanlar bu düzenlemede yardımcıdırlar (13). Enerji dengesinin sürdürülmesi karşılıklı olarak etkileşen karmaşık ve dinamik bir süreç ile sağlanmaktadır (Şekil 2.4). Sindirim sistemi ve yağ dokusu gibi periferal dokulardan ve santral sinir sisteminin (SSS) çeşitli bölgelerinden gelen uyarıların koordinasyonu ve uygun yanıtın oluşturulmasında hipotalamus anahtar rol oynamaktadır. Hipotalamusa gelen uyarılara aracılık eden, dolayısıyla beslenme davranışının oluşmasında katkısı olan leptin, nöropeptid Y, oreksinler, proopiomelanokortin deriveleri (POMC), agouti-ilişkili protein (AgRP), kokain ve amfetamin düzenleyici transkript, kolesistokinin, serotonin, noradrenalin, insülin, glukagon, kortikotropin salıverici faktör ve kortikosteroidler, ghrelin, galanin, galanin benzeri peptid, bombesin ve insandaki homoloğu salgılatıcı peptid, opiyatlar, kannabinodler, nörotensin, nitrik oksit gibi çok sayıda nöromedyatör ve hormon, TNF-α, IL-1, IL-6, silyar nörotrofik faktör gibi çok çeşitli sitokin tanımlanmıştır. Bu öğelerden her biri, iştahın ve/veya enerji metabolizmasının belirleyici molekülleridir. Bu moleküllerin beslenme dışında rol oynadıkları diğer işlevlerin de bilinmesi, bu molekülleri hedef alan yeni ilaçların yan etki profillerinin öngörülebilmesi açısından ayrıca önem taşımaktadır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Enerji homeostazı için bir çalışma modeli. Stanley ve diğ. (104)'den alınmıştır.

Yemenin fizyolojik kontrolü periferal ve santral hormonları ve nöral etmenleri içermektedir. PKOS'lu zayıf kadınların PKOS'lu olmayan, ağırlık bakımından eşleşmesi yapılan kadınlara göre toplam enerji tüketimleri daha azdır. Bu bilgi, PKOS'lu kadınların ağırlıklarını devam ettirmeleri için daha sıkı diyet uygulamaları gerektiği anlamına gelebilir (105). Bunun tam tersine ise PKOS'lu olan veya olmayan zayıf veya kilolu olgular arasında makro besin öğeleri, yüksek yağ alımı veya yüksek karbonhidratlı besinlerin alımı arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir (106).

Yemenin fizyolojik kontrolü periferal ve santral hormonları içermektedir. Nöral etmenler hipotalamusta öncelikle arkuat çekirdeğinde (beslenmeyi düzenleyen doyum merkezi) bütünleşmiştir. Burası iştahı inhibe etmeyi ve nöronal yığılımları stimüle etmeyi birlikte içermektedir. İştahı inhibe eden devreler kokain ve amfetamini regüle eden transkriptlerden (CART) oluşmaktadır. Bunlar; proopimelanokortin (POMC) ile birlikte ifade edilen nöronlardır, melanokortin tip 3 ve 4 reseptörleri aracılığı ile iştahı inhibe eden

α-melanosit stimüle eden hormon (α-MSH) üretmektedir. İştahı stimüle eden bölge nöropeptit Y (NPY) ve agouti-ilişkili protein (AgRP) nöronlarının birlikte hareket etmesinden oluşmaktadır. İlişkili nöronlar yeme davranışını NPY'nin paraventriküler çekirdeğine (PVN) sinyalizasyonu ve AgRP'nin melanokortin 4 tipi reseptörü blokajlaması aracılığı ile desteklemektedir. Beynin diğer bölgeleri; hipotalamik PVN, dorsomediyal hipotalamus, lateral hipotalamik çekirdek ve nukleus tractus solitarius ve posterna bölgesi, limbik sistemin bazı bölümleri ve amigdala ve serebral korteks bölümleri iştah düzenlenmesinde görev almaktadır. Hipotalamusun yan bölümleri bir yemek yeme merkezidir ve bu merkezin hasara uğraması durumunda açlık, aşırı yeme ve sonunda kiloluluk ortaya çıkar (95).

Kısa dönem yeme davranışı (günden güne besin alımı) bütünleşmiş nöroendokrin, davranışsal (Şekil 2.7) ve psikolojik etmenler tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamus, enerji homeostazı düzenlenmesinde (sirküle olan iştah hormonları), mekanik sinyalleri (strech) ve görsel, duyusal ve sosyal işaretleri (koku, görüş, besinlerin sosyal içerikleri) rol alan periferal sinyalleri birleştirir. Beynin diğer bölgeleri ise ya arkuat nükleustan, nöronal projeksiyondan sinyaller birleştirir veya nöral (vagal) ve GIS'den hipotalamusa hormonal veya nöral sinyallerin yerini alır (106).

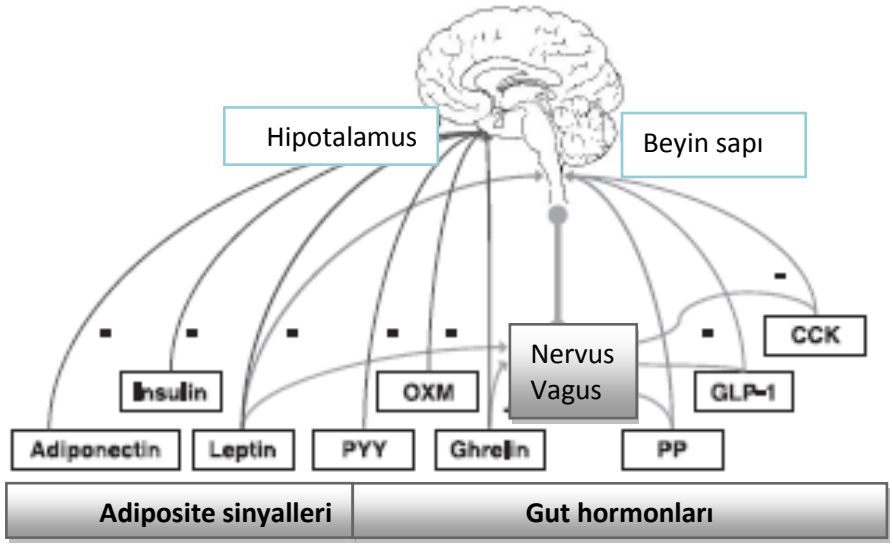
Tablo 2.3. İştah kontrolünde rol alan hipotalamik ve gut peptidleri (107) .

Açlıkta rol alan hormonlar/peptidler	**Toklukta rol alan hormonlar/peptidler**
Ghrelin*	CCK**
Orexin A ve B	PP
NPY	PYY**
AgRP	OXM
MCH	GLP-1
Galanin	Amilin
Noradrenalin	Enterostatin
B-endorfin	Somatostatin
Dinorfin	BNRP
GHRH	Apo A-IV
	Tirotropin- salgılatıcı hormon (TRH)
	Kalsitonin-gen ilişkili peptid
	Serotonin
	α-MSH
	CART
	POMC
	CRF
	Ürokortin

*Periferal oreksijenik **Periferal anoreksijenik ajanlar

Sirküle olan adiposite sinyalleri vücut yağ depoları ile (ör. insülin veya leptin gibi) orantılı olarak veya ters orantı olarak (ör. adiponektin) üretilirler. Bu adiposit sinyalleri uzun dönem enerji dengesini yansıtır (Şekil 2.7) ve ayrıca kısa dönem enerji dengesini etkileyen merkezi sinyallerin düzenlenmesini etkiler (günden güne enerji alımı ve harcaması). Merkezi etkileyiciler adipositeyi, doygunluğu ve diğer MSS sinyallerini bütünleştirir. Diyet kısıtlaması; görüş, koku, yapı, besin hafızası, öğrenme, alışkanlıklar (Şekil 2.7), sosyal durum ve stres gibi öğün miktarını etkileyen ilave psikolojik ve çevresel etmenlerin katkı vermesine veya enerji homeostazının düzenlenmesindeki duygu durumların oluşmasına izin vermektedir (106). Adiposite sinyalleri ve merkezi etkileyicileri, besin alımını SSS'nin duyarlılığını, doygunluk sinyallerine dönüştürerek değiştirebilmektedir (106). Bunun uzun dönem pozitif veya negatif enerji dengesinin yeme davranışını ayarladığı düşünülmektedir. Basitçe anlatıldığında, adiposit sinyallerin azalmış

konsantrasyonu (ör. leptin, insülin), doygunluğu uyaran girdi sinyallerinin (108) etkisini azaltmaktadır (Şekil 2.6). Bu durum ise, artmış katabolik ve anabolik yolakları ve tüm beslenme uyarılarını azaltarak enerji harcamasını azaltmaktadır (109). Adiponektinin bu yolaklar üzerindeki etkisi hala bilinmemektedir. Bu nedenle kısa dönem öğün düzenlenmesi; sosyal, psikolojik, çevresel ve fizyolojik işaretlerden etkilenmektedir. Uzun süre yarı açlık durumunda olanlarda DMH düşüktür. İki haftalık açlık döneminde DMH'nın %15 düştüğü gözlenmiştir. İnsanlar aşırı yemeğe başladıktan sonra bir süre hızla ağırlık kazanırlar, daha sonra DMH eski düzeyine döner (22).



Şekil 2.6. Besin alımını regüle eden ve ençok çalışılan GI peptidler. Nöronal sinyaller ve gut peptidleri. Stanley ve diğ. (104)'den alınmıştır.

Enerji homeostazı adipoz doku, pankreas ve GIS tarafından kontrol edilir. Guttan salınan periferik sinyaller içerisinde peptid YY (PYY), oksintomodülin (OXM), ghrelin, pankreatik polipeptid (PP), glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) ve kolesistokinin (CCK) bulunmaktadır. Bağırsakta üretilen bu peptitler ve adiposite sinyalleri [enerji dengesinde olumlu (+) veya olumsuz (-) etki oluşturmak üzere] hipotalamus veya beyin kökünde merkezi dolaşımları etkilemektedir. Yeme eylemi ve enerji harcaması bu nedenle

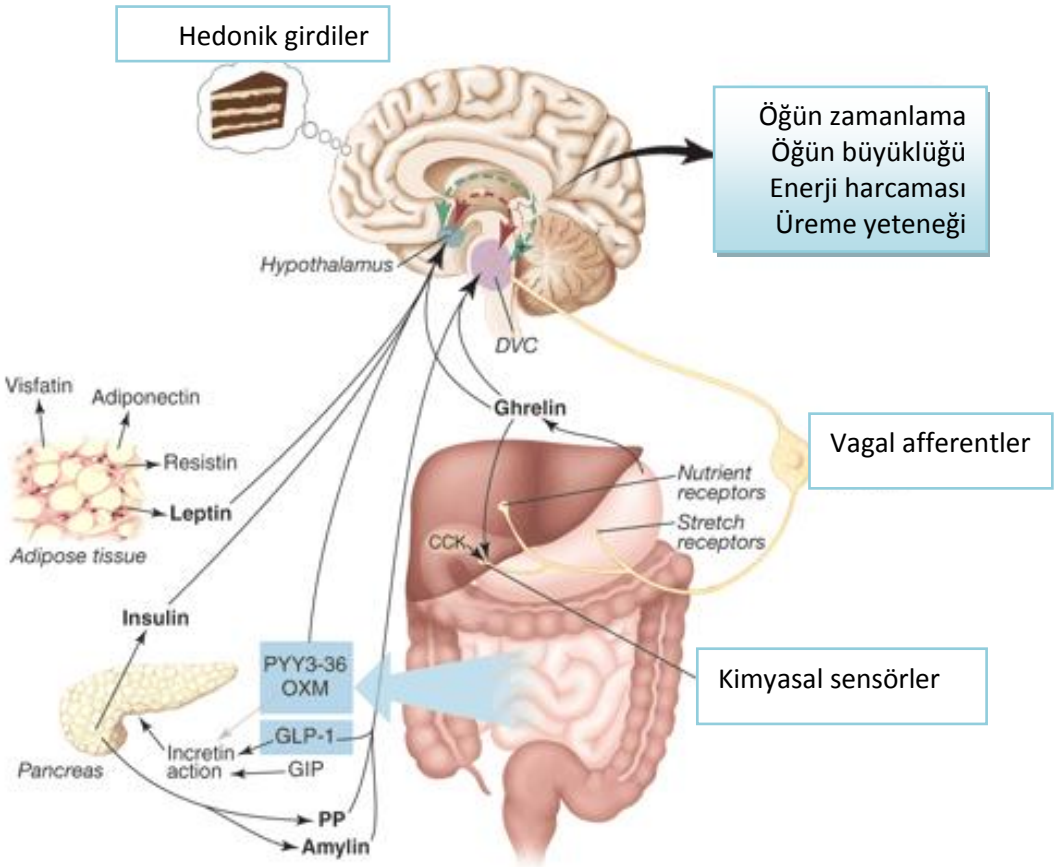
kontrol altında tutulduğundan vücut ağırlığı değişmemektedir (Şekil 2.6) (104).

Besin alımının kısa dönem kontrolü öğün başlangıcının, bitişinin veya öğün miktarının değiştirilmesi ile oluşmaktadır. Bu etmenler;

- Öğünün başlamasında rol alan temel anahtar etmen,
- Öğün başladıktan sonra beslenmenin sürdürülmesinde etmen ve
- Öğünün bitişinde aracılık eden etmenlerdir (110).

Besin alımına etki eden sinyaller, doygunluk sinyalleri (daha fazla yemeyi inhibe eden ve öğünler arasındaki açlığı veya bir sonraki öğün başlangıcına kadar geçen süreci inhibe eden sinyaller) veya doyum sinyalleridir (açlık hissi olmadığında veya doyum olduğunda yeme sürecini bitiren) (106,111).

Besin alımını regüle eden ve en çok çalışılan gastrointestinal peptidler arasında ghrelin, kolesistokinin, glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1), glukoza bağlı insülinotropik polipeptid (GIP), oksintomodülin, peptid YY, pankreatik polipeptid (PP) ve amilin geliyor. "Açlık hormonu" olarak tanımlanan ghrelinin dışında geriye kalan GI peptidler ve hormonlar "doygunluğa" aracılık ederler. Doygunluk öğün büyüklüğündeki azalmaya ve beslenmenin sonlandırılmasına neden olan bir tokluk sinyali salgılar. Doyma hissi (satiation) doygunluktan (satiety) farklıdır. Yemeğe başlama isteğinin olmaması ve bir sonraki öğüne ertelenmesidir. Alt GI sistemden salgılanan hormonlar hem doyum hem de doygunluk hissi verme eğilimi gösterirler (112) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Adipoz dokudan üretilen uzun dönem enerji depolarına ait periferal sinyaller. Gosman ve diğ. (94)'den alınmıştır.

Birçok kez aynı hormonlar birden fazla reseptör alttipini kullanırlar ve aynı reseptörler çoklu ligandlara (molekül) sahip olabilirler. Ayrıca gut hormonları ve örneğin leptin gibi, özellikle hipotalamik düzeyde uzun dönem enerji dengesini düzenleyen hormonlar arasında anlamlı düzeyde fonksiyonel etkileşim bulunmaktadır.

Hemen öğün öncesinde veya esnasında hormonal ve duyusal uyarılar (görme, duyma, tat) besin alımını devam ettirmek veya artırmak için SSS'ne nöral ve hormonal geri akış oluşturmaktadır. Böylelikle besin tüketimi bu pozitif uyarıların yerini negatif fizyolojik geribildirim uyarıları (distansiyon, besin öğesi konsantrasyonunda değişme, bağırsak içeriğinin ozmolaritesi ve pH'sı, GIS dizininde besin öğelerinin hormonal reseptörler ile etkileşimi, bağırsak peptidleri ve emilen besin öğelerinin metabolik etkileri gibi mekanik

ve fiziksel uyarılar) alana kadar devam etmektedir (110). Çok sayıdaki GI hormonların bireysel ve interaktif etkileri, postprandiyal olarak salınımları, doygunluk ve doyma ile sonuçlanır. Doygunluk etkileri yaratan potansiyel moleküller içerisinde; ghrelin, PYY ve doyum etkisi için CCK, GLP-1, bombesin ve somatostatin yer almaktadır. Aşağıda bunlardan detaylı olarak sözedilecektir.

Kısa dönem doyumluluk, mide doluluğu veya distansiyon gibi fiziksel ölçümler ile ilişkilidir. Kolesistokinin, GLP-1 ve bombesin gibi akut doyum sinyalleri fonksiyonu içerisinde; pilorik baskının değişmesi, mide motilitesi, gastrik boşalmayı geciktiren ve gastrik distansiyonu artıran mide kaslarının relaksasyonu yer almaktadır (113,114). Besin alımı bu nedenle öğün miktarı (doyma ile ilişkili), öğün sıklığı (doygunluk ile ilişkili) ve öğün bitimi (öğün öncesi açlık ile öğün esnasındaki doygunluğun algılanması ile ilişkili) ile tanımlanmaktadır.

2.8. Gut Hormonları (Kolesistokinin, Peptid YY ve Ghrelin)

2.8.1 Kolesistokinin (CCK)

Kolesistokinin; besin alımını inhibe eden, doymayı ve olasılıkla doygunluğu erken sağlayan bir hormondur. Ayrıca dışarıdan verildiği zaman kemirgenlerde beslenmeyi inhibe eden ilk hormondur (13). Kolesistokinin, yapısal olarak gastrine bağımlıdır ve birçok moleküler formda farklı aa numaraları ile bağlıdır. CCK-8, CCK-33, CCK-39, CCK-54 buna örnek olarak verilebilir. Çalışmamızda kullanılan CCK tipi 26-33'tür. Temel olarak kolesistokinin, duodenum ve jejenumda bulunur (107).

Özellikle yağlar ve protein grubundan oluşan besinlerin alımı, duodenal mukoza hücrelerinden CCK salınımını uyarır. Bu da vagus üzerindeki ve midenin pilor bölgesindeki CCK-A tipi reseptörleri aktive eder. CCK, kan-beyin bariyerini geçemez. Uyarı, vagusun afferent lifleri ile beyin sapındaki nukleus traktus solitariusa gelir ve buradan paraventrikülar çekirdeğe yayılır. Bu nükleus doygunluk hissini sağlar (doygunluk merkezi). CCK ayrıca safra

kesesi ve pilor kasılmalarını uyarır ve pankreastan proteaz salınımını artırır (13).

CCK ince bağırsaktan postprandiyal (pp) olarak salgılanır ve CCK_1 reseptörü aracılığı ile işlev görür. İnsanlarda CCK gastrik boşalmayı inhibe eder. Öğün miktarı ve enerji alımını azaltır ve pankreatik, hepatik ve safra kesesinin sindirimine yardımcı olmak için enzim sekresyonunu etkiler (113-115). Dışarıdan CCK uygulaması öğün öncesinde en geç >15 dakikada uygulandığında öğün miktarını azaltmaktadır (116). Öğünler arası uygulandığında ise öğünler arasındaki aralıklar etkilenmemektedir (117). Dışarıdan CCK yeme öncesinde uygulandığında öğün miktarını azaltmaktadır. Birkaç gün süre ile devam edildiğinde öğün miktarına bağlı tamamlayıcı artışlardan dolayı toplam besin alımı ve vücut ağırlığını etkilememektedir (117). Ancak pp doygunluğun CCK profilleri ile pp olarak ilişkili olduğunu (118,119) ve olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (118).

Yemek hacmi azalmasına rağmen, kompensatuar (dengeleyici) olarak yemek sayısı artabilir. Yüksek dozda ise bulantı, kusma ve lezzet sapmasına yol açabilir (13).

2.8.1. Peptid YY 3-36 (PYY 3-36)

İnce ve kalın bağırsaklardaki endokrin L hücrelerinden yemeğe yanıt olarak salınır. Nöropeptid Y ailesindendir ve her iki ucunda tirozin kökleri bulunur. İştahı baskılamaktadır, periferik verilmesi besin alımında aşırı azalmaya yol açar. Dolaşımdaki PYY; PYY_{1-36} ve PYY_{3-36} olmak üzere iki temel formda bulunur. Bağırsak ve dolaşımdaki ana formu 3-36'dır. Şişmanlarda PYY düzeylerinin düşük olması PYY eksikliğinin şişmanlık etiyolojisinde yeri olabileceğini düşündürmektedir. Şişmanlardaki düzeyler normallerin 1/3'ü kadardır. Bu nedenle PYY'nin şişmanlık tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmektedir. PYY, kemiricilerde ve insanlarda fizyolojik yoğunluklarda besin alımını inhibe ettiğinden şişmanlık tedavisindeki değeri araştırılmaktadır (13).

Peptid YY (PYY) 3-36 GIS'deki intestinal L hücrelerinden daha çok proteine yanıt olarak salınmaktadır (120). Bağırsaklar boyunca GIS'in distal

bölümünde en yüksek doku konsantrasyonlarında bulunur (121). Besin alımından 1-2 saat sonra en yüksek düzeyde bulunur, pp olarak 4-6 saat süre ile (121) yüksek düzeyde bulunur, pp PYY yüksekliği öğün miktarı ile orantılıdır (120). İştahın düzenlenmesinde ileri sürülen rolüne ilave olarak PYY, gastrik boşalmayı azaltmakta ve gastrointestinal geçişi geciktirmektedir (122). Peptid YY, doygunluğa aracılık eden önemli bir etken olarak gözükmektedir.

Peptid YY; kolon, rektum, ileum gibi GIS'in L hücrelerinden, daha çok distal bölümlerde artan doku konsantrasyonu ile birlikte salınır. PYY salınımı enerji alımı ile ilişkili bulunmuştur. 1-2 hafta öğün sonrasında yükselen bir plato gösterir ve 6 saat boyunca yükselmiş olarak kalır. Enteresandır ki plazma PYY konsantrasyonlarındaki yükselme, besin öğeleri hemen barsağın distal bölümünün L hücreleri ile temasa geçmeden önce ve besin alımından sonra hızlıca olur. Bu başlangıçta PYY salınımının nöral refleks sonucu olabileceğini düşündürür ancak yine de besin öğeleri ile direk teması daha sonra rol oynayabilir. Besinlerin toplam enerjisine ilave olarak makrobesin öğeleri bileşimi, dolaşımdaki PYY konsantrasyonlarını etkiler. Karbonhidrat veya proteinlere göre yağın eşit miktarda enerji ile alımı plazma PYY'de daha fazla bir yükselmeye yol açar. Dolaşımdaki PYY seviyeleri; gastrik asit, CCK, lüminal safra tuzları, bombesin, insülin benzeri büyüme faktörü, kalsitonin, gen ilişkili peptid gibi PYY sinyallerini yükselten diğer sinyallerden de etkilenmektedir ancak glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) seviyeleri düşürmektedir. Pankreatik peptidlerden (PP) farklı olarak gastrik distansiyonun etkisi söz konusu değildir (104).

PYY_{3-36} büyük bir afinite ile presinaptik otoinhibitör Y_2 reseptörlerine bağlanır ve potent periferal aktif anorektik sinyali oluşturur (104). PYY_{1-36} ve PYY_{3-36} 'nın açlık ve besin alımı sonrasında sirkülasyondaki oranları kesin olandır (104).

2.8.2. Ghrelin

Ghrelin kelimesi "ghre" yani büyüme ve "relin", büyüme hormonu salgılatıcı aktivite anlamındaki iki kelimenin birleşimi sonucu oluşmuştur. Ghrelin 1996'da keşfedilmeden önce reseptörü tanımlanmıştır. Reseptörün tanımlanmasından sonra bunun endojen ligandı (molekül) olan ghrelin tanımlanmıştır (123).

Ghrelin, 1999 yılında Kojima ve ekibi tarafından büyüme hormonu salgılatıcı tip 1a reseptörünün endojen ligandı (molekül) olarak mideden izole edilmiştir. Ghrelin hormonunun açillenmiş şekli biyolojiksel aktivite gösterebilmektedir. Dolaşımdaki ghrelinin çoğu midedeki oksintik bezinde ve ince bağırsaklarda bulunan X/A-benzeri hücrelerden salgılanmaktadır. Bununla birlikte hipofiz ve hipotalamus ile pankreas, plasenta, yağ dokusu, karaciğer, böbrek, immün sistem ve kas gibi birçok periferik dokuda az miktarda ghrelin üretildiğine dair bulgular vardır. Dolaşımdaki ghrelin, kan beyin bariyerini geçerek beyne girebilmektedir (124). Ghrelin bir polipeptid olup endojen büyüme hormonu salgılanmasında rol oynar (125).

Ghrelin 28 aa yapısında mide, duodenum, çekum ve kolonda bulunan oksintik hücreler tarafından üretilen asillenmiş bir peptittir. Ghrelinin bir akut yeme başlatıcısı olduğu bildirilmektedir ve dolaşımda ilk tanımlanan açlık hormonudur. Ghrelin bir üst gastrointestinal peptittir ve tek bilinen oreksijenik hormondur (118). Büyüme hormonu endojen ligand (molekül) olarak işlev yaptığında ghrelin sekresyonunu stimüle eder. Ayrıca önemli bir düzenleyici peptid olarak besin alımında, vücut ağırlığının ve adipositlerin düzenlenmesinde, endokrin pankreatik fonksiyonda, glukoz metabolizmasında ve ovaryan fonksiyonda rol alır (125,126).

İnsan ve kemirgenlerde midenin oksintik hücrelerinden salınmaktadır. Açlıkta aşırı miktarda mideden salınır, yemek yenilmesi ile azalır (13). Ghrelin düzeyleri açlık veya beslenmenin başlamasından hemen önce yükselir (127,128) açlığı ve besin alımını stimüle eder (129,130). Yeme başladığı andan itibaren ghrelin hızla düşer. Bu durum bağırsakta besin ögelerinin olması ile olasıdır veya beslenmeye metabolik yanıt olarak oluşmaktadır. Su

içimi ile oluşan gastrik distansiyon ghrelini değiştirmemektedir (131). Bu nedenle ghrelin akut bir öğün başlatıcısı olarak rol alır (132,133).

Plazma ghrelin seviyesi, açlıkla artmakta ve gün içerisinde spontan olarak değişmektedir. Saat sabah 9.00'da en yüksek seviyeye çıkan plazma ghrelin seviyesi, öğleden sonra devamlı bir şekilde düşerek saat 2.00'de en düşük seviyeye iner ve sonra tekrar yükselmeye başlar. Yemek saatlerinden 1-2 saat önce yükselen plazma ghrelin seviyesi, yemekten sonra bir saat içerisinde düşer. Karaciğer ve böbreklerde metabolize edilen ghrelinin, plazmadaki yarı ömrü 30 dakikadır (124).

Ghrelin multifaktöryel bir hormondur. SSS'deki ve periferik bölgelerdeki ghrelin reseptörünün aktivasyonu immünolojik, kardiyolojik, onkolojik, reprodüktif, nöroendokrinolojik, metabolik, gastroenterik sistemlerde, ağrı eşiğinde, uykuda, hafıza ve davranışlar olmak üzere birçok farklı etkilere aracılık etmektedir (124).

Kemirgenlerde akut strese yanıt olarak plazma ghrelin düzeyinin arttığı gözlenmektedir. Ayrıca erkek sıçanlarda SSS'de ghrelin aktivitesinin önlenmesi ile anksiyolitik ve antidepresan etkilerin oluştuğu bildirilmiştir. Bu bilgiler, ghrelinin hipokampusta indüklediği noradrenalin (NA) artışıyla, anksiyojenik ve depresif etkilerinin ilişkili olabileceği kanısını uyandırmaktadır (124).

Ghrelinin, safra kesesi sekresyonunu, gut motilitesini ve pankreatik sekresyonu azaltması veya inhibisyonu gibi ilave etkileri de bulunmaktadır. Yapılan çalışmalara göre ghrelin konsantrasyonları postprandiyal artış ve düşüş göstermekte ve ghrelin verilmesiyle açlık ve besin alımı uyarılmaktadır (12).

Önemli çalışmalar ghrelinin öğün zamanı açlık ve besin alımı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (134). Ghrelin 24 saat süre ile öğün zamanlarında uygulanarak ölçüldüğünde, öğün sonrası ghrelin baskılanması hemen bir önceki öğünün enerji içeriğine bağlı olmaktadır (120). Öğün sonrası açlıkta azalma ve doygunlukta artma ile ilişki göstermektedir. Bu durum öğün başlangıcı ve doygunluk ile ilgili potansiyel rollerinin olduğunu

düşündürmektedir. Bir önceki öğünlerin toplam enerji içeriği ile bir sonraki öğünün hemen yenmesinin öncesinde ghrelinin yükselişi ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (135). Bu durum preprandiyal ghrelin piklerini düşürürerek (yığılımlı) kümülatif enerji alımına katkı vermektedir şeklinde düşünülebilir.

Ghrelin, büyüme hormonu sekresyonunu stimüle eder (132). Büyüme hormonu (BH) salgılatıcıları hipofizer BH'nu, BH-salgılatan hormon (GHRH) aracılığı ile uyarmaktadır. Büyüme hormonu, 28 aminoasitli oktanile bir bağırsak-beyin peptitidir.

Ghrelin ve sentetik ghrelin benzerleri (ghrelin mimetikleri: ör. büyüme hormonu salgılanmasını uyaranlar) besin alımını ve yağ miktarını artırır. Ghrelinin doygunluk üzerinde periferal iştah düzenleyici etkisinin olduğu ile ilgili güçlü kanıtlar bulunmaktadır.

Ghrelin veya sentetik analogları kaşeksi veya anoreksi gibi durumlarda besin alımını artırır. Aksine ghrelinin GHS-R'ler üzerine etkisinin antagonistleri şişmanlık tedavisinde yardımcı olabilir (13).

2.8.2.1. Ghrelinin İştah Üzerine Etkisi

Yemek yeme sinir sistemi dışında hormonal olarak da kontrol edilmektedir. Ghrelin, karbonhidrattan zengin bir diyet tüketildiğinde periferal kanda düzeyi azalan, protein alımından sonra ise artan oreksijenik bir gastrik hormondur (136).

Kolesistokinin ve obestatin yeme esansında salınarak doygunluk hissi vermektedir. Öğünlerde, mide ve diğer dokulardan ghrelin salınımı arttığından, tükrük ve kanda da derişimi %70-80 oranında yükselmektedir. Dolayısıyla ghrelin yemeyi başlatırken obestatin iştahı baskılamakta ve CCK ise yemeyi sonlandırmaktadır.

Kan ghrelin miktarlarındaki artış vücut kütle indeksi düştükçe daha da belirginleşmektedir.

2.8.3. İştahın Değerlendirilmesi

Öğün yerine geçen ürünlerin likit formda verilmesi postprandiyal açlıkta az oranda azalma, bir sonraki beslenme aralığında ise yemek yemede ortalama %13.4 oranında artış olması, yenilen yiyeceğin fiziksel formunun (katı, sıvı vb.) iştahı ve yeme davranışını etkilediğini göstermektedir (137).

Tip 2 diyabeti ya da insülin direnci olan hastalarda serum ghrelin seviyeleri düşük bulunmuştur. Ayrıca tip 2 diyabet hastalarının tükrük ghrelin düzeyleri de düşük bulunmuş olup, hastalığın seyrini izlemede önemli bir parametre olduğu belirtilmiştir. Düşük ghrelin seviyesi metabolik sendromun da önemli bir indikatörüdür. Menapoz öncesi dönemde bulunan ve diyabeti olmayan kadınlarda yapılan araştırmada, açlık ghrelin seviyeleri ile deri altı yağ kütlesi arasında güçlü bir ilişki bulunmuş iken insülin direnci ile ghrelin seviyeleri arasında zıt bir ilişki olduğu görülmüştür (138).

Polikistik over sendromlu hastalarda ghrelin seviyeleri ile ilgili yapılan çeşitli araştırmalar farklı sonuçlar ortaya koymuştur. PKOS'lu bireylerin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir araştırmada düşük ghrelin seviyeleri tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda ghrelin düzeyleri ile BKI ve insülin düzeyi arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada ise PKOS'lu hastalardaki ghrelin düzeyinin kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiştir. Obez PKOS'lu hastalardaki ghrelin düzeylerinin ise obez bireylerden daha düşük olduğu bulunmuştur (139).

Tablo 2.4. Gastrointestinal Hormonlar (140).

Peptid	Aksiyon	Salındığı yer	Salgılatan
CCK	Safra kesesi kontraksiyonunu stimüle eder. Pankreatik enzim sekresyonunu stimüle eder. Pankreatik bikarbonat sekresyonu sağlar. Ekzokrin pankreas büyümesini sağlar. Gastrik boşalmayı inhibe eder.	Duodenum Jejenum	Peptidler Amino asitler Yağ asitleri >8 C uzunluğunda
Peptid YY	İleumun baskılanması (ileal brake)	Ileum	Yağ asitleri Glukoz
Ghrelin	Besin alımı ve BH salınımını artırır	Gastrik endokrin hücrelerinden	Açlık
GLP-1, GLP-2	Proliferasyonu artırır, apopitozisi azaltır, Motiliteyi azaltır	GI endokrin hücrelerinden	Besin öğesi sindirimi

CCK, kolesistokinin; BH, büyüme hormonu; GLP, glukagon benzeri peptid.

2.9. İştah Hormonları, Obezite ve Diyet Bileşimi

İştah, her besin öğesi yanıtını modüle etmek için etkileştiği, santral ve periferal sinyallerin karmaşık bir sistemi ile düzenlenir. Merkezi kontrole nöro peptiderjik, monoaminerjik ve endokannabinoid sistem gibi birçok etken eşlik ederken, periferal düzenlenme doygunluk ve adiposite sinyallerini içerir (141).

GIS tarafından öğün esnasında ortaya çıkan doygunluk sinyalleri; kolesistokinin, glukagon benzeri peptid-1 ve peptid YY' yi içermektedir (141).

Obezitenin PYY ve CCK üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Kilolu bireylerde hem açlık PYY hem de bozulmuş pp PYY'de düşüşler (120,142) olduğu gözlenmiştir. Açlık CCK düzeyleri kilolu ve zayıf olgular arasında daha düşük (143), daha yüksek (144) veya fark görülmemesi (145) değişkenlikleri ile birlikte rapor edilmiştir. Makrobesin öğeleri alımının pp ghrelin üzerindeki etkisi ise netlik kazanmamıştır (146).

Arkuat çekirdeğinde doygunluk sinyallerinin adiposite sinyalleri; leptin, insülin ve birçok hipotalamik ve alt hipotalamik sinyalle birleştiği yerde nöral devrelerde karmaşık bir ağ üretilir ve sonunda bireyi dikkatlice üzerinde durarak öğüne yönlendirir. Arkuat çekirdeği nöronları oreksijenik (iştah açıcı) NPY ve AGRP nöronlarının aktiflenmesi ve anoreksijenik (iştah kapayıcı) peptidler proopiyomelanokortin (POMC), kokain ve amfetamin düzenleyici peptidlerden (141) oluşmaktadır. Yüksek doz doygunluk peptidi ve CCK'nın varlığı AcbSh'ın tanımlayıcı özelliğidir. CCK besin alımının güçlü bir baskılayıcısıdır ancak AcbSh'taki spesifik rolü henüz araştırılmıştır (141).

2.10. İştah Hormonları ve Polikistik Over Sendromu

Günümüze kadar yapılan araştırmalarda iştah hormonlarının PKOS'ta disregüle olduğu ile ilgili birtakım ön kanıtlar vardır. İnsüline daha duyarlı olan PKOS'lu kadınlarda açlık ghrelin düzeylerinin kontrollere oranla benzer olduğu ve açlık ghrelin düzeylerinin insülin direncitansı olan PKOS'lu kadınlara göre önemli oranda daha yüksek olduğu bildirilmektedir (147). Kolesistokinin (CCK), ince bağırsaktan pp olarak salınır ve gastrik boşalmayı inhibe ederek insanlarda öğün miktarı ve toplam enerji alımını azaltır (7).

Kolesistokinin (CCK), glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve peptid YY (PYY 3-36) anoreksijenik (doygunluk) özellik taşırlar. Gerçek fizyolojik doygunluk mediyatörü olarak CCK kabul edilmektedir. Besinin alımından sonra duodenum ve jejenumun endokrin I hücrelerinden salınır (97).

Bir çalışmada kilolu PKOS'lu bireylerde kilolu kontrollere oranla daha düşük bir pp CCK yanıtı görülmüştür. Bu da PKOS'ta iştah düzenlenmesinin bozulabileceğini desteklemektedir (7,73).

Öğün sonrasında ghrelin, CCK ve PYY'deki pp değişimler obezitede kısmen veya tamamen değişebilmektedir. Bu değişimler ağırlık kaybını desteklemek üzere negatif enerjiyi uyarmak için telafi edici değişimler olarak ifade edilebilir. Bu nedenle potansiyel olarak obezitede görülen pp iştah hormon değişimlerinin, iştahı veya yeme davranışını değiştirdiği ile ilgili veriler net değildir. Eğer PKOS'lu kadınlar ağırlık artışına, ağırlık kaybı veya ağırlığın

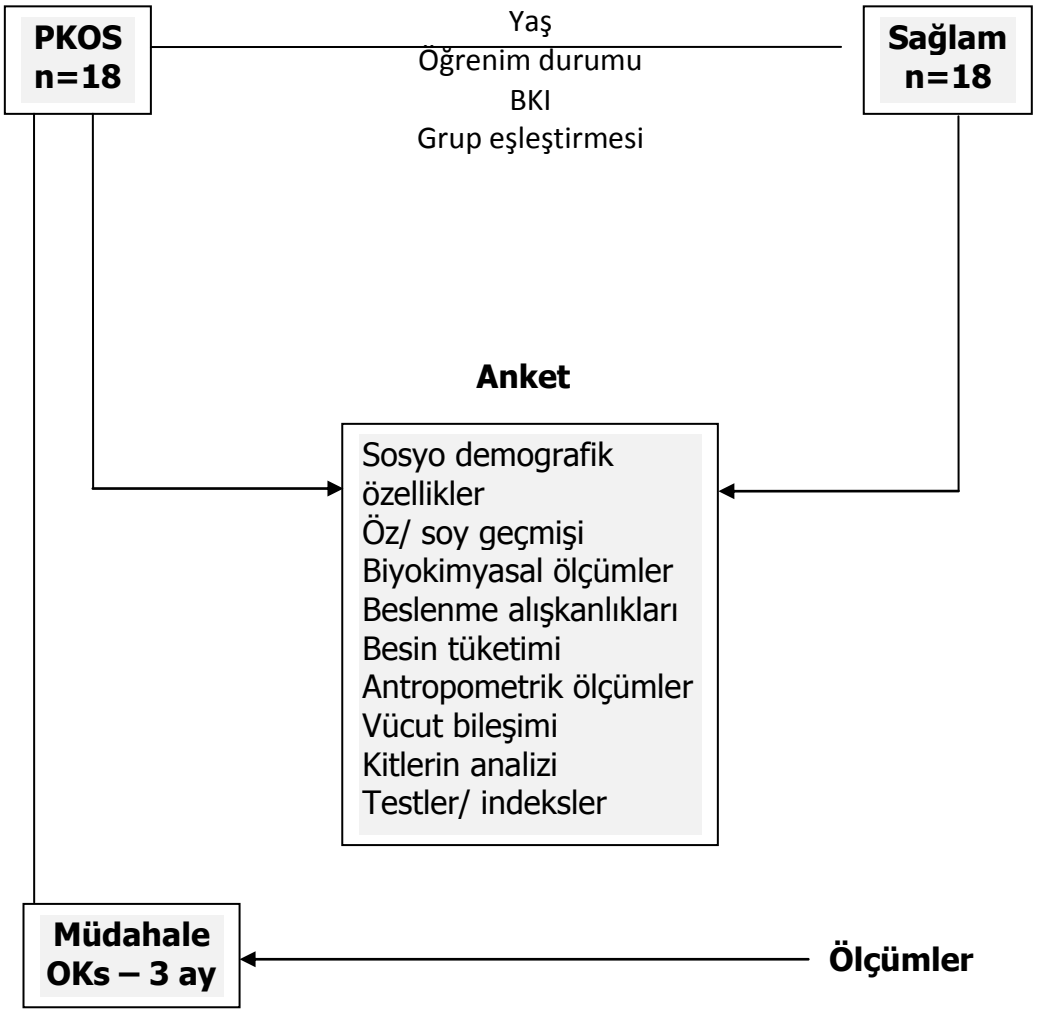
sürdürülmesinde birtakım zorluklar yaşanmasına yatkın bir popülasyon ise, perifer iştah hormonlarının düzenlenmesinde bu nedenle ek olarak anormalliklerin görülmesi potansiyel olabilir. Bazı PKOS olgularında, ağırlık artışını kolaylaştıran veya zorlaştıran, altta yatan metabolik anormalliklerin olup olmadığı net değildir.

PYY, GIS' den sentezlenen bir peptittir ve pp olarak artar, doygunluğu artırır ve besin alımını azaltır. Kilolu kontrollerde toplam açlık PYY'de düşüş, pp PYY'de yetersizlik veya açlık PYY'de değişiklik olmaması gibi durumlar ile daha önce karşılaşılmıştır ancak PYY'nin PKOS'ta farklı bir düzenlenmeye sahip olup olmadığı bilinmemektedir (73).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Araştırmanın Akış Şeması



<u>Önceki – Sonraki Durumu Değerlendirme Ölçütleri</u>

- Ghrelin AUC
- CCK26-33 AUC
- PYY3-36 AUC
- Doygunluk Indeksi AUC
- Antropometrik Ölçümler
- Vücut Bileşimi Ölçümleri

Araştırmaya adet düzensizliği ve/veya tüylenme artışı şikayeti ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Ünitesi Polikliniğine başvuran, Rotterdam kriterlerine (Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PKOS Consensus Workshop Group 2004) göre yeni PKOS tanısı alan ve tek başına EE/DRSP tedavisi verilmesi planlanan ve 19-34 yaşları arasında BKI<30 kg/$m^{2'}$ den düşük 18 kadın alınmıştır. Bu araştırma kriterlere uyan bireylerin alındığı bir müdahale çalışmasıdır.

Kontrol grubu; çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden, hasta grubu ile benzer yaş, BKI ve özellikleri olan, adetleri düzenli, rutin biyokimya sonuçları ve bazal hormon düzeyleri normal sınırlar içinde bulunan, sistemik hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, hiperandrojenizm bulguları ve ultrasonografide PKO görünümü olmayan 18 sağlıklı kadın bireyden oluşmuştur. Hastaların ve kontrol grubunun tümü çalışma hakkında bilgilendirilmiştir. Endokrin polikliniğine ilk başvuru esnasında ve 3 aylık tedavi sonrasında hastaların boy uzunlukları ve vücut ağırlıkları ölçülerek BKI değerleri hesaplanmıştır.

Araştırma 2009 temmuz -2010 aralık yılları arasında yürütülmüştür. Bu çalışma için alınan etik kurul kararı:

H.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'nun 2 Temmuz 2009 tarihinde gerçekleştirdiği toplantısı ile değerlendirilmiş ve HEK 09/55-1 karar numarası ile tıbbi açıdan uygun bulunmuştur (bkz. EK 1).

Araştırmanın planlanmasından değerlendirilmesi aşamasına kadar tüm istatistiksel ölçütlerin ve kavramların netleştirilmesinde, araştırma yöntemlerinin anlaşılmasında, kişisel bilgi formunun geliştirilmesinde ve güncel bilimsel bilginin değerlendirilmesinde konu ile ilgili kaynaklardan yararlanılmıştır (148).

Çalışmaya katılan tüm katılımcılar ile önceden görüşme yapılarak çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş "Katılımcı Bilgilendirme ve Onam Formu" ile onayları alınmıştır (bkz. EK 2). Bilgilendirme sonrasında 3 ay süreyle OKs kullanarak çalışmayı sürdürebileceğini belirten, çalışma bitiminde tekrar polikliniğe gelip tetkiklerini yaptırabileceğini belirten bireyler dahil

edilmiştir. Bu koşulları sağlamayan bireyler (Tablo 3.1) araştırmaya alınmamıştır.

Buna göre;

Tablo 3.1. Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Sigara içenler,
- Herhangi bir diyet programı uygulayan bireyler,
- Diabetes mellitus öyküsü olan hastalar,
- Beta bloker, tiroid hormonu, antitiroid ilaçlar, amiadorane, lityum, multivitamin preparatları, kortikosteroidler, antidepresanlar, antiseratoninerjik ilaçlar, antikonvulzan, antiobezite veya diğer hormonal ilaç kullanım öyküsü bulunan hastalar,
- Ailesinde yada kendisinde daha önceden bilinen lipid metabolizma bozukluğu olan (primer hiperlipidemi gibi) kişiler,
- Antilipemik ilaç kullanan yada lipid düşürücü diyet uygulayan kişiler,
- Nefrotik sendromu bulunan hastalar,
- Karaciğer yada böbrek yetersizliği bulunan hastalar,
- Kalp yetersizliği öyküsü olan hastalar,
- İskemik kalp hastalığı veya serebrovasküler olay geçiren kişiler,
- Kronik alkol kullanım alışkanlığı olan kişiler,
- Akut ya da kronik enfeksiyonu olan hastalar,
- Diğer bir endokrinolojik hastalığı olan kişiler,
- Kollajen doku hastalığı olan ya da malignite nedeniyle tedavi gören hastalar,
- Herhangi bir sistemik hastalığı olanlar,
- Yeme bozukluğu olan bireyler,
- Özel bir egzersiz programına kayıtlı olanlar,
- Bozulmuş glukoz toleransı olanlar,
- Özel bir diyet uygulayan hastalar,
- BKI>30 olan bireyler çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmanın sınırlılıkları (148) ;

- Zayıf PKOS'lularda çalışılması, şişman olanların çalışmaya alınmaması,
- İzleme süresinin kısa oluşu (3 ay),
- İştah mekanizmalarında yer alan başka hormonların besin alımı ve enerji regülasyonundaki etkileri,
- Tek tip OK kullanılması nedeni ile sonuçlar PKOS evrenine genellenemez.

Önce-sonra tipi bu deneysel araştırmada referans popülasyonun sınırlı olması nedeni ile çalışmaya başlangıçta 25 kişinin alınması hedeflenmişken 18'er birey ile çalışma tamamlanabilmiştir.

3.2. Araştırmanın Genel Planı

Araştırma 5 aşamada yürütülmüştür:

1. Çoktan seçmeli ve açık uçlu sorulardan oluşan soru kağıtları 3 bölümden oluşmuştur. Soru kağıtlarının 1. bölümünde yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, eğitim süresi, meslek gibi bireylere ait genel özelliklere ilişkin sorular yer almıştır. İkinci bölümde bireylerin sağlık durumu, bireylerin genel beslenme alışkanlıkları konusunda kendi görüşlerinin saptanmasına yönelik sorular sorulmuştur. Soru kağıtları araştırmacı tarafından araştırmanın başlangıcında yüzyüze görüşme yöntemi ile uygulanmıştır. Doldurulan soru kağıtları düzenli olarak kontrol edilmiş ve gereken eksiklikler tamamlanmıştır. Üçüncü aşamada ise antropometrik ölçümler [vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümleri, çevre ölçümleri (bel, kalça ve üst orta kol çevresi- ÜOKÇ), BKI, triseps deri kıvrım kalınlığı (TDKK)] araştırmacı tarafından alınmıştır (bkz. EK 8, 9a ve b). Ayrıca biyoelektrik impedans analizi (BIA) ile vücut bileşimi ve dağılımı saptanmıştır (bkz. EK 4).
2. İkinci aşamada bireylerden beslenme örüntülerini ve öğün tüketme durumlarını incelemek amacı ile 3 günlük besin tüketim kayıtları tutulmuştur (bkz. EK 7). Birbirini izleyen ve bir günü hafta sonuna gelecek şekilde planlanan üç günlük besin kayıtları tutulmuştur. Soru kağıtlarının nasıl doldurulacağı her bireye anlatılmış, bireylere soru kağıtları doldurmaya yarayan, ayrıntılı açıklama içeren, örnek bilgilendirme formu verilmiş (bkz. EK 6) ve kontrolleri yapılarak toplanmıştır.
3. Üçüncü aşamada kısa dönem subjektif açlığı ve doygunluğu ölçebilmek için Doygunluk Indeksi (SI) kullanılmıştır (149) (bkz. EK 10). Doygunluk (tokluk) Indeksi Türkiye'de ilk olarak bu çalışmada kullanılmıştır. Test,

bireylere çalışma başlangıcı ve bitimi olan 0. ve 12. haftalarda standart likit test öğününün verilmesi sırasında 0. dakika ile 180. dakika arasında her kan alma öncesinde dakikalara göre doldurmaları istenmiştir. Ölçümler sonunda SI için eğri altında kalan alan (AUC=Area under the curve) çizilmiştir (bkz. EK 11). Gönüllü kontrol grubu ise sadece çalışma başında testleri uygulamıştır.

Sendromda bozulan iştahın kontrolü kısa dönem subjektif açlık ve doygunluk ile ölçülebilmektedir. Bunun için standart likit test öğünü kullanılabilmektedir. Bu çalışmada karışık beslenme, öğün olarak bir gece açlıktan sonra standart bir kahvaltı öğünü yerine verilmiştir. Günlük toplam enerjinin ortalama %15-20'ini oluşturacak şekilde standart hazır öğün yerine geçen (öğün replasmanı) likit besin kullanılmıştır (bkz. EK 12). Öğün yerine geçen bu ön yüklemenin ardından araştırmacı tarafından normal ağırlıktaki PKOS'lu ve sağlam bireylerden 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 ve 180. dakikalarda hormonların ölçümü için kan örnekleri alınmıştır. Ortalama 25-30 dk süre ile buzdolabında bekletilen kan örnekleri araştırmacı tarafından 3000 devirde 10 dk süre ile santrifüj edilip plazmaları ayrıştırılarak -80 ^{o}C'de saklanmıştır. Bireylerin tüketim başlangıcından ölçümler sonlanana kadar geçen süre içerisinde fiziksel aktivite bakımından stabil olacakları bir ortam oluşturulmuştur (dergi, kitap ve gazete okuyabilme, bilgisayar kullanma vb.).

4. Dördüncü aşamada ise bazal değerlendirme tamamlandıktan sonra hastalara doktorları tarafından 3 ay süre ile düşük doz (EE 30µg/DRSP 3 mg) OK tedavisi başlanmıştır. Hastaların ilaçları düzgün kullanıp kullanmadıklarını öğrenmek amacı ile hastalar sürekli telefon açılarak izlenmiştir. Üç aylık tedavi sonrasında hastalar yeniden çağrılarak 3 saat süre ile kan vermeleri, testleri tekrarlamaları ve doygunluk indeksini yeniden doldurmaları istenmiştir.

5. Çalışma başında ve sonunda elde edilen plazma örnekleri analizin yapılacağı güne kadar -80 ^{o}C 'de dondurulmuştur. Saklanan tüm plazma örnekleri, kitlerin düzenlemeleri yapılarak kontrollerle birlikte 3 farklı

hormon yapısında çalışılmıştır. PKOS'lu ve sağlam bireylerde 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 ve 180. dakikalarda ölçülerek elde edilen postprandiyal yanıtları ölçülmüştür. Çalışmada üç hormon ve doygunluk yanıtına ilişkin eğri altında kalan alanlar hesaplanmış ve çalışma başlangıcındaki değerlerle karşılaştırılmıştır (bkz. EK 5). Hormonlar farklı kit ve yöntemlerle çalışılmıştır (EK 13).

a. Toplam Ghrelin; RIA yöntemi ile (DIA Source, BioVendor Research and Diagnostic, Czech Republic),

b. CCK 26-33 ve PYY3-36; ELISA/EIA KIT (HUMAN) yöntemi ile çalışılmıştır (Phoenix Pharmaceuticals, Inc. Phoenix, USA).

ELISA kitleri 96 testlik ambalajlar halinde bulunmaktadır. Sekizer testlik stripler halinde olup 8x12 godeden oluşmaktadır.

3.3. Araştırma Verilerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Antropometrik ölçümler alınırken çalışmaya katılan bireylerden en az 8 saatlik açlık sonrası ölçüm alınmıştır.

3.3.1. Antropometrik Ölçümler

Vücut bileşiminin saptanması: Biyoelektriksel impedans analizi (BIA) kullanımı son yıllarda vücut bileşiminin saptanmasında kullanılmaktadır. Yöntem, yağsız doku kütlesi ile yağın elektriksel geçirgenlik farkına dayalıdır. Yöntemde zayıf elektriksel akım (800 µA; 50 Khz) impedansı ölçülür. Elden ayağa, ayaktan ayağa ve elden ele gibi çeşitli ölçüm yapan BIA'lar bulunmaktadır. BIA ile vücut yağı miktarı, yağsız vücut kütlesi, vücut su miktarı ve diğer birçok veri elde edilebilmektedir. Yeni gelişmelerle BIA ile kas, adipoz doku miktarı kol ve bacaklarda da saptanabilmektedir. Kullanımı pratik, kolay olan ve önerilen bir yöntemdir. Ancak vücut ağırlığının 1 kg, boy uzunluğunun 2.5 cm fazla veya az ölçülmesi, toplam vücut suyunda sırası ile 0.2 L ve 1.0 L hataya neden olabilmektedir. BIA ile vücut ağırlığı, BKI, bazal metabolizma hızı (BMH) ölçümü de ayrıca alınabilmektedir. Bu çalışmada TANITA (BC-418 MA type segmental body analysis monitor, Japan) marka ile çorapsız olarak 5 ayrı vücut bölgesi (segmental yağ oranları: sağ kol ve bacak, sol kol ve bacak ve gövde yağ oranları) ölçümü alınmıştır. Vücut yağı miktarı ve dağılımı gram (g) ve yüzde (%) olarak ölçülmüştür.

Bu yöntem ile bireylerin vücut ağırlığı ve bileşimi saptanmadan önce, bireylerin üzerindeki kalın kıyafetlerin çıkarılması istenmiş ve mümkün olduğu kadar ince kıyafetler ile ölçümler alınmıştır. Ölçümler, her birey için çalışmanın başlangıcı ve sonu olmak üzere kaydedilmiş ve oluşan değişiklikler incelenmiştir. Ölçüm esnasında vücut ağırlığından 1'er kg düşülmüştür. Vücut yağ analizinde (TANITA marka) biyoelektrik impedans yöntemi ile ölçüm yapabilmek için bireylerin uymaları gereken ilkeler;

- 24-48 saat önce ağır fiziksel aktivite yapılmaması,
- 24 saat önce alkol kullanılmaması,

- testten 4 saat öncesi çay-kahve içilmemesi (150),
- en az 2 saat önce yemek yenilmiş olması,
- test öncesinde çok su içilmemesi,
- testten önce mesanenin boşaltılmış olması (151),
- diüretik kullanılmamış olması,
- bireyin üzerinde metal bulunmaması ve
- ölçüm yapılan kişide kalp pili bulunmamasıdır (152).

Boy Uzunluğu: Boy uzunluğu ölçümü ayaklar yanyana ve baş Frankfurt düzlemde (göz üçgeni ve kulak kepçesi üstü aynı hizada ve yere paralel) iken 0.5 cm'ye hassas stadiometre (SECA, model 770) kullanılarak ölçüm yapılmıştır (152).

Beden Kütle İndeksi: BKI'nin saptanması hem protein enerji malnütrisyonu hem de şişmanlığın değerlendirilmesi amacı ile kullanılmaktadır. Bireylerin beden kütle indeksi [BKI (kg/m^2): Vücut ağırlığı (kg)/ boy uzunluğu (m^2)] denklemi ile hesaplanmıştır. Toplam vücut yağı, BKI ile iyi bir ilişki göstermektedir. Sonuçlar 19 yaş ve üstü yetişkin bireylerde WHO 2003 kriterlerine göre değerlendirilmiştir (152). Sınıflandırma Tablo 3.2'de görülmektedir. Kadınlarda 1-74 yaş grubunda NCHS (National Center for Health Statistics) BKI referans değerleri 50. persentile göre 18-24.9 yaş arasında 21.8; 25-29.9 yaş arasında 22.3; 30-34.9 yaş arasında 23.1 kg/m^2'dir. Yaşa göre uygun BKI değerlerine bakılacak olursa 19-24 yaş arasında ideal olan 19-24 kg/m^2, 23-34 yaş arası ideal olan 20-25 kg/m^2'dir (152).

Tablo 3.2. 19 yaş ve üzeri kadınlarda Beden Kütle İndeksi (BKI) sınıflaması ve kesim noktaları (WHO) (153).

Sınıflama	**BKI (kg/m^2)**	
	Temel kesim noktaları	**Geliştirilmiş kesim noktaları**
Zayıf (düşük ağırlıklı)	**<18.50**	**<18.50**
Ağır düzeyde zayıflık	< 16.00	< 16.00
Orta düzeyde zayıflık	16.00-16.99	16.00-16.99
Hafif düzeyde zayıflık	17.00-18.49	17.00-18.49
Normal	**18.50-24.9**	**18.50-22.99**
		23.00-24.99
Toplu, hafif şişman	**≥25.00**	**≥25.00**
Şişmanlık öncesi	**25.00- 29.99**	25.00-27.49
		27.50-29.99
Şişman	**≥30.00**	**≥30.00**
Şişman I. derece	30.00-34.99	30.00-32.49
		32.50-34.99
Şişman II. derece	35.00-39.99	35.00-37.49
		37.50-39.99
Şişman III. derece	≥40.00	≥40.00

Kaynak: Global database on BMI, WHO.

Çevre Ölçümleri

Bel Çevresi : En alt kaburga kemiği ile krista iliyak arasındaki arasındaki orta nokta bel hizasında midaksiler çizgi şaretlenerek esnemeyen mezur ile ölçülmüştür (152). Vücut yağ dağılımı bel çevresi (BÇ) ile belirlenmiştir. Bel çevresi ölçümü tek başına kullanılabilmekte ve kronik hastalıklar riski için tanımlayıcı olabilmektedir (152). Kadınlar ≥80 cm bel çevresine sahip olduklarında risk grubunda, ≥88 cm bel çevresine sahip olduklarında yüksek risk grubunda değerlendirilmiştir. Bel çevresi ölçümleri ve bel/kalça oranları Tablo 3.3'e göre sınıflandırılarak değerlendirilmiştir (152).

Kalça Çevresi: Bireyin sol yan tarafında durularak esnemeyen bir mezürle en geniş noktadan çevre ölçümü alınmıştır (152).

Bel/Kalça Çevresi Oranı: Android (elma tipi) ve jinoid (armut tipi) şişmanlığın tanımlanmasında kullanılmaktadır. Bel/kalça çevresi oranı (BKO), bel çevresinin (cm)/ kalça çevresine (cm) bölünmesi ile hesaplanmıştır (152). Yetişkinlerde BKO'nın kronik hastalıklarla ilişkisi epidemiyolojik araştırmalarla gösterilmiştir. İnsan vücudundaki adipoz dokunun dağılımını yansıtır. Bel kalça oranı kadınlarda 0.8'in üzerine çıkmamalıdır. Çünkü android şişmanlığın ve şişmanlığa bağlı hastalıkların görülmesinde riskin göstergesidir. Bel çevresi ölçümü tek başına da kullanılmakta ve kronik hastalıklar riski için tanımlayıcı olabilmektedir (152).

Tablo 3.3. Cinsiyete bağlı bel çevresi ve BKO sınıflandırması (152).

Cinsiyet (K)	Bel çevresi (BÇ)	Cinsiyet (K)	BKO
Yüksek risk	≥ 88	Yüksek risk	> 0.80
Risk	≥ 80		

BÇ: bel çevresi, BKO: bel- kalça çevresi oranı.

Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı (TDKK): Sol kol dirsekten 90^{o} bükülerek, omuzda akromiyal çıkıntı ile dirsekte olekranon çıkıntısı arası, esnemeyen mezürle ölçülmüş ve orta noktası işaretlenmiştir. Daha sonra kol serbest bıraktırılarak dirsekten epikondiller hizasından yukarı çıkılarak orta noktaya ulaşılmıştır. Katman sol elin işaret ve başparmağı ile işaretlenen noktanın 1 cm üzerinden tutularak, sol el bırakılmadan, sağ elde bulunan kaliper ile ölçüm yapılmıştır (152,154). Ölçüm sırasında kişinin ayakta dik pozisyonda durması sağlanmış ve en az 3 ölçümün ortalaması alınmıştır. Kadınlarda 18-74 arası yaş grubunda, NCHS'e (National Center for Health Statistics-Amerikan Ulusal Sağlık İstatistik Merkezi)göre, TDKK 50. persentil referans değerleri, 18-24 yaş arasında 18 mm, 25-34 yaş arasında 21 mm'dir. Ortalama olarak 18-74 yaş arasında ise 22 mm'dir (bkz. EK9a).

Üst Orta Kol Çevresi (ÜOKÇ): Beslenme durumunun belirlenmesinde kullanılan diğer bir ölçüttür. Kol dirsekten 90^{o} bükülerek, omuzda akromiyal çıkıntı ile dirsekte olekranon çıkıntısı arası, esnemeyen mezürle ölçülmüş ve

orta noktası işaretlenmiştir. Daha sonra kol serbest bırakılarak esnemeyen mezürle, orta noktanın üzerinden geçen çevre ölçülmüştür (152,154). Yetişkinlerde sıklıkla kullanılan vücut ağırlığı referans değerleri yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiştir. Kadınlarda 18-74 arası yaş grubunda NCHS'e göre ÜOKÇ 50. persentil referans değerleri ortalaması 28.7 cm'dir. Referans değerler 18-24 yaş arasında 26.4 cm, 25-34 yaş arasında 27.8 cm'dir (152) (bkz. EK 9b).

3.3.2. Bireylerin Besin Tüketim Durumunun Saptanması

Bireylerin beslenme durumunu, enerji ve diyet bileşenlerini öğrenmek amacı ile bireylerden (PKOS ve kontrol grubu) başlangıçta (0. hafta) 3 günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır. Diyetsel alımın PKOS patogenezini etkileme durumu incelenmeye çalışılmıştır.

Her bireyin beslenme durumunu saptamak amacı ile birbirini izleyen üç gün süre ile (iki gün hafta içi ve bir gün hafta sonu) 24 saatlik besin tüketimleri tür ve miktarları ile kaydedilmiştir. Besin tüketim kayıtlarının bireyler tarafından doldurulması istenilmiştir (bkz. EK 7). Bireylere, besin kayıtlarını nasıl yazmaları gerektiği, Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu: Ölçü ve Miktarlar (2. baskı) (155) isimli kaynaktan gösterilerek öğretilmiştir (bkz. EK 6). Besin tüketim kayıtları araştırmacı tarafından kontrol edilerek ve gerektiğinde bireyler ile yeniden görüşülerek gerekli düzeltmeler yapılmıştır. Bireylerin besin tüketimlerinin porsiyon miktar ve içerikleri Standart Yemek Tarifeleri (156) ve Türk Mutfağından Örnekler (157) isimli kaynaklardan yararlanılarak hesaplanmıştır. Üç günlük diyetsel alım ile günlük ortalamalar belirlenmiştir. Toplam enerji, proteinden gelen %, karbonhidrattan (KH) gelen %, yağdan gelen %, posa alımı, diyetsel kolesterol alım miktarları hesaplanmıştır.

Tüketilen besinlerin günlük ortalama enerji ve diğer besin öğesi değerleri Beslenme Bilgi Sistemleri Paket Programı (BEBİS 6.1) kullanılarak hesaplanmıştır (158). Bireylerin enerji ve besin öğesi alımları günlük ve öğün bazında ortalama ± standart sapma olarak (x±SS) olarak değerlendirilmiştir. Hesaplanan enerji ve besin öğeleri bu yaş grubu ve cinsiyet için önerilen "DRI; Dietary Reference Intake" değerleri ile karşılaştırarak tüketim durumları değerlendirilmiş ve sonuçlar "Diyetle Referans Alım Düzeyini" karşılama yüzdeleri (DRI%) olarak belirtilmiştir (159) .

3.3.3. İnsulin Direncinin (ID) Belirlenmesi:

a) Oral glukoz tolerans testi (OGTT) için en az 12 saatlik açlıktan sonra sabah $8.^{00}$-$9.^{00}$ arasında antekübital vene bir katater yerleştirilerek kan örnekleri alınmıştır. Bireylerin bir gün öncesinde alkol ve kafein içeren içecekleri tüketmemeleri ve yoğun fiziksel aktiviteden kaçınmaları istenmiştir. Bireylerden ılımlı miktarda su içilebilmesine rağmen test öncesi saat 21.00'dan sonra birşey yenilip içilmemesi istenilmiştir. Bazal plazma glukozu, plazma insulini ve açlık lipid düzeyleri için bazal kan örneği alındıktan sonra 75 gram glukoz 300 ml su içinde eritilerek içirilmiş ve 30, 60, 90 ve 120. dakikada plazma glukozu için kan örnekleri sitrat içerikli tüplere alınarak analize gönderilmiştir (160). Tüm kanlar menstruasyon dönemlerinin 2-5. günleri arasında alınmıştır. Beş farklı zamanda insülin ve glukoz için elde edilen değerler kullanılarak insülin ve glukoz eğrileri altında kalan alanlar ($AUC_{insülin}$ ve AUC_{glukoz}) hesaplanmıştır.

b) İnsülin sekresyonu ve glukoz toleransını değerlendirebilmek amacı ile;
İnsülin direnci Homeostasis Model Assessment Index (HOMA-IR) formülü kullanılarak hesaplanmıştır:

[**HOMA-IR**= Açlık plazma insülini (μU/mL) x Açlık plazma glukozu (mmol/L)/22,5] (39,161).

Serbest androjen indeksi (FAI)= [Testosteron (nmol/l)/SHBG (nmol/l)] x 100.

İnsülin duyarlılığının hesaplanması için; glukoz mmol değerinden mg değerine çevirmek için 18 ile çarpılmıştır.

Serbest androjen indeksinin hesaplanması için; testosteron birimi ng/dL, nmol/dL'ye çevrilirken 0.0347 ile çarpılmıştır (9).

3.3.4. Öğün Tolerans Testi (ÖTT) Protokolü:

Kan Örneklerinin Alınması: Postprandiyal iştah ve hormon durumlarını değerlendirmek içinen az 12 saatlik açlıktan sonra sabah saat $8.^{00}$-$11.^{00}$ arasında antekübital vene bir katater yerleştirilerek bazal kan örneği için kanlar alınmıştır. Bazal kan alımından sonra sıvı standart test içeceğinin 5 dakika içinde içilmesi istenilmiştir. Test yemeğini takiben 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180. dakikada yeniden kan örneği alınmış ve kaydedilmiştir (7). Üç saat süren test sırasında hastaların herhangi bir şey yemelerine, içmelerine ve fazla hareket halinde olmalarına izin verilmemiştir.

Biyokimyasal Ölçümler: Plazma konsantrasyonlarının ölçümü için alınan kan örnekleri etilen diamid tetra asetik asitli (EDTA) tüplerle alınmıştır. Her alınan kan örneği hemen buzda tutularak bekletilmiş ve ortalama 20-25 dakika buzdolabında bekleme sürecinden sonra 10 dakika süre ile 3000 rpm'de soğutmalı santrifüjde $+4^{o}$C'de santrifüj edilerek plazmalar ayrılarak barkod yapıştırılmış tüplere aktarılmıştır. Plazmalar kitlerle analiz aşamasına gelininceye kadar -80 ^{o}C'de saklanmıştır. Ghrelin ölçümleri RIA analizi ile yapılmıştır. DIA-Source marka 100 testlik kitler kullanılmıştır. Coated tüp yöntemli I-125'li radyoaktif tüpler kullanılmıştır (162). En az saptama limiti 200 pg/ml dir. Deneysel hata payı ortalaması en düşük %5.9 ve deneysel doğruluk oranı ortalaması en yüksek %94.1 olarak bulunmuştur. CCK 26-33 ve PYY 3-36 ise Phoenix marka ELISA yöntemli 96 testlik kitler ile çalışılmıştır (163). Ölçüm tekrarlanabilirliğinin %CV (coefficient of variance: varyans katsayısı) değerleri elde edilen sonuçlara göre CCK26-33 ve PYY3-36 için ise %7'dir.

Bazal ve postprandiyal 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180. dakikada alınan her 3 hormon için ayrı ayrı trapezoid alan olarak hesaplanmıştır (149) (bkz. EK 11).

Test Öğününün Hazırlanması: Test içecekleri araştırıcı tarafından temin edilen hazır standart öğün yerine geçen sıvı beslenmeden oluşmuştur. Bireylere öğün tolerans testi, çalışmanın başlangıcı ve bitimi olan 0. ve 12.

haftalarda kahvaltı öğünü yerine geçen günlük toplam enerjinin ortalama %15-20'sine denk gelecek şekilde, oda sıcaklığında bekletilerek tüketilmesi sağlanmıştır (76). Bu çalışmada sıvı beslenme ürünü bir gece açlıktan sonra kahvaltı öğünü yerine verilmiştir.

Karışık tam ve dengeli beslenme ürünü kullanıma hazır, toplam 200 mL'lik tetrapak ambalajdadır. Sıvı beslenme toplam 300 kkal enerjiden, 12.5 g protein (%16 proteinden gelen enerji), 9.84 g yağ (%29.2 yağdan gelen enerji- poliansatüre/satüre/monoansatüre yağ oranı), 40.4 g karbonhidrattan (%53.8 karbonhdrattan gelen enerji) oluşmaktadır (Abbott Beslenme Ürünleri) (164). Toplam ghrelin, peptid YY (3-36) ve kolesistokininin (CCK) düzeylerinin plazma düzeyleri, bazal durumları ve standart test öğününe verdikleri yanıtlar, çalışmaya katılan her kişi için, eğri altında kalan alanlar (AUC_{ghr}, AUC_{cck} ve AUC_{pyy}) ayrı ayrı hesaplanarak değerlendirilmiştir (7,73).

Olgulara 0. ve 12. haftada ÖTT uygulanmıştır. Tüm bireylerden teste gelmeden önceki akşam beslenme örüntüsü dengeli, glisemik indeksi orta derece olan ortalama olarak benzer menüleri tüketmeleri istenmiştir (en az 24 saat alkol tüketimine izin verilmemiştir).

Doygunluk İndeksi (DI) Ölçümü: Doygunluğu etkileyen fizyolojik, psikolojik, sosyal ve kültürel etmenler vardır (95). Doygunluk indeksi, bireylerden her kan alımı öncesinde doygunluk hislerine göre doldurularak ölçülmüştür. DI, subjektif doygunluğu ölçen ("çok açım"dan "çok tokum"a kadar) düz ve eşit aralıklı 7 dereceli bir değerlendirme ölçeğidir. Bu miktarların sağdan sola doğru işaretleme yapmaları istendiğinden hastalar ve diğer bireylerden her dakikada yazılı olan hislerden hangisine yakın hissettiklerini işaretlemeleri istenmiştir (149). Ardından işaretlenen eğri altında kalan alan trapezoid alan olarak hesaplanmıştır (165) (bkz. EK 11). Hisler kan alma dakikalarına göre kaydedilip milimetre cinsinden her kişi için ayrı ayrı hesaplanıp AUC cinsinden değerlendirmeleri yapılmıştır (149) (bkz. EK 11).

3.4. Laboratuar İnceleme

Araştırmanın bütçesi: TUBITAK ve H.Ü. Bilimsel Araştırma Birimi tarafından desteklenmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 15.0 (Statistics 15- Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) paket programı kullanılmıştır. Bireylere uygulanan genel soru kağıtlarındakii niteliksel verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistik olarak sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanılmıştır. Bireylerin yaşı, antropometrik ölçümleri, vücut bileşimi verileri, enerji ve besin öğeleri alımları gibi sürekli değişkenlerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama ($\overline{X}$), standart sapma (SS), ortanca ve en küçük - en büyük değerler gösterilmiştir (166).

Öğün tolerans testini yaparken postprandiyal 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180. dakikada her 3 peptid için alınan kanlar ve subjektif doygunluğun ölçülmesinde eğri altında kalan alan (AUC), ayrı ayrı trapezoid alan alınarak hesaplanmıştır (149). Sayısal değişkenlerde hasta ve kontrol grubu karşılaştırmaları için (AUC, bel/kalça çevresi oranı, BKI, HOMA IR, FAI ve diğer) normal dağılanlarda "iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi" (independent samples t test) kullanılmıştır, ortalama ve ss verilmiştir. Normal dağılmayan değerler için "Mann Whitney U testi" uygulanmıştır. Ortanca, en küçük ve en büyük değerde gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasındaki ölçüm karşılaştırmalarında normal dağılanlar için "iki eş arasındaki farkın önemlilik testi" (paired samples t test) uygulanmıştır. Normal dağılım göstermeyenler için ise "Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi" uygulanmıştır (166).

Önce sonra karşılaştırmalardan bazılarında ise (BKO > 0.8'den veya BÇ ≥88 cm yüksek riskli olan değerlendirmelerde ise McNemar testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler ile grup değişkeni arasındaki ilişki Ki kare testi ile incelenmiştir. Yates Ki kare veya Fisher Kesin Ki kare testine, beklenen değer ve gözlenen değerler dikkate alınarak karar verilmiştir.

Bireylerin enerji ve besin öğesi alımları günlük ortalama±standart sapma ($\overline{X}$ ±SS) olarak değerlendirilmiştir. Besin tüketim kayıtlarından elde edilen verilerin ilgili yaşa özgü günlük enerji ve besin öğeleri ortalaması Beslenme Bilgi Sistemleri Paket Programı (BEBİS 6.1) kullanılarak hesaplanmıştır (158,167). Sayısal değişkenler arasındaki korelasyon hesaplamalarında normal dağılım gösteren veriler için Pearson korelasyon katsayısı ve normal dağılmayan veriler için ise (hasta grubunda: AUC $OGTT_{GLU}$, ağırlık, SHBG, açlık glukoz, açlık insülin, trigliserid, doygunluk indeksinin 0. dk yanıtı, HOMA-IR, yaş, açlık CCK, TVS değerleri; kontrol grubunda: AUC $OGTT_{İNS}$, 0. hafta kalça çevresi, impedans, SHBG, yaş, 0. hafta PYY) Spearman rho korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Korelasyon katsayıları hasta ve kontrol grubu için elde edilmiştir. Bel/boy oranı yüzdeleri arasındaki önce ve sonra farkı McNemar-Bowker testi ile analiz edilmiştir. $P<0.05$ istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

Bibliyografya yazılımının kullanılmasında Hacettepe Üniversitesi Kütüphane ve Dökümantasyon Daire Başkanlığı'nca abone olunan H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün belirlediği stile göre kaynakça yazılımı için EndNote X4 paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. PKOS ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Bu araştırma, 2010 Ocak - 2011 Mayıs ayları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ünitesi Polikliniği'ne başvuran, yaşları 19-34 arasında, BKI<30 kg/m^2 olan PKOS'lu olgu ve sağlıklı kontrol grubu ile yürütülmüştür. Rotterdam kriterlerine uyan (Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004) (52) 18 PKOS'lu yeni olgu ile, yaş ortalaması, beden kütle indeksi (BKI) ve öğrenim durumu açısından grup eşleştirmesi yapılan 18 kadın, sağlıklı kontrol grubunu oluşturmuş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir. Yaş, BKI ve öğrenim durumu kontrol değişkeni olarak alınmıştır.

Araştırmaya katılan bireylerin DSÖ'ne ait beden kütle indeksi sınıflamasına göre dağılımları Tablo 4.1'de verilmiştir. Çoğunluğu normal sınırlarda vücut ağırlığı olan PKOS hastaları ve sağlıklı kontrol grubundan oluşmuştur. Değerler sayı ve yüzde olarak gösterilmiştir. Buna göre çalışmaya alınan hasta grubunun %61.1'i (n=11) ve kontrol grubunun % 83.3'ü (n=15) normal BKI sınırları içerisinde bulunmaktadır. Hastaların %11.1'i (n=2) zayıf BKI sınırları içerisinde olup bu grupta sağlıklı birey bulunmamaktadır. PKOS'luların %27.7'si (n=5), kontrol grubunun %16.6 (n=3)'sı hafif şişman grubunda bulunmaktadır. Elde edilen 3*2 çapraz tabloda 5'ten küçük beklenen değer sayısının fazla olması ve tabloda sıfırlı göze olması nedeniyle p değeri verilememiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.2'de bireylerin genel özelliklerine ait bulgulara, tanımlayıcı istatistikler gösterilerek yer verilmiştir. Hastaların %83.2'si (n=13) 19-24 yaş grubunda, %11.2'si (n=2) ise 25-29 yaş grubunda ve %5.6'sı ise (n=1) 30-34 yaş grubundadır. Bireylerin yaş ortalama ve standart sapmaları hasta ve kontrol grubu olmak üzere sırasıyla 22.1±4.2; 21.7±3.4 yıldır. Tablo 4.2'de elde edilen 3*2 çapraz tabloda 5'ten küçük beklenen değer sayısının fazla olması nedeniyle yaş için p değeri verilememiştir.

Tablo 4.1. PKOS ve kontrol grubunun BKI temel kesişim noktalarına göre dağılımı.

		PKOS		Kontrol	
BKI (kg/m^2)		n	%	n	%
< 18.5	Zayıf	2	11.1	0	0
18.5 - 24.9	Normal	11	61.1	15	83.3
25.0 - 29.9	Hafif şişman	5	27.7	3	16.6
Toplam		18	100.0	18	100.0

Eğitim durumu açısından bakıldığında hastaların %88.9'u, kontrol grubunun ise %94.4'ü en az lise mezunu olup geneli üniversite öğrencilerinden oluşmaktadır. Eğitim düzeyine ve yaşa göre elde edilen çapraz tabloda 5'ten küçük beklenen değer sayısının fazla olması ve tabloda sıfırlı göze olması nedeniyle p değeri verilememiştir. Hastaların %11.1'i üniversiteyi tamamlamıştır. Kontrol grubunun %5.6'sı (n=1) yüksek lisansını tamamlamıştır.

Medeni durumlara bakıldığında hasta ve kontrol grubu birebir benzer olup (p=1.00) %94.4'ü bekar (n=17) ve %5.6'sı (n=1) evlidir (Fisher kesin kikare testi, p=1.00).

Mesleki duruma bakıldığında hastaların %72.2'si (n=) öğrencilerden ve %27.9'u (n=5) ise çalışanlardan oluşmuştur. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır (Fisher kesin kikare testi, p=0.173).

Alkol kullanma durumlarına bakıldığında hastaların %83.3'ünün bazen alkol kullandığı (n=15), %16.7'sinin ise düzenli alkol kullandığı (n=3) belirtilmiştir. Hiç alkol kullanmayan birey bulunmamaktadır. İki grup istatistiksel olarak benzerdir (Fisher kesin kikare testi, p=0.691).

Tablo 4.2. PKOS ve kontrol grubunun demografik özelliklerine göre dağılımları.

Değişken	PKOS		Kontrol		*P*
	n	**%**	**n**	**%**	
Yaş (yıl)					
19-24	13	83.2	15	88.9	
25-29	2	11.2	1	5.6	-
30-34	1	5.6	1	5.6	
PKOS ve kontrol $\overline{X}$ *± SS= 22.1±4.2; 21.7±3.4*					
Eğitim düzeyi					
Lise mezunu	16	88.9	17	94.4	
Üniversite mezunu	2	11.1	-	-	-
Yüksek lisans mezunu	-	-	1	5.6	
Medeni durum					
Bekar	17	94.4	17	94.4	1.00*
Evli	1	5.6	1	5.6	
Meslek					
Öğrenci	13	72.2	17	94.4	0.173*
Çalışan	5	27.9	1	5.6	
Alkol kullanma durumu					
Kullanıyor	3	16.7	5	27.8	
Kullanmıyor	-	-	-	-	0.691*
Bazen kullanıyor	15	83.3	13	72.2	
Besin desteği kullanma durumu					
Kullanıyor	3	16.7	5	27.8	0.691*
Kullanmıyor	15	83.3	13	72.2	
Sigara kullanma durumu					
Evet	-	-	2	11.1	0.486*
Hayır	18	100	16	88.9	

*Fisher kesin kikare testi.

Hastaların %83.3'lük çoğunluğu (n=15) besin desteği kullanmamakta, sadece %16.7'lik bir kısım (n=3) besin desteği kullanmaktadır. Sigara kullanan kişi sayısı kontrol grubunda %11.1 oranında olup (n=2), bazen içtiklerini belirtmişlerdir (Fisher kesin kikare testi, p=0.486). Geriye kalan büyük çoğunluk sigara içmemektedir. Araştırılan değişkenlerin hepsi ayrı ayrı hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan farklı bulunmamıştır (Fisher kesin kikare testi, p=0.486; Tablo 4.2).

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun ailesel soygeçmişleri bazı değişkenler açısından Tablo 4.3'te belirtilmektedir.

Tablo 4.3. PKOS ve kontrol grubundaki kadınların aile öykülerine göre dağılımları.

Ailede hastalık durumu	**PKOS**		**Kontrol**		***P***
	n	**%**	**n**	**%**	
PKOS					
Olan	4	22.2	3	16.7	1.00*
Olmayan	14	77.8	15	83.3	
Kalıtsal hastalık					
Var	8	44.4	7	38.9	1.00**
Yok	10	55.6	11	61.1	
KVH hastalık					
Olan	10	55.6	7	38.9	0.504**
Olmayan	8	44.4	11	61.1	
Tip 2 DM					
Olan	8	44.4	12	66.7	0.222**
Olmayan	10	55.6	5	27.8	
Obezite					
Olan	14	77.8	12	66.7	0.711*
Olmayan	4	22.2	5	27.8	

*Fisher kesin ki-kare testi,
**Yates düzeltmeli ki-kare testi.

Bireylerin aile öykülerine bakıldığında, hasta grubunda PKOS'u olan bireylerin oranı %22.2 (n=4), kontrol grubunda %16.7 (n=3)'dir (Fisher kesin kikare testi, p=1.00). Ailede kalıtsal hastalık durumu, hasta grubunda %44.4 (n=8), kontrol grubunda %38.9 (n=7) oranında görülmektedir (Yates düzeltmeli ki-kare testi. p=1.00). Hasta grubunun ailesinde kardiyovasküler hastalıkların (KVH) oluşturduğu hastaların oranı %55.6 (n=10), kontrol grubunda ise %38.9'dur (n=7) (Yates düzeltmeli ki-kare testi, p=0.504). Hasta grubunda ailesinde tip 2 DM'li bireylerin oranı %44.4 (n=8), kontrol grubunda ise %66.7'dir (n=12) (Yates düzeltmeli ki-kare testi, p=0.222). Ailesinde obez birey bulunanlar %77.8 (n=14) oranında daha çok hasta grubunda ve %66.7 oranında (n=12) kontrol grubunda bulunmaktadır (Fisher kesin kikare testi, p=0.711). Hasta ve kontrol grubu karşılaştırmaları, tablodaki tüm diğer değişkenlerde olduğu gibi istatistiksel farklılık göstermemiştir (p>0.05).

4.2. PKOS ve Kontrol Grubunun Genel Beslenme Alışkanlıkları

Aşağıdaki tabloda bir günde düzenli 3 ana öğün tüketenlerin hasta grubunda %72.2 (n=13) ve kontrol grubunda %55.6 (n=10) oranında çoğunlukta olduğu ve iki grubun birbirinden istatistiksel olarak farklı olmadığı bulunmuştur (Yatesin düzeltmeli kikare testi, p=0.632). Bir günde düzenli olarak tüketilen ara öğünlere bakıldığında, hasta grubunda hiç ara öğün tüketmeyen %16.7 (n=3), 1 ara öğün tüketen %11.1 (n=2), 2 ara öğün tüketenler hasta grubunda %55.6 (n=10), 3 ara öğün tüketenler ise %16.7 (n=3) oranındadır ara öğün tüketmektedir. Kontrol grubunda hiç tüketmeyen bulunmamakla birlikte 1 ve 3 ara öğün tüketenlerin %26.7 (n=4) oranında, 2 ara öğün tüketenlerin %46.6 (n=7) oranında ve çoğunlukta olduğu bulunmuştur (Tablo 4.4).

Yemek yerken ağırlık artışı endişesi yaşamaya evet yanıtı verenler %33.3 (n=6) oranında, hayır yanıtı verenler %22.4 (n=4) ve bazen yanıtı verenler %44.4 (n=8) oranındadır. Kontrol grubu ile hasta grubu istatistiksel olarak farklı değildir (Olabilirlik oranı kikare testi, p=0.669, Tablo 4.4).

Genel beslenme alışkanlıkları, diyet uygulama sıklığı açısından değerlendirildiğinde, hiç diyet uygulamam diyenler hasta ve kontrol grubunda sırası ile %61.5 (n=8) ve %54.6 (n=6), ayda 1-4 sıklıkla uygularım diyenler %15.4 (n=2) ve %45.4 (n=5), ayda 10 ve üzeri sıklıkla uygularım diyenler %7.7 (n=1) veya daima diyetteyim diyenler %15.4 (n=2) oranındadır. Diyet uygulama sıklığında p değeri, gözelerin yetersizliği nedeniyle verilememiştir.

Tablo 4.4. PKOS ve kontrol grubunun genel beslenme alışkanlıkları.

Değişken	**PKOS**		**Kontrol**		***p***
	n	**%**	**n**	**%**	
Bir günde tüketilen ana öğün sayısı					
2	5	27.8	7	38.9	0.632*
3	13	72.2	10	55.6	
Bir günde tüketilen ara öğün sayısı					
Hiç tüketmeyen	3	16.7	-	-	
1	2	11.1	4	26.7	-
2	10	55.6	7	46.6	
3	3	16.7	4	26.7	
Yemek yerken ağırlık artışı endişesi					
Evet	6	33.3	4	22.2	
Hayır	4	22.2	6	33.3	0.669**
Bazen	8	44.4	8	44.4	
Diyet uygulama sıklığı					
Hiç uygulamam	8	61.5	6	54.6	
Ayda 1-4	2	15.4	5	45.4	-
Ayda 10 ve üzeri	1	7.7	-	-	
Hep diyetteyim	2	15.4	-	-	

*Yates'in düzeltmeli kikare testi,
**Olabilirlik oranı kikare testi ile analiz edilmiştir.

Tablo 4.5'teki değişkenlere yemek yeme süreleri açısından bakıldığında, hasta ve kontrol grubunda yemek yeme süresinin ortanca değeri sırasıyla 20'şer dk'dır ve her iki grubun yemek yeme süreleri istatistiki olarak benzerdir (Mann Whitney U testi, p=0.207).

Toplam günlük su tüketimlerine bakıldığında hasta ve kontrol grubunun sırası ile su tüketiminin ortanca değeri 1500'er mL'dir ve iki grup

arasında istatistiksel olarak fark görülmemiştir (Mann Whitney U testi, p=0.864).

Toplam sıvı tüketimlerinin ortanca değeri hasta ve kontrol grubunda sırası ile 2000 mL ve 2125 mL olup iki grup arasında fark bulunmamıştır (Mann Whitney U testi, p=0.207).

Tablo 4.5. PKOS ve kontrol grubundaki kadınların kendi beyanlarına göre bir öğünde yemek yeme süreleri, su ve sıvı tüketimlerine ilişkin ortalama ve standart sapma, ortanca, en az ve en çok değerleri.

Değişken	**n**	**PKOS** $\overline{X}$ ± SS	**Ortanca (en az-en çok)**	**n**	**Kontrol** $\overline{X}$ ± SS	**Ortanca (en az-en çok)**	***p***
Yemek yeme süresi (dakika)	18	20.8 ± 6.5	20 (10-30)	17	23.8 ± 6.5	20 (15-35)	0.207*
Toplam su tüketimi durumu (mL)	18	1516.7 ± 1047	1500 (250-5000)	18	1377.8 ± 558.9	1500 (400-2000)	0.864*
Toplam sıvı tüketimi durumu (mL)	17	1838.2 ± 522.5	2000 (750-2500)	18	2122.2 ± 680.2	2125 (850-3000)	0.207*

*****Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir.

4.3. PKOS grubunun ve Kontrol Grubunun Günlük Enerji ve Besin Öğesi Alımları

Hasta ve kontrol grubunun besin tüketim kayıtlarına göre 3 güne ilişkin günlük ortalama diyet bileşimleri, alınan enerji, makro besin öğeleri, posa ve kolesterol alımları karşılaştırmalı $\overline{X}$ ± SS olarak aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.6).

Enerji veya makro besin öğesi alımları açısından yapılan hasta ve kontrol grubu karşılaştırmasında bitkisel protein alımları dışında (p=0.05) diğer besin öğelerinin alımında, iki grup birbirinden farklı bulunmamıştır (p>0.05). Hasta grubu tedavinin başında kontrol grubuna göre daha fazla bitkisel protein almaktadır. Enerjinin hayvansal protein, yağ, karbonhidrat ve kolesterol için tüketilen gram ve yüzde cinsinden ortalama oranlarının iki grup arasında benzerlik gösterdiği bulunmuştur (Tüm karşılaştırmalar için p>0.05).

Buna göre ortalama enerji alımı hasta ve kontrol grubunda sırası ile 1982.5±475.14 ve 1737.71±467.8 kkal (p=0.140), protein alımı miktarı 60.44±12.5 ve 58.58±15.1 g (p=0.699), enerjinin proteinden gelen yüzdesi %12.65±1.72 ve %14.06±2.51 (p=0.065), karbonhidrat alım miktarı 229.74±63.68 ve 205.40±60.78 g (p=0.263), enerjinin karbonhidrattan gelen yüzdesi %47.24±5.62 ve %48.41±5.09 (p=0.528)'dur. Toplam yağ alım miktarı hasta ve kontrol grubunda sırası ile 89.28±24.98 g ve 73.80±22.78 g (p=0.068), enerjinin yağdan gelen ortalama yüzdesi %39.94±5.50 ve %37.65±4.83 (p=0.206), doymuş yağ alımı 29.35±7.24 ve 26.42±7.60 g (%13.44±2.20 ve %13.80±2.44), tekli doymamış yağ alım miktarı 31.18±11.25 ve 25.19±7.38 g (%13.96±2.97 ve %13.09±1.76), çoklu doymamış yağ alım miktarı ise 23.18±10.26 ve 17.35±9.33 g (%10.48±3.55 ve %8.65±3.92), toplam posa alım miktarı 21.70±7.15 ve 19.85±7.48 g (p=0.468) olarak bulunmuştur.

Toplam günlük ortalama kolesterol alımı hasta ve kontrol grubunda sırası ile 230.39±75.12 ve 206.29±78.85 g (p=0.368), omega-6 yağlarının alımı 20.50±9.84 ve 15.02±7.91 g (%9.29±3.63 ve %7.54±3.55), omega-3 yağlarının alımı 2.51±1.36 ve 2.26±1.67 g (%1.10±0.43 ve %1.08±0.57) ve

n-6/n-3 yağlarının birbirine oranı 9.78±5.48 ve 8.00±4.99'dır. Buna göre iki grup arasında besin öğeleri alımları açısından istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır (Tüm karşılaştırmalar için $p>0.05$, Tablo 4.6).

Hasta ve kontrol grubundan birer bireye ilişkin besin tüketimi kayıtlarında tutarsızlıklar görüldüğünden toplam hesaplamalar 17'şer birey üzerinden yapılmıştır.

Tablo 4.6. PKOS ve kontrol grubunun 3 günlük enerji ve besin öğeleri alımlarının günlük ortalamaları.

Değişkenler	**PKOS bazal n=17** $\bar{x}$ ± SS	**Kontrol n=17** $\bar{x}$ ± SS	***p***
Enerji (kkal)	1982.5±475.14	1737.71±467.8	0.140
Protein (g)	60.44±12.5	58.58±15.1	0.699
Bitkisel protein	31.24±9.80	26.25±7.12	0.050*
Hayvansal protein	28.20±10.02	32.33±11.12	0.264
Protein (% enerji)	12.65±1.72	14.06±2.51	0.065
Karbonhidrat (g)	229.74±63.68	205.40±60.78	0.263
Karbonhidrat (% enerji)	47.24±5.62	48.41±5.09	0.528
Yağ (g)	89.28±24.98	73.80±22.78	0.068
Yağ (% enerji)	39.94±5.50	37.65±4.83	0.206
DYA (g)	29.35±7.24	26.42±7.60	0.259
DYA (%)	13.44±2.20	13.80±2.44	0.650
TDYA (g)	31.18±11.25	25.19±7.38	0.076
TDYA (%)	13.96±2.97	13.09±1.76	0.304
ÇDYA (g)	23.18±10.26	17.35±9.33	0.092
ÇDYA (%)	10.48±3.55	8.65±3.92	0.166
Posa (g)	21.70±7.15	19.85±7.48	0.468
Suda çözünemeyen (g)	13.77±4.65	12.72±4.97	0.528
Suda çözünebilen (g)	6.70±2.48	5.95±2.26	0.360
Kolesterol (mg)	230.39±75.12	206.29±78.85	0.368
n-6 yağ asidi (g)	20.50±9.84	15.02±7.91	0.830
n-6 yağ asidi (% enerji)	9.29±3.63	7.54±3.55	0.165
n-3 yağ asidi (g)	2.51±1.36	2.26±1.67	0.630
n-3 yağ asidi (% enerji)	1.10±0.43	1.08±0.57	0.909
n-3/n-6 yağ asitleri oranı	1/9.78±5.48	1/8.00±4.99	0.330

DYA: Doymuş yağ asidi, TDYA: Tekli doymamış yağ asidi, ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asidi.
*iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi, p=0.05.

Tablo 4.7'ye göre çalışmaya katılan bireylerin günlük aldıkları enerji ve besin öğelerinin Diyetle Referans Alım Düzeyi (DRI)'ne göre miktarların ne kadarını karşıladığı gösterilmiştir. Buna göre günlük alım düzeylerini karşılama oranları % ortalama olarak verilmektedir. Yaş ve cinsiyete göre iki grup, tedavinin başında, günlük önerilen ortalama enerjinin (hasta ve kontrol sırası ile) %90.94±21.79'unu ve %79.71±21.46'sını (p=0.140), proteinlerin

%131.39±27.21 ve %127.35±32.89'unu (p=0.699), KH'ın %176.72±48.98 ve %157.99±46.75'ini (p=0.263), posanın %86.79±28.61 ve %79.41±29.95'ini (p=0.460), ve toplam diyet kolesterolünün %76.79±25.04 ve %68.76±26.28'ini (p=0.368) karşılamışlardır. İki grup arasındaki istatistiksel farklılık, iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testine göre önemli bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.7. PKOS grubunun ve kontrol grubunun günlük enerji ve besin öğelerinin DRI, EFSA ve IOM'a göre karşılanma değerlerinin yüzdesi (%).

Değişkenler (%)	**PKOS bazal n=17** $\bar{x}$ ± SS	**Kontrol n=17** $\bar{x}$ ± SS	***p***
Enerji*	90.94±21.79	79.71±21.46	0.140
Protein*	131.39±27.21	127.35±32.89	0.699
Karbonhidrat*	176.72±48.98	157.99±46.75	0.263
Posa**	86.79±28.61	79.41±29.95	0.460
Kolesterol†	76.79±25.04	68.76±26.28	0.368

*DRI, **EFSA ve IOM, †DSÖ

4.4. PKOS Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki ve Kontrol Grubunun Klinik, Biyokimyasal ve Hormonal Bulguları

Yapılan karşılaştırmalar:

1. *Tedavi öncesindeki hastalar ve sağlıklı kontroller,*
2. *Tedavi öncesi ve tedavi sonrası,*
3. *Tedavi sonrası ve kontroller ve*
4. *Açlık ve postprandiyal değerler arasındaki farklara göre değerlendirilmiştir.*

Yapılan karşılaştırmada (Tablo 4.8) PKOS bazal ve kontrol grubunun serum açlık glukozu (glukoz 0) ve serum açlık insülini toplam kolesterol, serum insülin 120, LDL-kolesterol, HDL- kolesterol, (Şekil 4.1) ve $AUC_{insülin}$ (Şekil 4.3), SHBG, DHEAS, açlık PYY ve AUC_{PYY} (Şekil 4.7), açlık CCK ve AUC_{CCK} (Şekil 4.9), açlık ghrelin, açlık DI ve AUC_{DI} değerleri yönünden istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir (tüm karşılaştırmalar için $p>0.05$; Tablo 4.8). Ancak buna karşılık PKOS bazal grubunda, glukoz 120 ($p=0.02$; Şekil 4.2), OGTT'den elde edilen AUC_{glukoz} testosteron ($p=0.001$), HOMA-IR ($p=0.03$) ve FAI indeksi ($p=0.02$) ve trigliserid düzeyleri ($p=0.04$) arasındaki fark, kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak önemli oranda yüksek bulunmuştur (Tablo 4.8).

Polikistik over sendromlu bazal grubun 180. dk AUC_{GHR} değerleri 118444.7±34883.4; kontrol grubunun ise 159000.5±69660.2 pg/mL olarak ölçülmüştür. İstatistiksel olarak yemek sonrası AUC değerlerinde görülen farklılık çalışma başındaki PKOS hastalarında önemli oranda daha düşük olarak bulunmuştur ($p=0.04$; Tablo 4.8; Şekil 4.5). Açlık ghrelin değerleri bazal PKOS hastalarında kontrollere göre daha düşük olarak bulunmasına rağmen bu farklılık istatistiki olarak önemli bulunmamıştır ($p=0.13$).

Bazı hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda OGTT bakılırken 5 ayrı zamanda yapılan ölçüme dayanamayan hastalarda sadece 0 ve 120. dk insülin ve glukoz değerleri alınabilmiştir.

Tablo 4.8. Bazal PKOS grubu ve kontrol grubunun klinik, hormonal ve biyokimyasal parametreleri.

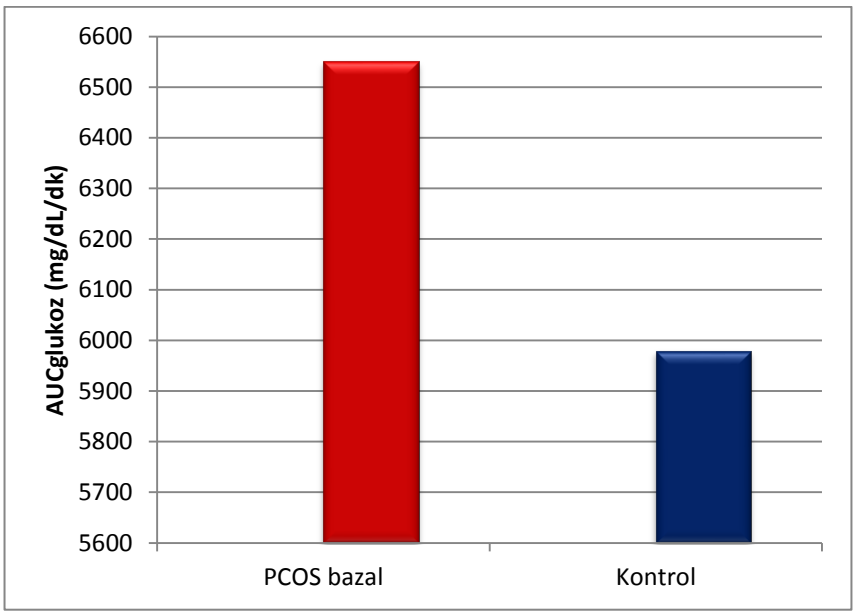
Değişkenler	PKOS bazal n=18 $\bar{x}$ ± SS	Ortanca (en az- en çok)	Kontrol n=18 $\bar{x}$ ± SS	Ortanca (en az- en çok)	*p*
Glukoz (mg/dL)					
Açlık	85.8 ± 21.6	87 (16 - 112)	88.7 ± 9.8	89.5 (71 - 104)	0.883
120. dk	106.0 ± 34.9	98 (63 - 170)	83.3 ± 20.9	79.5 (57 - 113)	0.020*
AUC_{OGTT} 120 dk	13080.0 ± 2906.7	11685 (10380 - 19455)	11958.2 ± 1839.6	11632.5 (9015 - 15480)	0.053*
İnsülin (µIU/mL)					
Açlık	11.6 ± 8.4	9.3 (4.4 - 39)	7.6 ± 3.0	6.9 (3 - 13)	0.140
120. dk	52 ± 60.8	28.5 (15-251)	25.9 ± 12.1	21 (12-51)	0.064
AUC_{OGTT} 120 dk	4695.6 ± 2321.9	3858 (2490-8520)	3944.7 ± 1811.5	3643.5 (2100-7338)	0.357
Toplam kolesterol (mg/dL)	162.7 ± 52.7	170 (56-251)	150.3 ± 21.0	146.5 (123-208)	0.730
HDL-kolesterol	65.1 ± 19.7	64.3 (37-112)	65.9 ± 15.4	62 (30-90)	0.879
LDL-kolesterol	92.3 ± 29.6	84 (57-173)	78.0 ± 18.5	77 (44-122)	0.100
Trigliserid (mg/dL)	78.8 ± 43.2	63 (37-194)	55.6 ± 14.9*	63 (37-194)	0.043*
Testosteron (ng/dL)	54.6 ± 21.0	50 (24-105)	31.6 ± 14.2	37 (1-54)	0.001*
FAI	4.6 ± 3.6	3.7 (0.8-14)	2.4 ± 1.2	2.4 (0.4-4.3)	0.020*
SHBG (nmol/L)	67.0 ± 61.0	47 (11-250)	65 ± 40		0.910
DHEAS (µg/dL)	267.3 ± 130.2	240 (95-499)	234 ± 71.7	49 (32-169)	0.360
HOMA-IR indeksi	2.43 ± 2.08	1.8 (0.63-9.53)*	1.68 ± 0.69	1.49 (0.56-2.81)	0.322

p<0.05. FAI=Serbest androjen indeksi. DI=Doygunluk indeksi; HOMA-IR=Homeostatik model insülin direnci.
PYY=Peptid YY, CCK=Kolesistokinin, AUC=Eğri altında kalan alan.

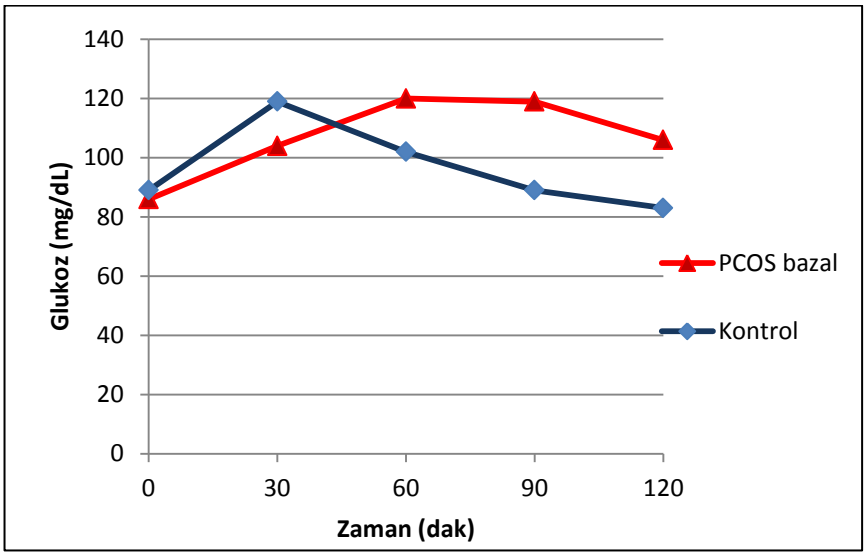
Tablo 4.8. Bazal PKOS grubu ve kontrol grubunun klinik, hormonal ve biyokimyasal parametreleri (devam).

Değişkenler	**PKOS bazal n=18** $\bar{x}$ **± SS**	**Kontrol n=18** $\bar{x}$ **± SS**	***P***
Ghrelin (pg/mL)			
Açlık	844 ± 280	1051 ± 493	0.130
AUC 180 dk	118444 ± 34883	159000 ± 69660	0.040*
PYY (ng/mL)			
Açlık	0.68 ± 0.17	0.69 ± 0.24	0.900
AUC 180 dk	140.2 ± 25.5	148.3 ± 47.0	0.520
CCK (ng/mL)			
Açlık	0.70 ± 0.25	0.73 ± 0.28	0.770
AUC 180 dk	134.3 ± 23.2	158.4 ± 56.3	0.130
DI (birim)			
Açlık	1.5 ± 0.8	1.9 ± 1.4	0.250
AUC 180 dk	394 ± 161	512± 201	0.060

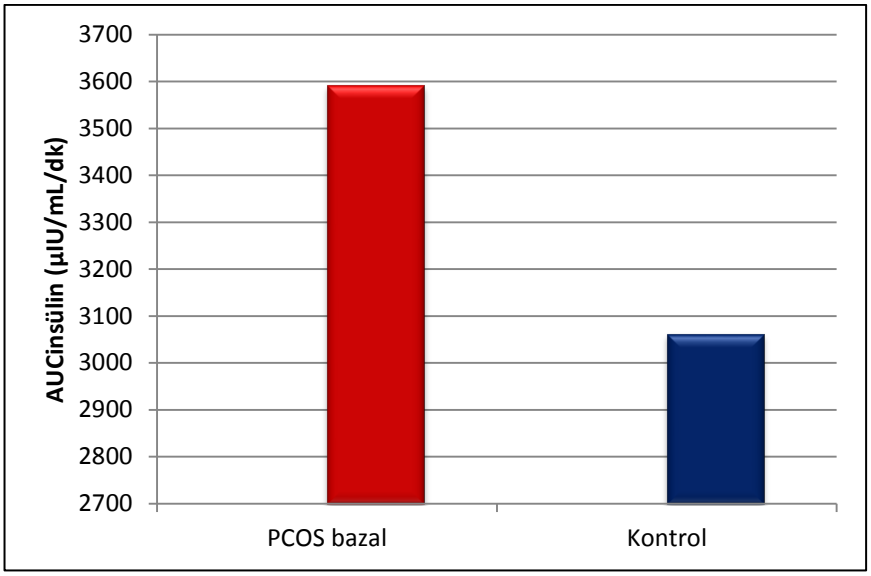
*p<0.05.



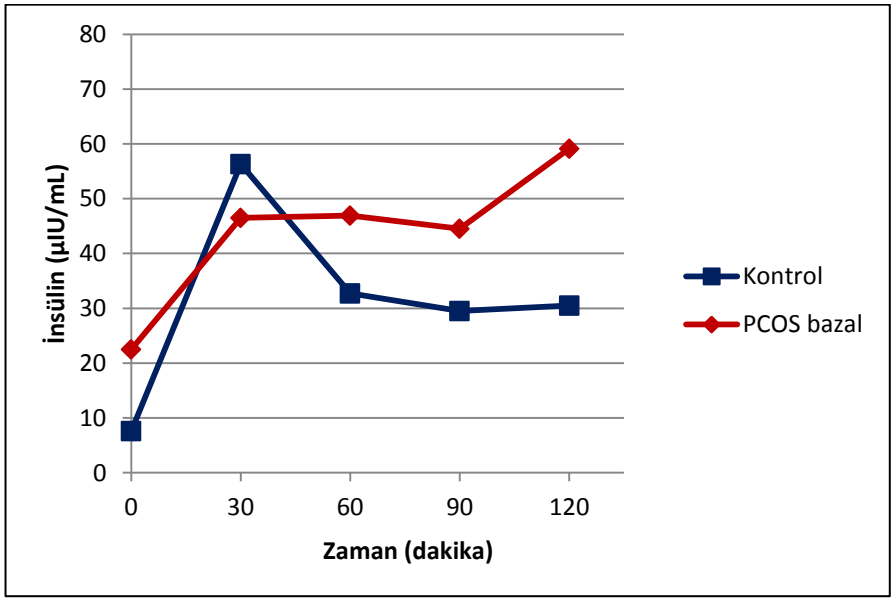
Şekil 4.1. PKOS bazal ve kontrol grubunun OGTT'de AUC_{Glukoz} değerleri.



Şekil 4.2. PKOS bazal ve kontrol grubunun OGTT'de ortalama glukoz değerleri.



Şekil 4.3. PKOS bazal ve kontrol grubunun OGTT'de $AUC_{İnsülin}$ değerleri.



Şekil 4.4. PKOS bazal ve kontrol grubunun OGTT'de ortalama insülin değerleri.

Polikistik over sendromlu grup 3 aylık tedavinin sonunda kendi içinde değerlendirildiğinde bazal PKOS AUC_{GHR} değerleri ortalama ve standart sapması 121008.7±34164 pg/mL/180 dk'dan 126097.3±36977.2 pg/mL/180 dk'ya yükselmiştir (p1=0.287). Kontrol grubunun ghrelin AUC değerleri 159000.5±69660.2 pg/mL/180 dk'dır. Tedavi sonu ile kontrol grubunun AUC karşılaştırması istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p2= 0.090). Polikistik over sendromlu grubun çalışmanın başlangıcındaki, sonundaki ve kontrol grubunun açlık ghrelin değerleri ortalaması sırası ile 844.9±280.3, 867.7±412 ve 1051±494 pg/mL olarak bulunmuştur. Bazal ghrelin değerleri çalışma sonunda 844.9±280'den 867.7±412 pg/mL'ye yükselmesine rağmen istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p_1= 0.782). Tedavi sonu ile kontrol grubu karşılaştırması istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p_2= 0.230) (Tablo 4.9; Şekil 4.5 ve 4.6).

Polikistik over sendromlu grup 3 aylık tedavi sonunda kendi içinde değerlendirildiğinde, bazal PKOS AUC_{PYY} değerleri ortalama ve standart sapması 140.2±25.5, çalışma sonunda 139.9±23.2 ng/mL/180 dk olarak bulunmuştur (p1=0.959). Kontrol grubunun PYY AUC değerleri 148.3±47.0 ng/mL/180 dk'dır. Tedavi sonu ile kontrol grubunun AUC karşılaştırması istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p2= 0.300). Polikistik over sendromlu grubun çalışmanın başlangıcındaki, sonundaki ve kontrol grubunun açlık PYY yanıtları ortalaması sırası ile 0.68±0.17, 0.64±0.17 ve 0.69±0.24 ng/mL olarak bulunmuştur. Bazal PYY değerleri çalışma sonunda düşmesine rağmen istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p_1= 0.412). Tedavi sonu ile kontrol karşılaştırması istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p_2= 0.570) (Tablo 4.9; Şekil 4.7 ve 4.8).

Polikistik over sendromlu grup 3 aylık tedavi sonunda kendi içinde değerlendirildiğinde, bazal PKOS AUC_{CCK} değerleri ortalama ve standart sapması 134.3±23.2, çalışma sonunda 129±33.6 ng/mL/180 dk olarak bulunmuştur (p1=0.187). Kontrol grubunun CCK AUC yanıtları ortalaması 158.4 ± 56.3 ng/mL/180 dk'dır. Tedavi sonu ile kontrol grubunun AUC karşılaştırması istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p2= 0.080). Polikistik

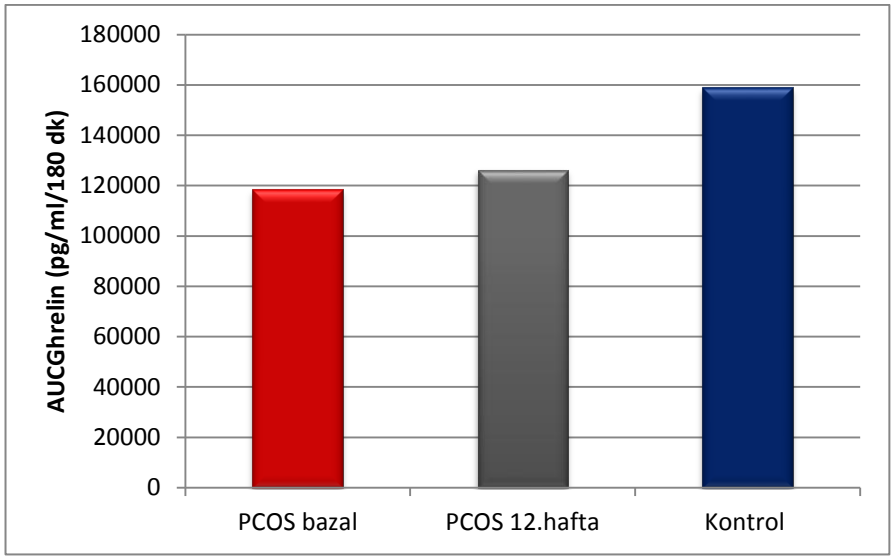
over sendromlu grubun çalışmanın başlangıcındaki, sonundaki ve kontrol grubunun açlık CCK değerleri ortalaması sırası ile 0.70±0.25, 0.66±0.32 ve 0.73±0.28 ng/mL olarak bulunmuştur. Bazal CCK değerleri çalışma sonunda düşmesine rağmen istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p_1= 0.187). Tedavi sonu ile kontrol karşılaştırması istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p_2= 0.530) (Tablo 4.9; Şekil 4.9 ve 4.10).

Polikistik over sendromlu grup 3 aylık tedavi sonunda kendi içinde değerlendirildiğinde, doygunluk indeksi (DI) AUC_{DI} bazal değerleri ortalama ve standart sapması 394.6±161; çalışma sonunda 378.5±120.2 mm/180 dk olarak hesaplanmıştır (p1=0.615). Kontrol grubunun doygunluk indeksi AUC değerleri 512±201 mm/180 dk'dır. Tedavi sonu ile kontrol grubunun AUC karşılaştırması istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (p2=0.020). Polikistik over sendromlu grubun çalışmanın başlangıcındaki, sonundaki ve kontrol grubunun açlık DI yanıtları ortalaması sırası ile 1.5±0.8, 1.7±1.2 ve 1.9±1.4 birim olarak bulunmuştur. Bazal DI değerleri çalışma sonunda istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p_1=0.060). Tedavi sonu ile kontrol karşılaştırması istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p_2= 0.570) (Tablo 4.9; Şekil 4.11 ve 4.12).

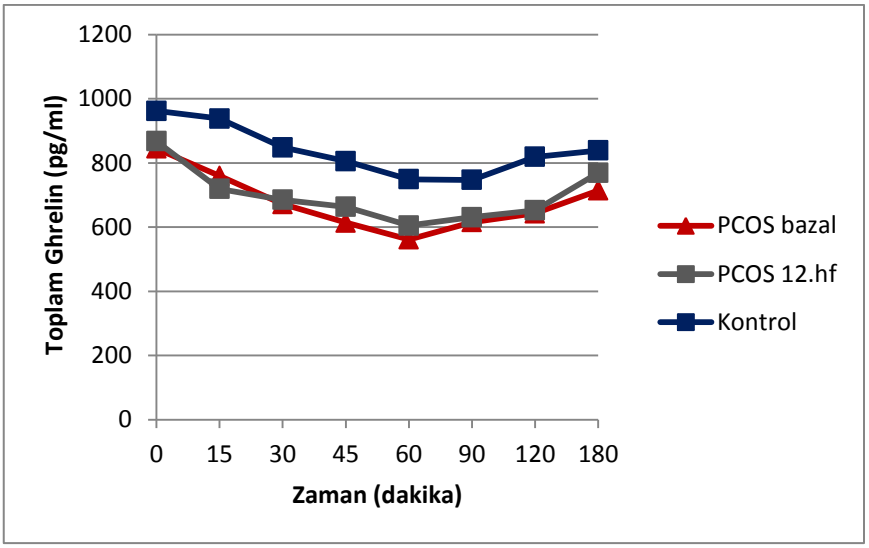
Tablo 4.9. EE/DRSP kullanan PKOS grubunun tedavi öncesine ve sonrasına ait hormonal parametreleri.

Değişkenler	PKOS bazal n=18 $\overline{x}$ ± SS	PKOS 90. gün n=18 $\overline{x}$ ± SS	Kontrol n=18 $\overline{x}$ ± SS	p_1	p_2
Ghrelin (pg/mL)					
Açlık	844.9 ± 280	867.7 ± 412	1051 ± 494	0.782	0.230
AUC 180 dk	118444 ± 34883	126097 ± 36977	159000 ± 69660	0.287	0.090
CCK (ng/mL)					
Açlık	0.70 ± 0.25	0.66 ± 0.32	0.73 ± 0.28	0.187	0.530
AUC 180 dk	134.3 ± 23.2	129 ± 33.6	158.4 ± 56.3	0.255	0.080
PYY (ng/mL)					
Açlık	0.68 ± 0.17	0.64 ± 0.17	0.69 ± 0.24	0.412	0.570
AUC 180 dk	140.2 ± 25.5	139.9 ± 23.2	148.3 ± 47.0	0.959	0.300
DI					
Açlık (birim)	1.5 ± 0.8	1.7 ± 1.2	1.9 ± 1.4	0.060	0.570
AUC (mm/180 dk)	394.6 ± 161	378.5 ± 120.2	512.1 ± 201.3	0.615	0.020*

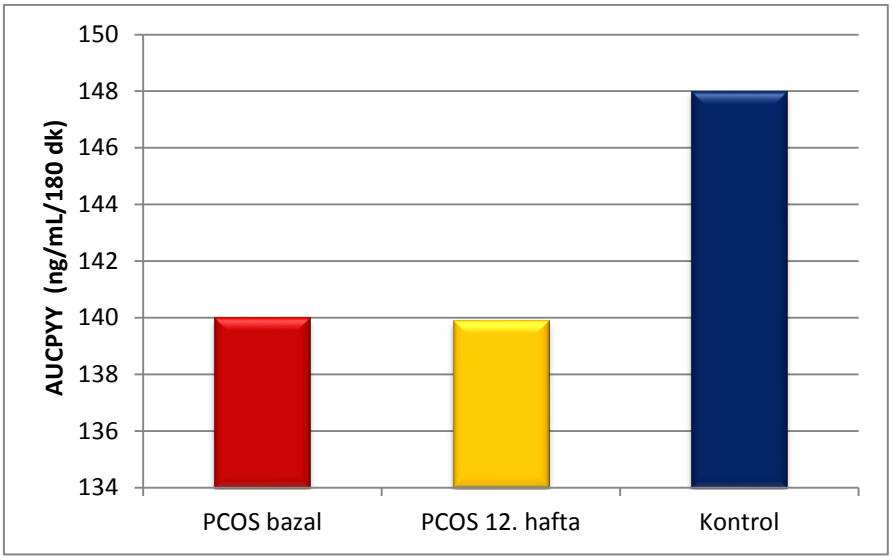
*p<0.05.
DI=Doygunluk indeksi; HOMA-IR=Homeostatik model insülin direnci.
PYY=Peptid YY, CCK=Kolesistokinin, AUC=Eğri altında kalan alan.
P_1: PKOS bazal ve tedavi sonu karşılaştırması.
P_2: PKOS tedavi sonu ve kontrol karşılaştırması.



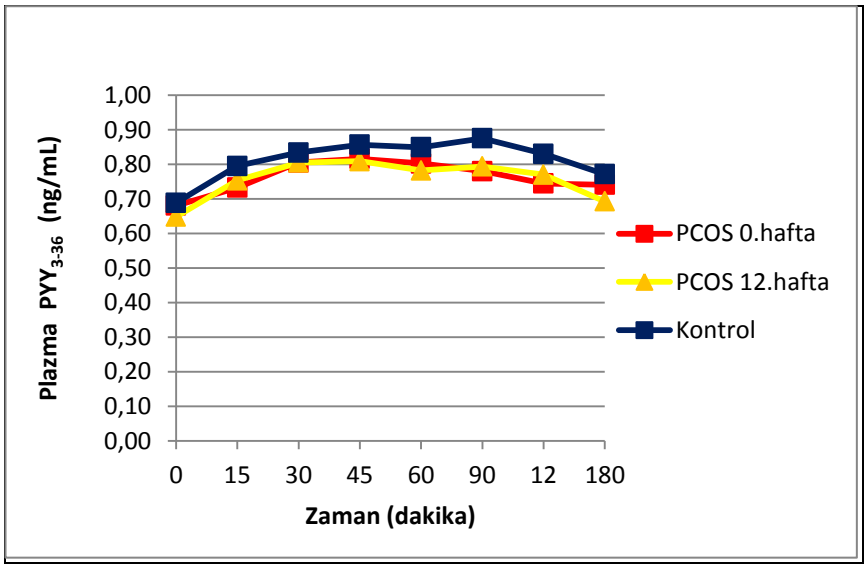
Şekil 4.5. PKOS bazal ve tedavi sonrası ve kontrol grubunun ÖTT'nde $AUC_{Ghrelin}$ değerleri.



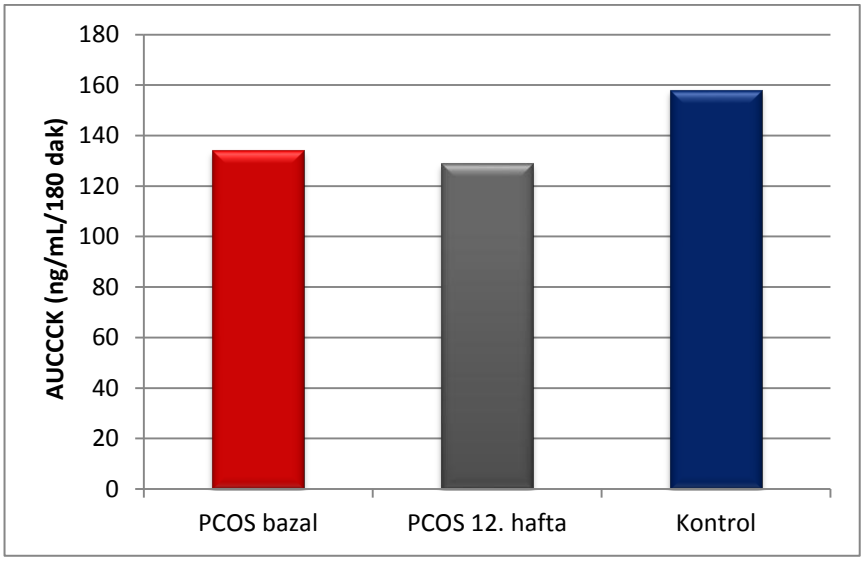
Şekil 4.6. EE ve DRSP kullanan polikistik over sendromlu hastaların tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubunun ÖTT'ne verdikleri yanıtların ortalama toplam ghrelin değişimleri.



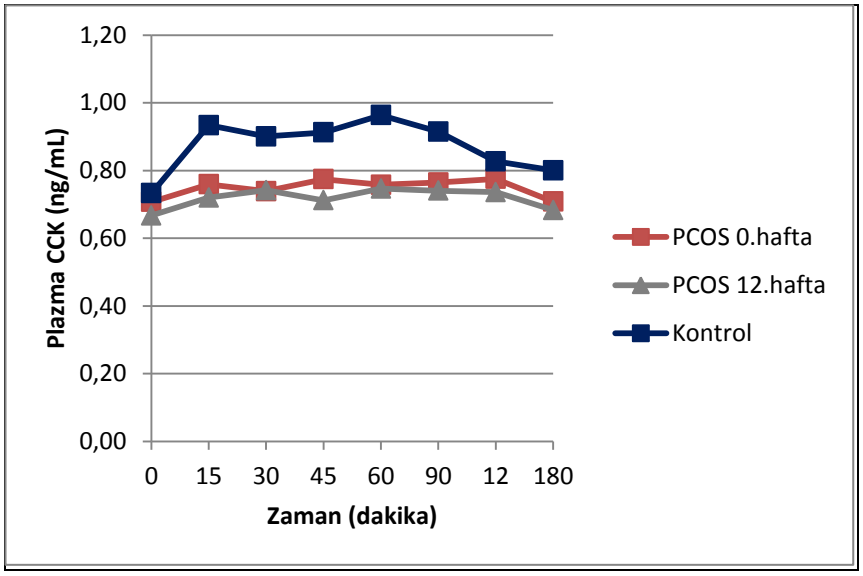
Şekil 4.7. PKOS bazal ve tedavi sonrası ve kontrol grubunun ÖTT'nde AUC_{PYY} değerleri.



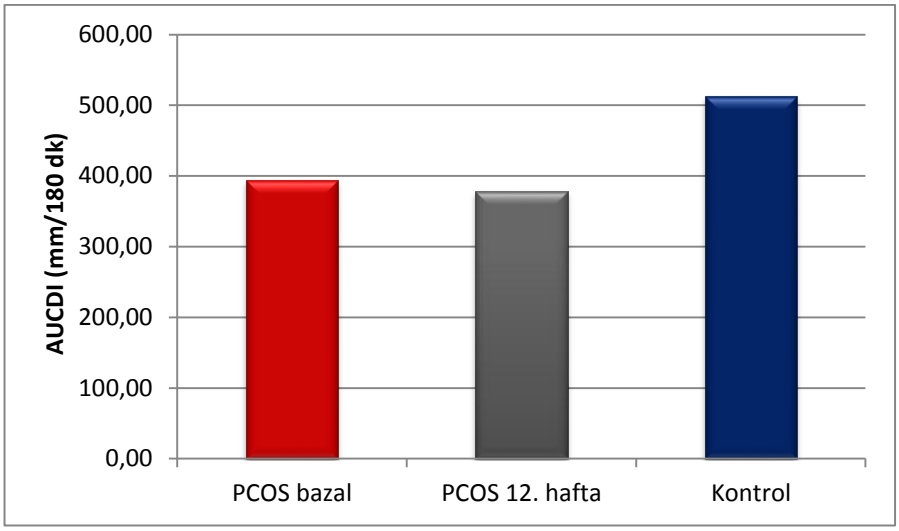
Şekil 4.8. EE ve DRSP kullanan polikistik over sendromlu hastaların tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubunun ÖTT'ne verdikleri yanıtların ortalama PYY_{3-36} değişimleri.



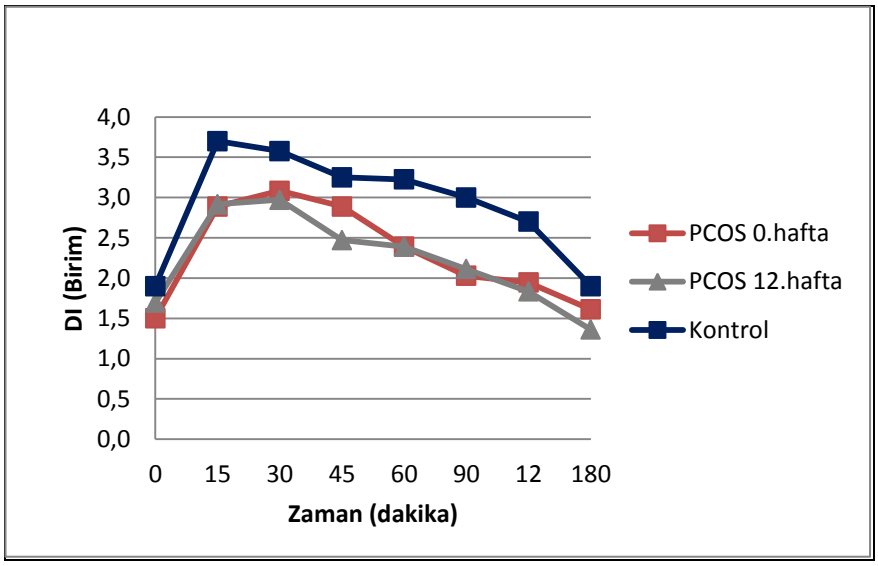
Şekil 4.9. PKOS bazal ve tedavi sonrası ve kontrol grubunun ÖTT'nde $AUC_{CCK26-33}$ değerleri.



Şekil 4.10. EE ve DRSP kullanan polikistik over sendromlu hastaların tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubunun ÖTT'ne verdikleri yanıtların ortalama CCK değişimleri.



Şekil 4.11. PKOS bazal ve tedavi sonrası ve kontrol grubunun ÖTT'nde AUC_{DI} değerleri.



Şekil 4.12. EE ve DRSP kullanan polikistik over sendromlu hastaların tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubunun ÖTT'ne verdikleri yanıtların ortalama doygunluk indeksi (DI) değişimleri.

4.5. PKOS ve Kontrol Grubunun Antropometrik Ölçümlerine ve Aktivite Durumlarına İlişkin Bulgular

Araştırmaya katılan hasta ve kontrol grubunun çalışmaya başlamadan önceki son 6 aya ilişkin vücut ağırlıklarında oluşan değişimler aşağıdaki tabloda verilmiştir. Hastaların %16.7'si (n=3) ve kontrollerin %44.4'ü (n=11) ağırlıklarının değişmediğini belirtirken hastaların %72.2'si (n=13), kontrollerin ise %50'si (n=9) ağırlıklarında değişim yaşadıklarını belirtmişlerdir. Hastaların %11.1'i (n=2) ve kontrol grubunun %5.6'sı (n=1) değişimi net olarak bilmediklerini belirtmişlerdir. Hasta ve kontroller arasındaki fark istatistiksel önemlilik göstermemiştir (χ^2 = 3.429; p=0.180).

Ağırlıklarında değişim olanlar hasta ve kontrol grubunda sırası ile %76.9 (n=10) ve %77.8 (n=7) oranında ağırlıklarının arttığını, %23.1 (n=3) ve %22.2 (n=2) oranında ise azaldığını belirtmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır (p=1.00; Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Bazal PKOS ve kontrol grubunun tedavi almadan önceki son bir yılda vücut ağırlığı değişimlerine göre dağılımları.

Vücut Ağırlığında Değişim (kg)	**Hasta n=18**		**Kontrol n=18**			
	S	**%**	**S**	**%**	χ^2	***p***
Değişmedi	3	16.7	8	44.4	*3.429*	*0.180*
Değişti	13	72.2	9	50.0		
Bilmiyor	2	11.1	1	5.6		
Toplam	18	100.0	18	100.0		
Vücut Ağırlığında Değişim (kg)	**Hasta n=18**		**Kontrol n=18**			
	S	**%**	**S**	**%**		
Artma	10	76.9	7	77.8	-	1.00
Azalma	3	23.1	2	22.2		
Toplam	13	100.0	9	100.0		

Aşağıdaki tabloda grup olarak eşleştirilmiş hasta ve kontrollerin antropometrik ölçümlerinin ortalama±SS değerleri verilmiştir (Tablo 4.11). Hasta ve kontrol grubunun sırası ile yaşı (22.1±4.2 ve 21.7±3.4 yıl,

p=0.730), boy uzunluğu (162±7 ve 161±5 cm, p=0.727), vücut ağırlığı (58.3±8.3 ve 56.7±3.6 kg, p=0.484), BKI (22.2±3.3 ve 21.9±2.3 kg/m^2, p=0.755), üst orta kol çevresi (26.7±3 ve 26±3 cm, p=0.426), triseps deri kıvrım kalınlığı (20.6±7.4 ve 22±3.7 mm, p=0.525), bel çevresi (75.2±8.5 ve 74.8±6.4 cm, p=0.866), kalça çevresi (98.0±6.4 ve 98.0±4.8 cm, p=0.976), bel/kalça çevresi oranı (0.76±0.06 ve 0.75±0.04, p=0.659) (iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi) ve bel/boy oranı ölçümleri (0.46±0.06 ve 0.46±0.04) karşılaştırıldığında ortalama ve standart sapmalar açısından istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Bel/boy oranının ortanca değeri hasta ve kontrol grubunda 0.47'dir (Mann Whitney U Testi, p=0.919).

Tablo 4.11. Bazal PKOS ve kontrol grubunun antropometrik ölçümleri.

Antropometrik Ölçümler	**PKOS bazal n=18** $\bar{x}$ **±SS**	**Kontrol n=18** $\bar{x}$ **±SS**	***P***
Yaş (yıl)	22.1 ± 4.2	21.7 ± 3.4	0.730
Boy uzunluğu (cm)	162.0 ± 7.0	161.0 ± 5.0	0.727
Vücut ağırlığı (kg)	58.3 ± 8.3	56.7 ± 3.6	0.484
BKI (kg/m^2)	22.2 ± 3.3	21.9 ± 2.3	0.755
ÜOKÇ (cm)	26.7 ± 3.0	26.0 ± 3.0	0.426
TDKK (mm)	20.6 ± 7.4	22.0 ± 3.7	0.525
Bel çevresi (cm)	75.2 ± 8.5	74.8 ± 6.4	0.866
Kalça çevresi (cm)	98.0 ± 6.4	98.0 ± 4.8	0.976
BKO (Bel/kalça çevresi oranı)	0.76 ± 0.06	0.75 ± 0.04	0.659
Bel/boy oranı ($\bar{x}$ ±SS)	0.46 ± 0.06	0.46 ± 0.04	0.919*
Ortanca (en az-en çok)	0.47 (0.36-0.57)	0.47 (0.40-0.52)	

*Mann Whitney U Testi.

Bazal PKOS hastalarının 3 aylık tedavi sonrasında yapılan ölçümlerine göre vücut ağırlığı, BKI, kalça çevresi, triseps deri kıvrım kalınlığı, üst orta kol çevresi ölçümleri çalışma sonuna göre farklı bulunmamıştır (Tüm karşılaştırmalar için p>0.05; Tablo 4.12).

Polikistik over sendromlu grup 3 aylık tedavi sonunda kendi içinde değerlendirildiğinde antropometrik ölçümleri üzerinde bel çevresi ve BKO

değerlerinde istatistiksel olarak önemli farklılık yaratmıştır. Bel çevresi (75.2±8.5 ve 72.4±6.6 cm, p=0.052) ve bel/kalça çevresi oranı (0.76±0.06 ve 0.74±0.05, p=0.030) bazal değerleri çalışma sonuna göre istatistiksel olarak önemli oranda azalmıştır (iki eş arasındaki farkın anlamlılık testi).

Hastaların çalışma öncesinde bel/boy oranı ortalaması 0.46±0.06 olup, çalışma sonrasında 0.45±0.05 bulunmuştur. Bu ortalamalar tek başına anlamsız olup aşağıdaki diğer tablolarda ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Önce ve sonra değerleri arasında istatistiksel bir farklılık yoktur (p=0.057; Tablo 4.12).

Tablo 4.12. PKOS grubunun tedavi öncesi ve sonrasına ait antropometrik ölçümler.

Antropometrik Ölçümler	**PKOS bazal n=18** $\bar{X}$ **±SS**	**PKOS 90. gün n=18** $\bar{X}$ **±SS**	***P***
Vücut ağırlığı (kg)	58.3 ± 8.3	58.5 ± 7.9	0.319
BKI (kg/m^2)	22.2 ± 3.3	22.0 ± 3.2	0.743
ÜOKÇ (cm)	26.7 ± 3.0	26.0 ± 2.8	0.306
TDKK (mm)	20.6 ± 7.4	17.7 ± 4.7	0.201
Bel çevresi (cm)	75.2 ± 8.5	72.4 ± 6.6	0.052*
Kalça çevresi (cm)	98.0 ± 6.4	97.7 ± 7.0	0.700
BKO	0.76 ± 0.06	0.74 ± 0.05	0.030*
Bel/boy oranı	0.46 ± 0.06	0.45 ± 0.05	0.057

*p<0.05. BKI: beden kütle indeksi, TDKK: triseps deri kıvrım kalınlığı,
ÜOKÇ: üst orta kol çevresi. BKO: bel/kalça çevresi oranı.

Hastaların %47'si ve kontrol grubunun %50'si düzenli olarak fiziksel aktivite yapmaktadır. Fiziksel aktivite durumları açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır (Yates düzeltmeli kikare testi, p=0.357) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Bazal PKOS ve kontrol grubundaki kadınların fiziksel aktivite durumlarının değerlendirilmesi.

Düzenli fiziksel aktivite yapma durumu	**PKOS**		**Kontrol**		***P***
	S	**%**	**S**	**%**	
Yapıyor	8	47.0	9	50.0	
Yapmıyor	10	53.0	9	50.0	1.00
Toplam	18	100.0	18	100.0	

Egzersiz durumlarına göre düzenli olarak son 4-6 haftada fiziksel aktivite yapan bireylerin sağlıklı yaşam aktiviteleri olarak yaptıkları fiziksel aktivite türleri, aerobik ve fitnes karakterli egzersizleri (dans, yürüyüş, koşu, cimnastik, mekik, pilates) içermiştir. İki grup arasında istatistiksel açıdan fark fark bulunmamıştır. Haftada yapılan aktivite süresi tüm aktiviteler için her iki grupta en az 30 en çok 300 dk arasında değişmiştir ($p>0.05$). Düzenli fiziksel aktivite yapan hasta ve kontrol grubunda egzersiz süresinin ortanca değeri 60 dakikadır. Egzersiz süresi açısından farklılık gözlem sayısının az olması nedeniyle incelenememiştir.

Bel/boy oranları 4 grupta değerlendirilmiştir. Buna göre hastaların %47.1 (n=8)'inin bel/boy oranı çalışmanın başında 0.4-0.5 arasında olup "uygun" sınırlarda değerlendirilmiştir. Hastaların %23.5 (n=4)'inin bel/boy oranı 0.4'ün altında, %29.4 (n=5)'inin bel/boy oranı 0.4-0.5 arasında değerlendirilmiştir.

Kontrol grubunun %70.6 (n=12)'sı 0.4-0.5 sınırları arasında olup "uygun" sınıfta, %29.4 (n=5)'ü ise 0.5-0.6 sınırları arasında olup "eyleme geçilmesi" gereken grup olarak değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun çoğunluğu "uygun" sınıf içerisinde yer almaktadır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Bazal PKOS ve kontrol grubunda bel/boy oranının değerlendirilmesi.

Bel/boy oranı	PKOS bazal		Kontrol	
	S	%	S	%
<0.4 (dikkat)	4	23.5	0	0
0.4-0.5 (uygun)	8	47.1	12	70.6
0.5-0.6 (eyleme geç)	5	29.4	5	29.4

Tedavinin başı ve sonu arasında hastaların %53'ünde değişim olmamıştır. Bel/boy oranı yüzdeleri arasında fark yoktur (McNemar-Bowker Testi, p=0.607).

Tablo 4.15. PKOS grubunun tedavi öncesi ve sonrasına ait bel/boy oranının değerlendirilmesi.

	Bel/boy oranı 90. gün				
Bel/boy oranı 0. hafta	<0.4 (dikkat)	0.4-0.5 (uygun)	0.5-0.6 (eyleme geç)	Toplam	*P*
<0.4 (dikkat)	1	1	0	2	0.607*
0.4-0.5 (uygun)	1	5	1	7	
0.5-0.6 (eyleme geç)	0	3	1	4	
Toplam	2	9	2	13	

***** McNemar-Bowker Testi

4.6. PKOS ve Kontrol Grubunun Vücut Bileşimlerine İlişkin Bulgular

Hasta ve kontrol grubunun vücut bileşimi ölçümlerinin istatistiksel açıdan farklılık göstermediği saptanmıştır. Bazal metabolizma hızı (BMH) (kkal), toplam yağsız doku kütlesi, toplam vücut yağ yüzdesi, toplam vücut yağ kütlesi (kg), toplam vücut suyu (L) ve impedans (Ω) ölçümü değerleri arasındaki farkın istatistiksel açıdan önemli olmadığı bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubunda sırası ile bazal metabolizma hızı 1330±104 kkal/gün ve 1306±40 kkal/gün, toplam yağsız doku kütlesi 42.5±3.7 kg ve 41.8±1.5 kg, toplam yağ kütlesinin vücut bileşimi içerisindeki oranı %25.9±6.7 ve %25.8±5.2'dir (iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi). Toplam yağ kütlesinin hasta grubunda ortanca (en küçük-en büyük) değeri 13.6 (7.9 - 26.2), kontrol grubunda ise 14.5 (9.6 – 22.7)'tir. Toplam vücut suyunun ortanca değeri hasta grubunda 30.7 (25.3 - 35.8), kontrol grubunda ise 30.6 (28.3 - 32.4)'dır (Mann Whitney U testi, $p>0.05$; Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Bazal PKOS ve kontrol grubunun vücut bileşimi ölçümleri.

Vücut bileşimi ölçümleri	**PKOS bazal n=18** $\overline{x}$ **±SS**	**Kontrol n=18** $\overline{x}$ **±SS**	***P***
Bazal metabolizma hızı (kkal/gün)	1330 ± 104	1306 ± 40	0.370
Toplam yağsız doku kütlesi (kg)	42.5 ± 3.7	41.8 ± 1.5	0.476
Toplam yağ kütlesi (%)	25.9 ± 6.7	25.8 ± 5.2	0.967
*Toplam yağ kütlesi (kg) Ortanca (en az-en çok)	15.2 ± 5.9 13.6 (7.9-26.2)	14.7 ± 3.8 14.5 (9.6–22.7)	0.791
*Toplam vücut suyu (L) Ortanca (en az-en çok)	31.1 ± 2.6 30.70 (25.3-35.8)	30.6 ± 1.1 30.6 (28.3-32.4)	0.533
İmpedans (Ω)	708 ± 65	675 ± 170	0.938

*Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir.

Bazal PKOS hastaları ile aynı PKOS hastalarının 3 aylık EE/DRSP tedavisi sonrası vücut bileşimlerine bakıldığında BMH, toplam yağsız doku kütlesi, toplam yağ kütlesi, toplam vücut suyu ve impedans ölçümü açısından istatistiksel farklılık olmadığı bulunmuştur. Toplam yağsız doku kütlesinin kg cinsinden değeri ve toplam vücut suyu değeri Wilcoxon testi, diğer değişkenler iki eş arasındaki farkın anlamlılık testi ile analiz edilmiştir (Tüm karşılaştırmalar için $p>0.05$; Tablo 4.17).

Tablo 4.17. PKOS bazal ve tedavi sonrasına ilişkin vücut bileşimi ölçümleri.

Vücut bileşimi ölçümleri	**PKOS bazal n=18** $\bar{X}$ **±SS**	**PKOS 90. gün n=18** $\bar{X}$ **±SS**	***P****
Bazal metabolizma hızı (kkal)	1330 ± 104	1330 ± 106	0.985
Toplam yağsız doku kütlesi (kg)	42.5 ± 3.7	40.7 ± 8.7	0.421
Toplam yağ kütlesi (%)	25.9 ± 6.7	26.1 ± 5.4	0.735
Toplam yağ kütlesi (kg)	15.2 ± 5.9	15.4 ± 5	0.934
Toplam vücut suyu (L)	31.1 ± 2.6	31.1 ± 2.8	0.394
İmpedans (Ω)	708 ± 65	713 ± 81	0.661

*Paired samples t test ile analiz edilmiştir.

4.7. PKOS ve Kontrol Grubunun Klinik, Biyokimyasal Parametreleri ve Hormon Yanıtları Arasındaki İlişkilere İlişkin Bulgular

Değişkenler arasındaki ilişkilere Pearson korelasyon analizlerine göre bakıldığında tedavi öncesindeki PKOS hastalarında, BKI ile açlık ghrelin arasında (r=-0.543, p=0.020) ve BKI ile $AUC_{ghrelin}$ değerleri (r=-0.522, p=0.026) arasında istatistiksel olarak önemli ölçüde negatif bir ilişki görülmüştür. Ghrelin değerleri azaldıkça BKI artmıştır. Ghrelinin eğri altında kalan alanı, tedavinin başında ölçüldüğünde BKO ile zayıf ancak negatif yönde ilişkili bulunmuştur (r=-0.556; p=0.020). Bel kalça oranı ile hastaların bazal AUC_{Ghr} değerleri negatif ve zayıf ancak istatistiksel olarak önemli bir ilişki göstermiştir (r=0.620, p=0.008) (Tablo 4.18). Bel çevresi değerleri de ghrelinin açlık (r=-0.543, p=0.020) ve $AUC_{Ghrelin}$ (r=-0.575, p=0.016) bazal değerleri ile negatif yönde ilişkili ve istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Bel çevresi değerleri arttıkça açlık ghrelin değerleri azalmaktadır.

Vücut ağırlığı ve yaş değişkenleri doygunluk hormonları ile önemli ölçüde ilişki göstermemiştir (p>0.05). Ancak yaş, Spearman korelasyon analizine göre doygunluk indeksi ile önemli ancak zayıf bir ilişki göstermiştir (rho= 0.744, p=0.000). Yaş ilerledikçe doygunluk artmış ve yeme azalmıştır (Tablo 4.18).

Açlık CCK (rho= 0.137, p= 0.589), AUC_{CCK} (r= 0.064, p= 0.801), subjektif açlık yanıtı (rho= -0.071, p= 0.671), doygunluk indeksi AUC_{DI} (r= 0.010, p= 0.968), AUC_{PYY} (r= 0.035, p= 0.897) ve açlık PYY değerleri BKI değişkeni ile istatistiksel olarak önemli ilişki göstermemiştir.

Hasta grubunda her 3 doygunluk hormonu (CCK, ghrelin, PYY) ve doygunluk indeksi değerleri ile SHBG, DHEAS, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, TDKK, ÜOKÇ, açlık insülin, açlık glukozu, BIA ile ölçülen BMH, yağ kütlesi (kg ve %), yağsız doku kütlesi yüzdesi ve toplam vücut suyu değerleri istatistiksel olarak önemli ölçüde ilişki göstermemiştir. Bu değişkenlere (açlık glukoz, toplam kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, DHEAS, SHBG, BMH, YK%, ÜOKÇ, TDKK) istatistiksel olarak önemli oranda bir ilişki görülmediği için tabloda yer verilmemiştir.

BKI ile BKO arasında (r=0.492, p=0.045), BKI ile BMH (r=0.550, p=0.018), BKI ile YK% (r=0.884, p=0.000), BKI ile ÜOKÇ (r=0.920, p=0.000), BKI ile TDKK (r=0.871, p=0.000) arasında, açlık glukozu ile BKO arasında (rho= 0.645, p= 0.007) zayıf ancak istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunmuştur (Tablo 4.18). Yağ kütlesi (kg) ile bel çevresi arasında pozitif anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r=0.798, p=0.000) (Tablo 4.18).

Hasta grubunda HOMA-IR ile BKO önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (rho=0.518, p=0.040). Açlık insülin ile HOMA-IR değerleri (r=0.911, p=0.000) istatistiksel olarak önemli derecede ilişkili bulunmuştur (Tablo 4.16.1).

Hasta grubunda açlık insülin değerleri ile açlık CCK değerleri negatif yönde zayıf, ancak önemli derecede ilişkili bulunmuştur (r=-0.559, p=0.020).

Testosteron ile HOMA-IR zayıf, ters yönde ve önemli olmayan bir ilişki göstermiştir (r=-0.078, p=0.765). Testosteron ile AUCghr (r=0.579, p=0.012) ve testosteron ile açlık ghrelin (r=0.469, p=0.050) pozitif yönde ve istatistiksel olarak sınırda önemli bir ilişki göstermiştir.

Trigliserid ile HOMA, total kolesterol ile HOMA arasındaki ilişki önemsiz ve zayıf bulunmuştur.

Tedavi öncesi bazal CCK ve bazal PYY arasında (r= 0.536; p= 0.022) istatistiksel olarak önemli ve zayıf ancak pozitif bir ilişki bulunmuştur. Aynı şeklilde tedavi öncesi AUC_{CCK} ve AUC_{PYY} arasında (r=0.644; p=0.013) pozitif ilişki bulunmuştur. Kolesistokinin değerleri arttıkça PYY değerleri doğru orantılı olarak artmaktadır. Doygunluk indeksinin tedavi öncesi AUC_{DI} yanıtı ile AUC_{GLU} yanıtı arasında (r= 0.646; p=0.023) pozitif yönde önemli bir ilişki bulunmuştur. Tedavi sonrası AUC_{PYY} ve AUC_{DI} arasında negatif yönde (r=-0.504; p=0.033) önemli bir ilişki bulunmuştur. Tedavi sonrası AUC_{PYY} ve AUC_{CCK} arasında (r=0.675; p=0.006) pozitif ilişki bulunmuştur.

Kontrol grubunda açlık insülin değerleri ile açlık kolesistokinin değerleri (r=-0.559, p=0.020) ve açlık insülin ile DI'nin açlık değerleri (r=-0.563, p=0.019) önemli ölçüde negatif yönde ilişkili bulunmuştur. İnsülin açlık değeri artarken CCK'nın açlık değeri ve doygunluk yanıtı azalmaktadır.

Kontrol grubunda total kolesterol ile HOMA-IR zayıf ancak önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (r=0.521, p=0.032). Doygunluk indeksinin AUC değerleri ile bazal BMH değerleri ilişkili bulunmamıştır (r=0.533, p=0.230).

Hem hasta hem de kontrol grubunda HOMA-IR ve FAI indeksi, ölçülen her 3 hormon ve doygunluk yanıtı ile anlamlı yönde ilişkili bulunmamıştır.

Hasta grubunda ağırlık değişkeni ile HOMA-IR arasında önemsiz ve zayıf bir korelasyon bulunmuştur (r=0.033, p=0.903).

Özet Bulgular Tablosu

Değişkenler	**PKOS bazal n=18** $\bar{x}$ **±SS**	**Kontrol n=18** $\bar{x}$ **±SS**	***P***
Ghrelin (pg/mL) AUC 180 dk	118444 ± 34883	159000 ± 69660	0.040*
Bitkisel protein	31.24±9.80	26.25±7.12	0.050*
Glukoz (mg/dL) 120. dk	106.0 ± 34.9	83.3 ± 20.9	0.020*
AUC_{OGTT} 120 dk	13080.0 ± 2906.7	11958.2 ± 1839.6	0.053*
Trigliserid (mg/dL)	78.8 ± 43.2	55.6 ± 14.9*	0.043*
Testosteron (ng/dL)	54.6 ± 21.0	31.6 ± 14.2	0.001*
FAI	4.6 ± 3.6	2.4 ± 1.2	0.020*

*p<0.05

Değişkenler	**Bazal**	**90. gün**	***p***
Bel çevresi (cm)	75.2 ± 8.5	72.4 ± 6.6	0.052*
BKO	0.76 ± 0.06	0.74 ± 0.05	0.030*
Bel/boy oranı	0.46 ± 0.06	0.45 ± 0.05	0.057

*p<0.05

Tablo 4.18.1. Bazal PKOS grubunda açlık ve AUC ghrelin, PYY ve CCK'nin BKI, BKO, yaş, BÇ, KÇ, HOMA-IR ve bazı değişkenlerle olan spearman ve pearson korelasyon analizi, korelasyon katsayısı ve p değerleri.

PKOS Bazal	**Korelasyon testi**	**PKOS Bazal**							
		Ghrelin 0 (pg/mL)	**AUC_{GHR}**	**CCK 0* (ng/mL)**	**AUC_{CCK}**	**PYY 0 (ng/mL)**	**AUC_{PYY}**	**DI 0***	**AUC_{DI}**
BKI (kg/m^2)	r	**-0.543**	**-0.522**	0.064	-0.178	-0.046	0.003	-0.071	0.128
	p	**0.020**	**0.026†**	0.801	0.525	0.856	0.992	0.780	0.613
	n	**18**	**18**	14	15	18	16	18	18
BKO	r	-0.472	**-0.620**	-0.083	-0.206	0.095	0.071	-0.111	0.287
	p	0.056	**0.008†**	0.751	0.462	0.717	0.793	0.672	0.264
	n	17	**17**	17	15	17	16	17	17
Vücut ağırlığı (kg)	r	-0.459	-0.364	-0.053	-0.125	-0.215	-0.057	-0.107	-0.043
	p	0.064	0.151	0.841	0.669	0.408	0.840	0.683	0.870
	n	17	17	17	14	17	15	17	17
Yaş (yıl)	r	0.019	-0.140	0.343	0.179	0.146	0.004	-0.259	**0.744**
	p	0.941	0.579	0.164	0.524	0.562	0.987	0.299	**0.000†**
	n	18	18	18	15	18	16	18	**18**
BÇ (cm)	r	-0.563	**-0.667**	0.045	-0.048	-0.031	0.123	-0.029	0.279
	p	0.019	**0.003†**	0.863	0.865	0.906	0.651	0.912	0.279
	n	17	**17**	17	15	17	16	17	17
KÇ (cm)	r	-0.371	-0.357	0.102	0.119	-0.178	0.114	0.147	0.137
	p	0.143	0.159	0.698	0.674	0.495	0.674	0.574	0.599
	n	17	17	17	15	17	16	17	17

Tablo 4.18.2. Bazal PKOS grubunda açlık ve AUC ghrelin, PYY ve CCK'nin BKI, BKO, yaş, BÇ, KÇ, HOMA-IR ve bazı değişkenlerle olan spearman ve pearson korelasyon analizi, korelasyon katsayısı ve p değerleri devamı.

PKOS Bazal	**Korelasyon testi**	**PKOS Bazal**							
		Ghrelin 0 (pg/mL)	**AUC_{GHR}**	**CCK 0* (ng/mL)**	**AUC_{CCK}**	**PYY 0 (ng/mL)**	**AUC_{PYY}**	**DI 0***	**AUC_{DI}**
Yağsız doku Kütlesi (kg)	r	-0.338	-0.355	0.174	0.370	0.052	0.412	0.192	0.007
	p	0.169	0.148	0.489	0.174	0.837	0.113	0.445	0.979
	n	18	18	18	15	18	16	18	18
Yağ kütlesi (kg)	r	-0.389	-0.399	0.132	0.370	0.027	0.117	0.258	0.168
	p	0.110	0.101	0.601	0.174	0.914	0.665	0.301	0.505
	n	18	18	18	15	18	16	18	18
Insülin 0* (µIU/mL)	r	-0.102	-0.093	-0.374	-0.338	-0.052	-0.228	0.301	0.041
	p	0.697	0.721	0.139	0.237	0.844	0.414	0.240	0.875
	n	17	17	17	14	17	15	17	17
Glukoz 0* (mg/dL)	r	-0.190	-0.432	-0.45	-0.334	-0.180	-0.302	-0.164	0.278
	p	0.465	0.083	0.863	0.243	0.488	0.274	0.530	0.280
	n	17	17	17	14	17	15	17	17
AUC_{gluk} OGTT* (mg/dL/120 dk)	r	0.273	0.462	-0.378	-0.482	-0.343	-0.482	**0.646**	0.251
	p	0.391	0.131	0.226	0.133	0.276	0.133	**0.023†**	0.431
	n	12	12	12	11	12	11	**12**	12

Tablo 4.18.3. Bazal PKOS grubunda açlık ve AUC ghrelin, PYY ve CCK'nin BKI, BKO, yaş, BÇ, KÇ, HOMA-IR ve bazı değişkenlerle olan spearman ve pearson korelasyon analizi, korelasyon katsayısı ve p değerleri devamı.

PKOS Bazal	**Korelasyon testi**	**PKOS Bazal**							
		Ghrelin 0 (pg/mL)	**AUC_{GHR}**	**CCK 0* (ng/mL)**	**AUC_{CCK}**	**PYY 0 (ng/mL)**	**AUC_{PYY}**	**DI 0***	**AUC_{DI}**
Testosteron	r	**0.469**	**0.579**	-0.179	-0.290	-0.211	-0.396	0.326	0.374
(ng/dL)	p	**0.050**	**0.012**	0.478	0.294	0.401	0.129	0.187	0.127
	N	**18**	**18**	18	15	18	16	18	18
FAI*	r	-0.207	0.173	-0.262	0.167	-0.090	-0.084	0.059	-0.184
	p	0.426	0.507	0.309	0.552	0.733	0.767	0.822	0.480
	n	17	15	17	15	17	15	17	17

BKI: Beden Kütle indeksi; BKO: Bel-kalça çevresi oranı; BÇ: Bel çevresi; KÇ: Kalça çevresi; HOMA-IR: Homeostatik model-insülin direnci; FAI: Serbest Androjen İndeksi; AUC OGTT: İnsülin veya glukoza ilişkin oral glukoz tolerans testinde eğri altında kalan alan değerleri.
†: $p<0.05$. *Spearmon korelasyonu ile analiz edilmiştir. Ghrelin AUC birimi: pg/mL/180 dk, CCK AUC ve PYY AUC birimi: ng/mL/180 dk, AUC DI birimi: mm/180 dk.

101

5. TARTIŞMA

Yapılan bu araştırma, yaş ortalaması (±SS) 21.7±3.4 yıl, beden kütle indeksi ortalaması 22.2±3.3 kg/m^2 olan ve diğer özellikler bakımından grup eşleştirmesi yapılan, başka hiçbir tanısı olmayan PKOS'lu olgu ve sağlıklı kontrol grubu ile yürütülmüştür.

Bu çalışmada yaşları 19-34 arasında değişen (çoğunlukla yaşları 19-24 arasında olan bireyler), hirşutizmi olan 18 PKOS'lu genç kadın 3 ay süre ile tek başına EE/DRSP ile tedavi edilmiştir. Çalışmanın sonunda bazalde yapılmış olan testler tekrarlanmıştır. Kahvaltı öğünü yerine, öğün yerine geçen standart sıvı beslenme ürünü verilmiştir. Onsekiz PKOS olgusu çalışmayı tamamlamış ve hastalar çalışma süresince izlenmiştir. Olgularda 3 ay süre ile düşük doz EE/DRSP kullanıldıktan sonra iştah mekanizmalarının nasıl etkilendiği öğün tolerans testi ile ölçülmüş ve çalışmanın sonuçları aşağıda tartışılmıştır.

Literatürde, kilolu olmayan, zayıf ve normal BKI değerleri olan PKOS grubunda 3 ay süre ile düşük doz kombine oral kontraseptif (EE/DRSP) kullanımının iştah mekanizmalarına etkisinin öğün tolerans testi ile ölçüldüğü, 3 iştah hormonunun postprandiyal yanıtlarının aynı anda analiz edildiği, tokluk indeksinin uygulandığı ve tüm bunların kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Doygunluk/tokluk indeksi ülkemizde ilk olarak bu çalışmada kullanılmıştır. Tokluk mekanizması ve iştah düzenlenmesinde yer alan sistemlerin içerisinde ghrelin, peptid YY ve kolesistokinin gibi hormonlar yer almaktadır. Bu sistemlerin obezitenin gelişmesi açısından polikistik over sendromunda da önemli olabileceği düşünülmüştür.

Bu nedenle bu çalışma, hormonların açlık yanıtını ölçen diğer çalışmalardan farklı olarak postprandiyal yanıtlar için 8 ayrı zamanda kan alındığından, bu kapsamda uluslararası ve yerel düzeyde yapılan çalışmalardan bir ilki oluşturmaktadır. Obez olmayan PKOS'lularda açlık ve postprandiyal PYY ve kolesistokinin konsantrasyonlarının düşük doz EE/DRSP tedavisi sonrasında değişmediği ilk olarak bu çalışma ile rapor edilmiştir.

Hastalığa genel olarak bakıldığında polikistik over sendromu, obezite ve insülin direnci gibi majör metabolik anormallikler ile ilişkilidir (11) ve nedeni hala kesin olarak aydınlatılamamış bir yumurtlama bozukluğudur (168) .Tüm ırklarda ve toplumlarda üreme çağında görülen ve infertiliteye neden olan en yaygın hormonal bozukluktur (169). Düşük doz kombine oral kontraseptifler PKOS tedavisinde yer alan ilaç grubudundandır (170). Drospirenon, OK tedavisinde kullanılmaya başlanmış olan yeni kuşak bir progesterondur (9,75,171). Etinil estradiolu <50 µg içeren OK'ler "düşük doz" olarak tanımlanmaktadır (4).

Dünyada ve ülkemizde PKOS, uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu nedenle PKOS'nun risklerini azaltmak için hastaların kendi risk faktörlerini bilmeleri, önlem almaları ve bilinçlenmeleri gerekmektedir.

5.1. PKOS ve Kontrol Grubuna İlişkin Genel Özelliklerin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, polikistik over sendromu vekontrol grubunun medeni durumları değerlendirildiğindebu yaş grubundaki toplam bireylerin %94.4'ünün bekar ve %5.6'sının evli olduğu bulunmuştur. Çalışmamıza bireylerin eğitim durumları açısından bakıldığında, toplam bireylerin %91.6'sı en az lise mezunu olup, çoğunluğu üniversite öğrencilerinden oluşmaktadır. Toplam bireylerin %5.6'sı üniversiteyi ve %2.82'i yüksek lisansını tamamlamıştır.

Drosdzol ve diğ. (172)'nin 2008 yılında medeni durum ile PKOSdurumunu inceledikleri, yaşam kalitesi ve kadınlarda seksüel yaşam doyumluluğu ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, PKOS'lu kadınların hayat kalitesi parametrelerinin (genel sağlık, fiziksel sağlık nedeniyle kısıtlılıklar, sosyal performans, enerji/tükenmişlik, emosyonel iyi olma hali) sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Başka pekçok çalışmada da PKOS ile direk ilintili parametreler, kaygılı bireylerde hayat kalitesini ve seksüaliteyi etkilemiştir (172).

Coffey ve Mason (173)'un 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada hirşutizm güçlendirme skorunun ve beden kütlesinin, hayat kalitesini şiddetli bir ölçüde sınırladığı bulunmuştur. Kadınlar 35 yaşına ulaştıklarında fertilite azalmaktadır. Daha erken yaşlarda ise oosit kalitesi ve sayısı azalmaktadır ve bu durum 35 yaş civarında klinik olarak belirginleşmektedir. Ayrıca maternal yaş arttıkça genetik anormallikler ve spontan düşükler de artmaktadır (174).

Obezitenin yanısıra düşük beden ağırlığı da hormonal dengesizlikler ve ovulatuar disfonksiyon yaratarak üreme fonksiyonunu etkileyebilmektedir. Anormal vücut ağırlığı genellikle BKI≥25 ve BKI<20 olarak tanımlanmaktadır (174).

Elsenbruch ve diğ. (175)'nin PKOS'lu bireylerde 2006 yılında yaptıkları bir çalışmaya göre, düşük eğitim durumu ve yüksek BKI fiziksel aktiviteyi yetersizleştirmekte, fertilite problemlerini ve mental yaşantılarını olumsuz yönde etkilemektedir.

Sağlık Bakanlığı'nın 2011 yılında sağlık çalışanlarında yaptığı bir araştırmaya göre de 18-24 yaş grubu kadınların ortalama BKI 21.5 kg/m^2 olarak bulunmuştur. Yaş ile vücut ağırlığı ve BKI arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır (176).

Amerika'da yapılan Hemşireler Sağlık Çalışması kohortunda 2527 evli kadın >1 yıl süre ile gebe kalmaya çalışmış ancak ovulatuar infertilite nedeni ile başarısız olmuşlardır. Adolesan BKI, ovulatuar infertilitenin temel belirleyicisi olarak incelenmiştir. BKI 20-21.9 kg/m^2 arasında olan kadınlar BKI 24-25.9 kg/m^2 arasında olan kadınlara göre infertilite açısından 1.3 kat fazla rölatif risk (RR) göstermişlerdir. BKI≥32 kg/m^2 olan kadınlarda ise RR 3.7 'ye çıkmıştır. PKOS olan ve olmayan bireylerde yapılan bu çalışmaya göre infertilite riski, artan BKI ile açık olarak görülmüştür (174).

Bu çalışmada sorulan sorulardan biri de alkol kullanma durumudur. Yanıtlara bakıldığında ise %77.8'inin bazen, %22.2'sinin ise sosyal içici anlamında alkol kullandıkları bulunmuştur. Çalışmada hiç alkol kullanmayan birey bulunmamaktadır. Alkol tüketiminin çalışmamızda PKOS durumu açısından risk oluşturacak düzeyde olmadığını belirtmek gerekir.

Bu çalışmada sigara içen kişi sayısı sadece %5.6 oranında olup bazen içtikleri belirtilmiştir. Çoğunluk sigara içmeyen bireylerden oluşmuştur.

Tüm bu nedenlerle, yapılan bu araştırmaya yaş ortalaması (±SS) 21.7±3.4 yıl olan genç yaştaki bireyler alınmıştır. Bu çalışmaya, obezitenin sağlık durumunu ters yönde nasıl etkilediği bilindiğinden bu etkiyi kontrol etmek amacı ile beden kütle indeksi ortalaması 22.2±3.3 kg/m^2 olan bireyler alınmıştır.

Yapılan bu çalışmanın sonucunda katılımcıların sadece %23.3'lük bir bölümünün besin desteği kullandığı saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.2).

Glintborg ve diğ. (177)'nin 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada PKOS'da sigara kullanımı; artmış adrenal yanıt, düşük prolaktin düzeyleri ve advers lipid profili ile ilişkilendirilmiştir (177). Ayrıca sigara içiminin mikro folliküler çevresini etkileyebileceği ve luteal fazda hormon yapılarını değiştirdiği ile ilgili çalışmalar vardır (174).

Sigara içimi düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve düşük riski gibi majör risk etmeni oluşturmaktadır. Gözlemsel çalışmalar ılımlı alkol tüketimine ilişkin tutarlı olmayan farklı sonuçlar göstermiştir. Ancak yüksek oranda alkol tüketenlerin daha fazla risk altında bulundukları belirtilmektedir. Bununla birlikte stres yapan etkenlerin de netleştirilip yok edilmesi veya azaltılması yoluna gidilmesi önemlidir (178).

PKOS açısından değerlendirildiğinde ise alkol tüketimi insülin duyarlılığını artırmaktadır (178,179). Flanagan ve diğ. (179)'nin BKI ve cinsiyet değişkenlerini kontrol altında tuttukları bir çalışmada, insülin duyarlılığı alkol tüketimi ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir. Alkol, Avrupalı ve Amerikalı diyetinin önemli bir bileşenidir. Düşük-orta düzeydeki alkol tüketiminin insülin duyarlılığı üzerine olumlu (güvenilir) etkileri, Kiechel ve diğ. (180) tarafından da gözlemlenmiştir.

Alkol, karbonhidrat, protein ve/veya yağ ile beraber alındığında okside olmalarını baskılar ve tercihen alkol okside olur (151). Bu nedenle tüketimine dikkat edilmelidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayımladığı "Alkol Tüketimi ve Bununla İlişkili Zararın İzlenmesi" Uluslararası rehberi, kadınlarda uzun

dönem ciddi hastalık riskleri için bir sınıflandırma yapmıştır. Bu sınıflamaya göre 1-20 g/gün alkol tüketimi düşük riskli, 21-40 g/gün orta riskli, 41 g/gün ve üzeri alım ise yüksek riskli alım olarak bildirilmiştir (181).

Kafein ve fertilite arasındaki ilişki hala kesinlik kazanmamasına karşın ilişki gösterilmeyen çalışmalar (182) olduğu kadar artmış tahmini rölatif risk (odds ratio) olduğunu gösteren, örneğin ≥300 mg fazla (183) ve >500 mg kafein tüketiminin gecikmiş gebeliğe neden olduğu ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır.

Üreme sağlığı açısından bakıldığında alkol, testosteron düzeylerini geçici olarak yükseltir. Sigara, alkol ve kafein, PKOS durumunu daha da kötüleştirmektedir. Gözlemsel veriler, alkol tüketimi ile KVH riski arasında J şeklinde bir grafik eğrisi olduğunu belirtmişlerdir (178). Üreme sonuçları açısından değerlendirildiğinde ise, Hakim ve diğerleri (184) alkol tüketimini, azalmış fertilite ile ilişkilendirmiş ve çok içen kadınlarda artmış spontan abortus riski rapor etmişlerdir. Düşük oranda alkol tüketimi ise tutarlı sonuçlar vermemiştir. Haftalık 5 ölçü alkol alımı, azalmış fertilite ile ilişkilendirilse de Olsen ve diğ. (178), alkol alımı ile doğurganlığı ancak yüksek oranda alkol alımı ile ilişkilendirmişlerdir. Aşırı alkol tüketiminin mortaliteyi artırdığı, kontrollu tüketimin ise lipid profilini ve insülin direncini düzenleyerek KVH riskini azaltabileceği ile ilgili de pek çok yayın bulunmaktadır (185).

Bazı besin desteklerinin aşırı yüksek androjeni düşürmeye yardımcı olduğu, insülin fonksiyonunu ve overlerin hormonal düzenlenmesini iyileştirmeye olumlu yönde katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Hayit meyvesinin (agnus castus, chaste tree) progesteron üretimi için faydalı olduğu, östrojen ve progesteron hormon aktivitelerini normalleştirerek adet düzensizliklerini önlediği ve bazı kaynaklarda Akdeniz bölgesinde yetişen bir bitki olduğu belirtilmektedir (186). Ayrıca LH ve FSH salınımını kontrol eden pitutier bezlerin fonksiyonlarına yardımcı olduğu bildirilse de farelerde ve insanlarda yapılmış çok az klinik çalışma bulunmaktadır. Keten tohumu, omega 3, çinko, D-kiro inositol, krom, urtica dioica, serenoa repens adlı besin desteklerinin de

hormon dengesizliğini dolaylı yollardandüzeltmede etkili olduğunu gösteren az sayıda çalışma olduğuda bildirilmiştir (186).

Sağlık Bakanlığı'nın 2011 yılında yaptığı bir çalışmaya göre düzenli vitamin-mineral desteği kullanan sağlık çalışanlarında kadınların %7.7 oranında vitamin veya mineral desteği kullandığı, büyük çoğunluğunun ise kullanmadığı bulunmuştur (176).

Kasım- Karakas ve diğerleri (187) çoklu doymamış yağ asitlerinden (ÇDYA) zengin bir diyetin etkisini 17 PKOS'lu hasta grubunda araştırmışlardır. Glukoz homeostazı, plazma lipidleri ve cinsiyet steroidleri ÇDYA alımı ile değişmektedir. Önemli sağlık etkilerine rağmen ÇDYA için verilen beslenme önerilerinin ve farklı ÇDYA kaynaklarının yararlı veya zararlı etkilerinin, özellikle insülin direnci popülasyonunda yer alan ve DM riski taşıyan bireyler için kanıta dayalı sonuçlar vermediği bulunmuştur.

Bazı kaynaklara göre ise omega-3 yağ asidi desteklerinin, trigliserid ve LDL konsantrasyonlarını, kan basıncını ve glikoz düzeylerini azaltma, insülin duyarlılığını ve HDL konsantrasyonlarını artırma özellikleri olduğundan insülin direncini, Tip 2 DM'u ve PKOS'u iyileştirdiği, hormon dengesi sağladığı gösterilmiştir. Şuan Amerika'da önerilen bir miktar bulunmamakla birlikte Kanada'da önerilen miktar 1-1.5 g/g'dür. Üç grama kadarki tüketimin çok iyi tolere edilebileceği belirtilmektedir (33).

Polikistik over sendromunun ailesel/genetik olarak geçişli olduğunu düşündüren bulgular gittikçe artmaktadır (188). Sendrom, genetik ve şişmanlıkla tetiklenen ve obezitenin daha da karmaşık hale getirdiği bir endokrin sistem bozukluğudur (189). Bu nedenle yapılan bu tez çalışmasına katılan hasta ve kontrol grubunun ailesel özgeçmişleri, bazı değişkenler açısından (Bkz. Tablo 4.3) araştırılmıştır. Aile bireylerinin doktor tarafından tanısı konulan hastalık dağılımlarına bakıldığında, hasta grubunda daha çok annede PKOS bulunduğu (%88.9, n=16), kontrol grubunda ise daha çok teyzede PKOS bulunduğu (%88.9, n=16), ancak bu tanı yönünden iki grup arasında farklılık olmadığı görülmüştür. Çalışmadaki bireylerin aile öykülerine bakıldığında, ailede kalıtsal hastalık durumunun hasta grubunda %44.4

(n=8), kontrol grubunda ise %38.9 (n=7) oranında olduğu görülmektedir. Hasta grubunda kardiyovasküler hastalıkların (KVH) veya hipertansiyonun oluşturduğu hastaların oranı %55.6 (n=10), kontrol grubunda ise %38.9'dur (n=7). Hasta grubundaki ailelerde Tip 2 DM'li bireylerin oranı %44.4 (n=8), kontrol grubunda ise %66.7'dir (n=12). Ailelerde şişman birey sayısının %77.8 (n=14) oranında daha çok hasta grubunda ve %66.7 oranında (n=12) kontrol grubunda olduğu bulunmuştur. Bu açılardan bakıldığında hasta ve kontrol aileleri arasında benzerlikler görülmüştür.

Sağlık Bakanlığı tarafından 2011 yılında yapılan, sağlık çalışanlarında obezite ve zayıflık durumunun değerlendirildiği bir çalışmada, çalışanların aile bireylerinincinsiyete göre şişmanlık durumu incelendiğinde, çalışan kadınların annelerinin %46.9 oranında şişman olduğu belirtilmiştir (176).

Pekçok çalışmada PKOS'un aynı ailenin bireyleri arasında görülme sıklığı genel popülasyona göre fazla bulunmuştur (9). İnsülin direnci PKOS ailelerinde toplanmaktadır ve bu durumdan erkekler de etkilenmektedir. PKOS'lu kadınların aileleri tarandığında 1. derece akrabalarda sıklıkla kanda yüksek insülin düzeylerinin olduğu saptanmıştır. Kadınların ailelerinde β hücresinin az çalışmasının genetik geçişli olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Yine PKOS'lu kadınların kız kardeşlerinin de yüksek insülin seviyeleri ve azalmış glukoz/insülin oranları ve erkek kardeşlerde de yükselmiş DHEA-S düzeyleri olduğu saptanmıştır. PKOS bulunan kadınların annelerinde dislipidemi, yüksek androjen ve insülin direncinin serum belirteçleri (markerları) saptanmıştır (188).

5.2. PKOS ve Kontrol Grubunun Genel Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi

Türkiye'de PKOS her 10 kadından birinde görülmektedir ve bu kadınlar %40 oranında diyabet riski taşımaktadır. Tedavi görmeyen kadınlar ise rahim kanseri riski taşımakta ve her iki hastanın birinde artmış diyabet riski bulunmaktadır (168). Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) Tip 2 DM için majör bir risk faktörüdür ve aynı zamanda özellikle kadınlarda KVH ve ani ölümler için de bağımsız bir risk faktörüdür (190). Hastalığın en yaygın semptomlarının, obezite, kronik anovülasyon sonucu infertilite, akne, hirşutizm, çoklu over kistleri, hiperkolesterolemi, bozulmuş kan glukozu, lokal alopesi (erkek tipi saç dökülmesi) ve hormon dengesizlikleri olduğu bilinmekte ve bu komplikasyonlar kadınların hayat kalitesini düşürmektedir (172).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her 4 kadından biri kalp hastalıkları nedeniyle ölmektedir (191). PKOS'lu olma durumu kadınların kalp hastalığı komplikasyonlarına yakalanma riskini artırmaktadır. PKOS ile ilişkilendirilen yüksek insülin düzeyleri ve yüksek kolesterol, kan basıncı ve ateroskleroz riskinin artmasına neden olur. Bu durum da kalp krizi ve inmeye yol açmaktadır (191).

Bu nedenle hayat boyu uygulanacak sağlık için en ideal beslenme düzeni oluşturularak kan şekeri istenilen hedeflerde tutulabilir ve hiperglisemi veya hipoglisemi önlenebilir (188). İdeal vücut ağırlığına ulaşılarak o ağırlıkta kalınması ve bu sayede yaşam kalitesinin sağlığı olumsuz yönde etkilemeden yükseltilmesi, beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi ile mümkündür. Bu nedenle bu çalışmada PKOS'lu genç grubun genel beslenme alışkanlıklarına yönelik sorular sorulmuştur (188). Diyet bileşimi göz önüne alınmadan ulaşılan ağırlık kaybının PKOS'da hemen tüm üreme ve metabolik parametreleri iyileştirdiği gösterilmiştir (33).

Bu çalışmanın sonuçlarına göre diyet uygulama sıklığına bakıldığında, hiç uygulamam diyenler %58.2 (n=14), ayda 1-4 sıklıkla uygularım diyenler %29.2 (n=7), ayda 10 ve üzeri sıklıkla uygularım diyenler %4.2 (n=1) veya

daima diyetteyim diyenlerin oranı %8.4 (n=2) olarak bulunmuştur. Bu nedenle de çalışmamızda bireylere, yemek yerken kilo alma endişesi olup olmadığı sorulduğunda, endişe yaşayanların %44.4 (n=8) oranında bazen yanıtı verdikleri ve her iki grupta bu soruya verilen yanıtların benzer olduğu, yani bireylerin düzensiz öğün tükettikleri saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.4).

PKOS'da ID temel rol oynadığından üreme çağındaki PKOS'lu kadınların %31-35'inde glukoz toleransı bozulmuştur, %7-10'da Tip 2 DMgörülmüştür (188). Kan şekerinin düzenlenmesinden sorumlu olan insülin hormonu salgısının bu hastalıkta bozulması ağırlık artışına veya ileriki yaşlarda Tip 2 DM'a yakalanma riskinde artışa neden olmaktadır (188). Tüm bu nedenlerden dolayıdır ki besinlerden en iyi şekilde yararlanabilmek için besinlerin belirli öğünlere dengeli bir şekilde dağıtılması gerekmektedir.

Gençlik döneminde enerji ve besin öğelerinin önerilen düzeyde alınması için ana ve ara öğün tüketimine dikkat edilmesi gerekmektedir. Vücudun fizyolojik dengesinin sağlanmasında öğün düzeni önemli bir etmendir (192). Öğünlerde yenilen besinlerin türü, öğün atlama, öğünler arası sürenin uzun veya kısa oluşu, bir öğünde aşırı besin tüketimi gibi yeme alışkanlıklarının da metabolizmayı ve dolayısı ile insan sağlığını etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle günlük öğün sayısı, atlanılan öğün ve atlama nedenleri, öğünlerdeki beslenme durumu, öğün aralarında beslenme, bireyin beslenme alışkanlığını yansıtır (192). Öğün sayısı azaldıkça vücutta azotun kullanılabilirliği azalır. Glukoz emilimi ve glikojen sentezi artar, yağ depolarında ve sentezinde artış olur, bu da metabolizma bozukluklarına yol açar. Bu nedenle günlük yaşam koşulları dikkate alınarak yemeklerin en az günde üç öğün halinde tüketilmesi önerilmektedir (193). Genel olarak bakıldığında enerjinin %20-25' inin kahvaltıdan, %25-35'inin öğle ve akşam yemeklerinden, geri kalanının ise 2 veya 3 ara öğünlerden sağlanması uygundur (194).

Öğün sıklığının, enerji regülasyonu üzerine etkilerini destekleyen pekçok hayvan ve insan çalışması ve epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır (195). Londra'da yapılan bir çalışmaya göre öğün sayısı azaldıkça enerji

kullanımının daha az olduğu rapor edilmiş ancak metabolik hız üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir (196). Öğün sıklığının glukoz ve insülin konsantrasyonları, açlık ve doygunluk hissi üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada, aynı enerji içeriği olan öğünü tek seferde tüketen birey ile beş seferde tüketen birey arasında yapılan karşılaştırmada, öğünü bir defada tüketen bireyde insülin konsantrasyonlarının daha çok yükseldiği görülmüştür (197).

Nöral sinyaller ile öğün ilişkilerine bakıldığında ise nöral sinyaller beslenmenin kısa süreli düzenlenmesine katılır ve öğün miktarını düzenler. Yemek hacmindeki artışın bir sonraki öğünde enerji alımını azalttığı gösterilmiştir (151). Glikostatik teoriye göre kan glukoz düzeyleri açlık ve tokluk üzerinde etkilidir. Hipogliseminin hayvanlarda besin alımını artırdığı bildirilmiştir. Kan şekerinin hızla düşmesi açlığa neden olmaktadır (101). Yağlar, glikoz, ghrelin gibi kısa süreli bu metabolik düzenleyicilerin besin alımı ve doygunluk üzerinde etkisi bulunmaktadır (101).

Bu çalışmada, düzenli 3 ana öğün tüketenlerin çoğunlukta olduğu, üç öğün tüketenlerin hasta grubunda %72.2 (n=13) ve kontrol grubunda %55.6 (n=10) oranında olduğu görülmüştür. Bir günde düzenli olarak 2 ara öğün tüketenlerin araştırmada çoğunlukta olduğu, hasta ve kontrol grubunun sırasıyla %55.6 (n=10) ve %46.6 (n=7) oranında olduğu bulunmuştur. Öğün atlama durumlarına bakıldığında; öğün atlayanların, sürekli öğün atlayanlara veya bazen öğün atlayanlara göre farklı olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda farklı nedenlerle öğün atlayan bireylerin olduğu görülmüştür. Sıklıkla atlanılan öğünün hasta (%44.4, n=8) ve kontrol (%33.3, n=6) grubunda daha çok öğle öğünü olduğu görülmüştür.

Öğün atlama ve düzensiz beslenme alışkanlığı, öğünlerde tüketilen besinlerin miktarı ve türünü etkilemektedir. Ara öğünlerde açlığı bastırmak için seçilen besinlerin, yağ ve karbonhidrat (KH) içeriği yüksek besinlerin tercih edilmesine neden olmaktadır. Üçten az öğün tüketildiğinde artmış besin tüketimi ile insülin yanıtı artmakta, trigliserid sentezi ve yağ

depolanması artmaktadır. Ayrıca öğün atlama termik etkisinden dolayı enerji kaybını azaltmaktadır (198).

Bizim çalışmamızda da bulunduğu üzere bu sonuçlar öğle öğününü atlama oranı ile benzerlik göstermektedir.

Yapılan çalışmamıza (Bkz. Tablo 4.5) yemek yeme süreleri açısından bakıldığında, hasta ve kontrol grubunun sırasıyla ortalama (±SS) 20.83±6.5 ve 23.82±6.5 dakikada yemek yedikleri ve her iki grubun yemek yeme sürelerinin benzer olduğu bulunmuştur.

Hipoglisemi ve glukoz metabolizmasının inhibisyonu besin alımını artırmaktadır. Sıvı içeceklerle karbonhidrat alımı (soda, meyve suyu ve yüksek enerji içecekleri) katı gıdalara bakışla daha zayıf doygunluk etkisi oluşturur. İnce barsağa lipid infüzyonu mide boşalmasını geciktirir, besin alımını azaltır. İntravenoz lipid emülsiyonu infüzyonu, bazı yağ asitleri ve ketonlar aracılığıyla besin alımını azaltır. Yağdan zengin-enerji yoğun besinler aşırı yemeye ve obeziteye yol açar (151).

Yürütülen bu tez çalışmasında toplam günlük su tüketimlerine bakıldığında hasta ve kontrol grubunun ortanca değerlerine göre 1500'er L su tükettikleri, toplam sıvı tüketimlerinin ortanca değerlerinin hasta ve kontrol grubunda sırası ile 2000 L ve 2125 L olduğu bulunmuştur.

Su, vücudun önemli bir bileşenidir ve bir dizi hayati işlevi yerine getirmektedir. Vücut yeterli su üretemediğinden, yeterli miktarda su diyet yoluyla sağlanmalıdır. Vücut sıvı dengesini korumak için çok sayıda mekanizmaya sahiptir. Bu mekanizmalar arasında böbrek fonksiyonları ve hormon faaliyetleri de yer alır. Kaybedilen suyun geri alınması rehberinde, kaybedilen her bir kilogram başına 1 L sıvı yerine konmalıdır. Buna göre 19-70 yaş arasındaki yetişkinler için önerilen günlük sıvı alım miktarı 2.7 L'dir (199).

Bu değerlere göre çalışmamızda alınan günlük toplam sıvı miktarı önerilenlerin altında kalmaktadır.

5.3. PKOS ve Kontrol Grubunun Günlük Enerji ve Besin Öğesi Alımlarının Değerlendirilmesi

Bireylerin beslenme durumu değerlendirilirken genellikle günlük toplam tüketilen besinlerin, enerji ve besin öğeleri yönünden gereksinimleri karşılayıp karşılamadığına bakılır. Uygun enerji ve besin öğelerinin uygun bileşimler halinde alınması sağlıklı beslenme, fiziksel ve ruhsal sağlığı etkileyen etmenlerin temelini oluşturur. Bu durum bireyi günlük yaşamın baskılarına hazırlama, yorgunluğu giderme, sağlıklı düşünmeyi sağlama açısından önemlidir. Ayrıca sağlıklı beslenmenin, obezite, KVH, DM, osteoporoz ve bazı kanserlerin oluşumunu da önlediği, koruyucu etki yarattığı bilinmektedir (190).

Günlük enerji ve besin öğesi gereksinimlerinin düzenli öğünler şeklinde ve her öğünde uygun besin örüntüsü ile sağlanması önemlidir. Öğünlerde yeterli ve dengeli beslenmede enerjinin besin öğelerinden sağlanma oranları da önemlidir. Günlük enerjinin karbonhidrat (KH), protein ve yağdan gelen oranları için ideal öneriler sırasıyla %55-60, %10-15, %25-30'dur (200). Ancak PKOS'da bu komponentler tam olarak bilinmemektedir (73,190). Daha doğrusu PKOS'da en iyi diyet kompozisyonu henüz bilinmemektedir. PKOS için formal bir diyet rehberi geliştirilmediğinden geleneksel diyetlere ağırlık verilmektedir. Geleneksel olarak yüksek proteinli, düşük KH'lı (toplam enerjinin <%30) diyetlerin ağırlık kaybında etkili olduğu, PKOS'ta metabolik ve üreme fonksiyonlarını olumlu yönde etkilediği ancak bu diyetlerin PKOS'u iyileştirme konusunda diğer diyetlerden üstün olmadığı da belirtilmektedir Amerikan Diyet Rehberi'ne göre "düşük karbonhidratlı diyet", toplam enerjinin %45-65'ini oluşturmaktadır (33).

Grassi (33) 1989'da PKOS tedavisi için %20 protein, %50 KH, %30 yağ diyeti uygulamaya başlamışlardır. 2006 yılında Tang ve diğerleri farklı bileşimlerde diyet örüntüsü uygulamışlardır. Yüksek KH-düşük yağ diyeti gibi pek çok diyet komponentlerinin farklılaştırıldığı esaslara dayanan uygulamalardan sonra varılan görüş, PKOS alanında henüz en iyi diyet bileşenlerinin bilinmediğidir. Uygun kan şekeri profilinin sağlanması,

dislipideminin giderilmesi ve dolayısı ile ovülasyonun sağlanması ile birlikte fertilitenin amaçlanması temel olduğundan, bilimsel çevreler tarafından da kabul edilen sağlıklı beslenmenin temel kurallarına uyulmasının doğru olabileceği ve böylelikle iştah kontrolünün sağlanabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmaya katılan bireylerden çalışma öncesine ilişkin 3 gününortalama besin öğesi alımları hasta ve kontrol grubu olarak ayrı ayrı belirlenmiştir. Bireylerin günlük ortalama enerji, KH, protein ve yağ alımlarının sırası ile hasta grubunda 1982.5±475.14 kkal, 229.74±63.68 g, 60.44±12.5 g ve 89.28±24.98 g olduğu, suda çözünebilen ve çözünemeyen posanın sırası ile 6.70±2.48 g ve 13.77±4.65 g olduğu bulunmuştur. Bitkisel ve hayvansal protein alım miktarları ise sırası ile 31.24±9.80 g ve 28.20±10.02 g'dır. Hasta ve kontrol grubu arasında diyet bileşenleri benzer olarak bulunmuş iken ($p>0.05$) sadece bitkisel protein tüketiminin PKOS grubunda daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).

Yapılan bu çalışmada, hastaların günlük toplam enerjisinin karbonhidrattan, proteinden ve yağdan gelen yüzdelerinin ortalama ve standart sapmaları sırası ile %47.24±5.62, %12.65±1.72 ve %39.94±5.50 olarak bulunmuştur. Yağların doymuş yağ asitlerinden gelen oranı %32.9, tekli doymamış yağ asitlerinden (TDYA) gelen oranı %34.8 ve çoklu doymamış yağ asitlerinden (ÇDYA) gelen oranının da %25.8 olduğu bulunmuştur. Yağ asitleri gram cinsinden belirtildiğinde, toplam yağ alımı içerisinde (89.28±24.98 g) doymuş yağ alımının 29.35±7.24 g (~ 1/3), TDYA alımının 31.18±11.25 g (~ 1/3) ve ÇDYA alımının ise 23.18±10.26 (~ 1/4) g olduğu saptanmıştır. Diyetle alınan kolesterol 230.39±75.12 mg, toplam diyet posası ise 21.70±7.15 g olarak bulunmuştur.

Bu araştırmada ayrıca bireylerin enerji ve besin öğesi alımlarının referans düzeye göre günlük önerilen alım miktarını (DRI) ne kadar karşıladığı değerlendirilmiştir. Diyetle Referans Alım Düzeyi (DRI), günlük önerilen besin alımının ötesine geçerek (RDA), RDA'e ek olarak Tahmini Ortalama Gereksinim (EAR), Uygun Alım (AI) ve Tolere Edilebilen Üst Alım Seviyesi (UL) değerlerini de içermektedir (199).

Sağlıklı insanlar için DRI'in bu yaş grubu ve cinsiyete göre günlük enerji alımının 2180 kkal, günlük protein alımının 46 g, günlük karbonhidrat alımının 130 g olması önerilmektedir (201). Yağ alımının toplam enerjinin %20-35 arasında olması gerektiği önerilmiştir. Avrupa Besin Güvenliği Otoritelerine (EFSA) ve Amerikan Ulusal Bilimler Akademisi Tıp Enstitülerine (IOM) göre doymuş yağ asitlerinin, toplam enerjinin %10'unun altında alınması, tekli doymamış yağ asitlerinin günlük 0.6-1.2 g arasında, ÇDYA'nin günlük 5-10 g arasında alınması ve posanın günlük 25 g olması önerilmektedir (201). Yine EFSA paneli bilim otoritelerinin 2010 yayınına göre (202) omega-6 ve omega-3 yağ asitleri toplam alımının, toplam diyet enerjisinin %7-10'u arasında olması gerektiği önerilmektedir. EFSA paneline göre girişimsel çalışmalar n-3 yağ asitlerinin >1 g/günlük alımının kardiyovasküler risk faktörlerini azalttığı ile ilgili yararlı epidemiyolojik çalışmalar olduğunu bildirmiştir (202). Kolesterol için günlük diyetle alımın 2003'de yayımlanan DSÖ/FAO Bütünleşik Raporu'na göre, KKH'dan korunmak için 300 mg'ın altında olması gerektiği önerilmektedir (202).

Bu araştırma sonuçlarına göre diyetle enerjinin karbonhidrattan gelen oranının önerilenin altında, toplam yağ alımının ve diyetle kolesterol alımının önerilenin üzerinde olduğu ve toplam protein alımının ise önerilenlere yakın olduğu görülmüştür. Karbonhidrat alımının düşük olması KH olan besinlerin şişmanlatıcı etkisi olduğunu düşünmeleri dolayısı ile olabilir. Bu durumda KH alımının yerini yağ alımının artmasına bırakmış olabileceği ve toplam kolesterol alımının bu nedenle artmış olabilme ihtimali düşünülmektedir.

Diyetsel alımın PKOS'da ID patogenezi üzerindeki etkisi henüz yeni çalışılan bir konudur. Bu nedenle pek çok çalışmadan elde edilen teorik nedenler, PKOS'un uygun bir diyet ile klinik iyileşme göstermesini sağlayan çalışmalara yoğunlaşılmasını sağlamıştır (203). Karbonhidrat miktarının önemli olduğu kadar türü de önemlidir. Düşük glisemik indeksli (GI) diyetlerin insülin duyarlılığını olumlu yönde etkilediği pekçok çalışmada gösterilmiştir. Düşük GI diyetler aynı zamanda kardiyovasküler sağlık açısından da tercih sebebidir (33).

PKOS'un uzun dönem etkilerinin diyabet ve KVH olduğu ve ID'nin temel rol oynadığı daha önceden belirtilmişti. Bu nedenle kan şekerinin, kan yağlarının, kolesterol değerlerinin istenilen hedeflerde tutulabilmesi için, karbonhidrat ve yağların alım oranlarına ve türüne çok dikkat edilmesi gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayımladığı "Diyet, Beslenme ve Kronik Hastalıkların Önlenmesi" hakkındaki raporuna göre diyetin günlük enerjisinin KH'tan gelen oranının %55-60 oranında olması, bunun %45-50'sinin kompleks KH'lardan ve taze sebze ve meyvelerde bulunan doğal şekerlerden karşılanması, rafine ve işlenmiş şekerlerden karşılanan bölümünün ise toplam enerjinin %10'luk oranı geçmemesi gerektiği önerilmektedir (204).

Katcher ve diğ. (205)'nin yaptıkları bir çalışmada diyet bileşenleri, PKOS'da testosteronun düzenlenmesi açısından da önemli bir rol oynamıştır. Bu düzenlenmenin, yüksek karbonhidrat veya yüksek yağ içerikli diyetlerin tüketimi sonrasında mezenterik ve portal kan akışının, gastrik boşalmada, GIS hormon salınımlarında ve sempatik sinir sisteminde yarattığı farklılıklar nedeni ile olabileceği düşünülmüştür. Testosteron düzeylerindeki postprandiyal düşüş için spesifik mekanizmalar bulunmamıştır.

Karbonhidratlı besinlerin aşırı tüketimi ile iştahın artması, ağırlık kazanımı ve uyku fazlalığı ile karakterizedir (206). Bununla beraber rafine ve boş enerji veren karbonhidratların, şişmanlığa ve insülin direncine yol açtığı bildirilmektedir. Araştırmalar, diyabet olmadan, diyetteki glisemik yükün fazlalığının (fruktoz, glukoz ve rafine karbonhidralardan zengin yiyeceklerin aşırı tüketiminde) kadınlarda kolon/rektum kanseri riskini artırdığını göstermiştir (207).

Mevsimsel açıdan farklılıklara bakıldığında kışın hazırlanması kolay et ağırlıklı ve ağır yemekler tercih edilmektedir. Besin tercihlerinde en belirgin değişim, yaz mevsiminde taze sebze ve meyve tüketimlerindeki artış olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla besin tercihlerinde farklılığın olması ve mevsimsel değişikliklerden etkilenme durumlarında farklılığın olması durumu beklenmektedir (193).

Hackett ve diğerleri (208) ve Hebert ve diğerleri (209) yayımladıkları raporda, toplam protein alımının mevsimsel değişikliklerden etkilenmediğini bildirirken, Doyle ve diğerleri (210) protein alımının sonbahar ve kış mevsiminde arttığını saptamıştır.

Brand-Miller ve diğerleri (34) 2003 yılında yayımladıkları bir meta analizde, diyabetli hastalarda yüksek glisemik indeksli (GI) besinler yerine düşük GI'li besin seçiminin küçük ancak klinik anlamda yararlı etki bırakacak orta vadeli glisemik kontrol sağladığını rapor etmişlerdir. Hatta bu yararlı etkinin, ilaç tedavisi verilen hastalarda sağlanan postprandiyal hiperglisemi düzeyi ile benzerlikler gösterdiği bildirilmiştir (34). Kan glukozu üzerinde en büyük etkisi olan diyet bileşeni karbonhidratlardır. Karbonhidrat miktarı ve türü pp glukoz düzeylerini etkilemektedir (211).

Yürütülen bu çalışmada, besin tüketim kayıtlarına göre günlük diyet bileşimleri, alınan toplam enerji, makro besin öğeleri, posa ve kolesterol alımları açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, bitkisel protein alımları dışında iki grup arasında fark bulunmamıştır. Enerjinin hayvansal protein, yağ, karbonhidrat ve kolesterol için tüketilen ortalama oranlarının iki grup arasında benzerlik gösterdiği bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.6). Yine bu çalışmada bireylerin toplam yağ alımının yüksek, karbonhidrat alımının ise düşük olduğu görülmüştür.

İnsanlarda protein alımının besin alımını azalttığı gösterilmiştir. Diyetsel proteinlerin aminoasit bileşimlerinin besin alımının düzenlenmesinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (151). Diyet proteini, PKOS açısından diyet KH'ı veya yağı kadar önemli rol oynamamaktadır. Bu çalışmada her iki grupta da diyetle protein alımlarının önerilen düzeyler arasında olduğu görülmektedir. Diyetin toplam yağ içeriği kadar yağ asitleri örüntüsü de önemlidir. Doymuş, tekli doymamış, çoklu doymamış ve trans yağların miktarı KVH ve dolayısıyla PKOS için bir risk etmeni olabilmektedir.

Yağların kaynakları da proteinler gibi bitkisel ve hayvansal olarak ayrılır. Yıllardan beri yapılan çeşitli epidemiyolojik araştırmalar tüketilen yağ miktarı ve türü ile başta meme kanseri olmak üzere prostat, akciğer, over,

uterus vb. kanserler arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Günlük toplam yağ alımı ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda miktarın düşürülmesinin koruyucu olacağı, ancak garantili olmadığı vurgulanmaktadır (212).

Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi'ne (TÖBR) göre günlük alınması gereken doymuş yağ asidi alımlarının toplam diyet enerjisinin %8'ini geçmemesi, sağlıklı bir diyette toplam enerjinin %12-17'sinin TDYA'lardan sağlanması önerilmektedir (200). Çoklu doymamış yağ asitlerinden gelen oranın yine TÖBR'ne göre toplam diyet enerjisinin %10'una eşit veya altında olması önerilmektedir. Sağlıklı bireylerde diyetin omega-6/omega-3 (n-6/n-3) yağ asitleri oranının 5:1 ile 10:1 arasında olması önerilmektedir (200). Günümüzde sağlıksız batı diyetlerinde sıklıkla rastlanılan n-6 yağ asitlerinin aşırı alımı ile birlikte n-6/n-3 oranının yüksek olması KVH, inflamatuar ve otoimmun hastalıklar olmak üzere pekçok hastalığın patogenezi ile ilişkilendirilmektedir. Ancak EFSA'ya göre diyet (n-3)/(n-6) çoklu doymamış yağ asidi oranı için kesin ve net bir değer belirlenmemiştir (202). Batı diyetleri omega-3 yağ asitlerinden (balık, balık yağı, keten tohumu yağı) yoksun diyetler olup, aşırı miktarlarda omega-6 içermektedir. Bu nedenle batı diyetlerinde bu oran 15/1-16.7/1 arasındadır. Genellikle 1:4 oranın üzerinde olması daha çok yararlıdır ancak diyetlerde ne yazık ki omega 6 daha fazla bulunmaktadır. Bitkisel ve hayvansal kaynaklı omega 3'ün faydaları saymakla bitmemektedir (213).

Çalışmaya katılan 3 günlük besin tüketim kayıtlarına göre değerlendirilen n-3 ve n-6 yağlarının alımı ve DRI önerilerini karşılama oranları, hasta ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.6). EFSA paneli, toplam ÇDYA veya herhangi bir n-6 ÇDYA için tolere edilebilir üst alım düzeyi belirlememiştir (202).

Düşük yağlı diyetlerin tüketilmesi PKOS'da trigliserid düzeylerini yükseltme, HDL konsantrasyonlarını düşürme ve kan basıncını kötüleştirme açısından ideal değildir. Yağ içeriği düşük diyetler rafine KH'ların daha çok tüketilmesine neden olmaktadır. Üreticiler özellikle yağ yerine şeker ekleme eğilimindedirler. Yağ tokluğu sağladığından yağ içeriği düşük diyetler açlığa,

aşırı yemeye ve ağırlık artışına neden olurlar. Aksine TDYA'nden ve ÇDYA'nden zengin diyetler PKOS hastalarında iyileşme sağlayabilmektedir. Prospektif bir çalışmada sadece diyetin %5'i kadar doymuş yağ içeriği TDYA ve ÇDYA ile yer değiştirdiğinde, kadınlarda KKH riski %42 oranında azalmıştır. Aynı zamanda doymuş yağ içeriğinin doymamış yağ içeriği ile yer değiştirmesi, KKH yakalanma riski açısından toplam yağlardan gelen enerjinin azaltılmasına göre daha etkili bulunmuştur (33).

EFSA'nın (2010) epidemiyolojik ve klinik çalışmalardan toparlayarak önerdiği raporuna ve IOM'a göre doymuş yağ asitlerinin alımı, diyetin toplam enerjisinin (alkol dahil) yaklaşık %10'u kadar olmalıdır (202).

Çalışmaya katılan iki grubun 3 günlük besin tüketim kaydı yöntemi ile günlük kolesterol alımları değerlendirildiğinde günlük alımlar hasta grubunda ortalama (±SS) 230.39±75.12 mg ve kontrol grubunda ortalama 206.29±78.85 mg olarak saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.6). İki grup arasındaki fark önemli bulunmamıştır. PKOS kardiyovasküler hastalıklar ile ortak birçok risk faktörü ile ilişkilidir. Bu nedenle PKOS hastalarında diyetin kolesterol içeriğine dikkat edilmelidir.

Diyetle alınan suda çözünebilen ve çözünemeyen posanın farklı fizyolojik etkileri bulunmakla birlikte ağırlık denetiminde olumlu etkileri bulunmaktadır. Suda çözünür posalar kurubaklagiller, bezelye, yulaf, arpa, elma, portakal ve havuç gibi birçok meyve ve sebzede bulunur. Tam buğday ununda yapılmış ürünler, buğday ve mısır kepeği, meyve kabukları ve kök sebzeler (karnabahar, yeşil fasulye ve patates gibi) dahil olmak üzere pek çok sebze çözünmez posa içerir (214). Her iki grupta yer alan posa, yeme sonrası doygunluğu artırmakta ve sonrasındaki açlık hissinin gelişmesini azaltmaktadır (15,215,216). Yetişkinler için alınması önerilen günlük diyet posası 50 yaş altındaki kadınlarda ortalama 25 g olmalıdır (217). Bu çalışmada diyette posa içeriği önerilere yakın olmakla birlikte posa içeriği yüksek olan besinlerin bir miktar daha artırılması gerekmektedir.

5.4. PKOS ve Kontrol Grubunun Bazal ve Tedavi Sonrasındaki Klinik, Biyokimyasal ve Hormonal Değişimlerinin Değerlendirilmesi

Yapılan bu çalışmada;

- PKOS'lu olguların besin tüketimi ve beslenme alışkanlıkları PKOS durumundan etkilenmektedir - hipotezi sadece besin bileşenlerinden bitkisel protein alımı açısından farklı bulunmuştur. PKOS hastaları kontrol grubuna göre daha fazla bitkisel protein tüketmiştir.
- Polikistik over sendromlu olgularda iştah hormonları sağlıklılara göre farklı salınmaktadır- hipotezi ise sadece ghrelin AUC değerleri açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmıştır.
- PKOS tedavisinde düşük doz EE/DRSP kulanımının, ÖTT'ndeki hormon dinamiklerini etkilediği - hipotezi, 3 aylık EE/DRSP kullanımı sonrasında başlangıç değerleri ile yapılan karşılaştırmaya göre, kolesistokinin, PYY ve subjektif doygunluk yanıtı açısından farklı bulunmamıştır. Ağırlık kazanımı veya vücut bileşimi ve yağının dağılımı açısından çalışmanın sonunda fark görülmemiştir.

Oral kontraseptiflerin ağırlık artışına neden olması çoğu kullanıcının ilacı bırakma nedeni olmasına rağmen çeşitli çalışmalardan farklı sonuçlar alınmıştır (9). Pekçok kadın OK kullanımı esnasında ağırlık kazanımı olduğundan söz eder (4). Renin-anjiotensin sistem aktivasyonu, sıvı retansiyonunun artması, karbonhidrat metabolizmasındaki değişiklik, tokluk hissine neden olan kolesistokinin hormonunun baskılanması sonucu iştahın artması, ağırlık artışı nedenleri arasında sayılmasına rağmen bu teorilerin hiçbiri tam olarak doğrulanmamıştır (9).

Çalışmamızdan elde edilen en önemli veri postprandiyal ghrelin plazma salınımının normal BKI olan PKOS grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğudur.

Serum ghrelin düzeylerinin preprandiyal olarak obez PKOS'lu kadınlarda, ağırlık eşleştirmesi yapılan sağlıklı kontrollere göre daha zayıf salındığı başka çalışmalarda da gözlenmesine rağmen tüm çalışmalar bu yönde değildir (7). Ghrelin, anoreksiya nervozalı hastalarda ve normal bireylerde, Tip 2 DM ve PKOS'da yapılan çalışmalarda BKI ile negatif yönde ilişki göstermiştir (11,128,218). Ghrelin düzeyleri obezlerde, nonobezlere göre daha düşüktür (219). English ve diğerlerinin (220) yaptığı bir çalışmada da açlık ghrelin değerleri zayıf bireylerde obezlere göre anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur.

Gastrointestinal sistemden salgılanan ve açlık hissi uyandırdığı bilinen tek uyarı mide mukozasında bulunan ghrelindir. Santral ve periferik yolla verilmesi iştahı ve besin alımını artırır (97). Ghrelin ve CCK üst GIS'den salgılanan hormonlardandır, hem iştahı stimüle edici hem de büyüme hormonu salgılatıcı aktivite göstermektedir. Ghrelin konsantrasyonları preprandiyal olarak artar ve postprandiyal olarak düşer. Ghrelin hem kısa hem de uzun dönem iştah düzenlenmesinde, temel olarak da hipotalamik düzeyde iştahın düzenlenmesinde rol alan önemli bir oreksijenik peptittir (128,221).

Yetişkinlerde ghrelin serum konsantrasyonlarının açlıkta yükseldiği ve postprandiyal olarak da azaldığı gösterilmiştir. Tersine PYY, anoreksijenik bir hormondur ve ince bağırsak ve kolonun distalinden, L hücrelerinden salınır. Yetişkinlerde PYY düzeyi yemekten sonra 1-2 saat içinde en yüksek (pik) düzeye ulaşır (222).

Çalışmamızda polikistik over sendromlu grubun bazal $AUC_{Ghrelin}$ değerleri 118444.7±34883.4 pg/mL; kontrol grubunun ise 159000.5±69660.2 pg/mL/dk bulunmuştur. Bu karşılaştırmada kontrol grubunun değerleri, hastaların bazal değerlerine göre istatistiksel olarak önemli oranda daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç bize çalışma başlangıcındaki PKOS grubunda, sağlıklı kontrollere göre toplam $AUC_{Ghrelin}$ düzeylerinin daha baskılanmış bir açlık ve postprandiyal ghrelin yanıtı verdiğini göstermiştir. Peptid YY, CCK ve doygunluk indeksi açısından

bakıldığında bazal PKOS grubu kontrol grubuna göre pp yanıtlarda herhangi bir istatistiksel farklılık göstermemiştir.

Bu çalışmaya katılan PKOS'lu hastalar kendi içlerinde değerlendirildiğinde, tek başına 3 aylık EE/DRSP ile tedavi edilen hastaların önce ve sonra açlık ghrelin (sırası ile 844.9±280 ve 867.7±412 pg/mL) ve $AUC_{Ghrelin}$ (121008.7±34164; 126097.3±36977.2 pg/mL/180 dk) değerleri çalışma sonunda yükselmesine karşın bu artışlar istatistiki olarak önemli bulunmamıştır. Aynı şekilde bazal ve AUC_{CCK}, AUC_{PYY} ve AUC_{DI} değerleri de çalışma sonunda farklı bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.9).

Çalışma öncesine ilişkin PKOS AUC_{PYY} bazal değeri 140.2±25.5; çalışma sonunda 139.9±23.2 ng/mL/180 dk, kolesistokinin AUCdeğerleri önce ve sonra sırasıyla 134.3±23.2 ve 129±33,56 ng/mL/180 dk bulunmuştur. Kısaca 3 aylık sürede EE/DRSP tedavisi iştah kontrolü ve doygunluk yanıtı açısından bakıldığında bir değişim yaratmamış, sonuçlar çalışmanın başlangıcına göre benzer bulunmuştur.

Çalışmanın sonunda tedavi ghrelin değerlerinde bir miktar yükselme sağlamış ancak bu yükselme bazal değerlere göre istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır. Ancak yükselmiş ghrelin değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (tedavi öncesi PKOS ile kontrol grubu ghrelin değerlerinin aksine) istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Bu sonuçtan tedavinin ghrelin salınımlarını bir miktar da olsa artırdığı anlaşılabilir. Pekçok etkenin rol aldığı düşünüldüğünde bu etkinin sadece OK'e ait olduğunu da düşünmemek gereklidir.

Doygunluk yanıtları açısından çalışma öncesi ve sonrasına bakıldığında postprandiyal doygunluk yanıtındaki değişim yine 8 farklı zamanda ölçülmüş ve ölçüm sonucu elde edilen AUC_{DI} bazal değerleri çalışma başında 394.6±161 iken, çalışma sonunda 378.5±120.2, kontrol değeri ise 512±201 mm/180 dk olarak hesaplanmıştır. Tedavi sonunda eğri altında kalan alan değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki önemlilik gösterecek düzeyde az bulunurken, tedavinin başındaki hastalar kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.9). Bu sonuç bize EE/DRSP tedavisinin,

yapılan karşılaştırmada bir fark yaratmamış olsa da, sonunda hastaların açlığa daha yakın hissettiklerini, doygunluk duygusunun OK tedavisi sonrasında kontrol grubuna göre daha az olduğunu, açlık hissinin daha baskın olduğunu göstermiştir. Yani kontrol grubu aynı öğün verildiğinde tokluğa daha yakın yanıt verirken tedavi alan grup, tedavinin sonunda verdikleri yanıtlara göre kendilerini ölçülen indeks ile daha aç hissettiklerini göstermişlerdir.

Moran ve diğ. (146)'nin yaptığı çalışmaların birinde kilolu PKOS'lu vakalar, eşleştirme yapılmış kilolu sağlıklı kontrollere göre test öğün sonrasında kendilerini daha aç hissettiklerini belirtmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada, PKOS bazal ve kontrol grubu arasında serum açlık glukozu, total kolesterol, serum insülin 120, LDL-kolesterol, trigliserid, $AUC_{glukoz,}$ $AUC_{insülin}$, SHBG, DHEAS, testosteron, AUC_{PYY}, AUC_{CCK} ve AUC_{DI} değerleri yönünden istatistiksel bir fark gözlenmemiştir. Buna karşılık PKOS bazal grubunda açlık insülin, glukoz 120, testosteron, HOMA-IR ve FAI indeksi, AUC_{GHR} ve HDL-kol düzeyleri arasındaki fark, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli oranda daha yüksek bulunmuştur. İnsülin direnci (HOMA-IR) değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre (sırası ile 3.00±2.34 ve 1.68±0.69) istatistiksel olarak önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur.

Testosteron hormonunun sürekli yüksek kalmasına bağlı olarak kan yağları seviyelerinin yükselmesi uzun vadede kadın hastanın çeşitli kalp hastalıklarına yakalanma riskini artırır. Artmış androjenite, yüksek testosteron ve düşük SHBG düzeyleri, postmenapozal kadınlarda advers KVH risk profili ile ilişkilendirilmiştir (223).

Peptid YY distal guttan salgılanan bir peptittir. Peptid YY, GLP-1 ve oksintomodulini (OXM) salgılayan hücreler gibi aynı hücrelerden salgılanmakta ve primer olarak distal gutta lokalize olmaktadır. Endojen PYY, PYY_{1-36} ve PYY_{3-36} gibi iki formda bulunmaktadır. PeptidYY_{3-36} formu vücutta en temel sirküle olan formdur (224). Peptid YY salınımı 30 dakika içinde öğün alımı ile başlar. Yemek sonrası saatlerce yüksek seyredebilir. Peptid YY, gastrik boşalmayı yavaşlatarak ve yemeğin intestinal geçişini yavaşlatarak

"ileal brake" olarak rol alır (224). Bunun nedeni ince bağırsaktan besin öğelerinin emilimini artırmaktır. Yani beslenmeyi azaltma etkisi göstermektedir. Farelerde PYY'nin çıkarılması obezitenin ve ID'nin artmasına neden olmuştur. Bu da PYY'nin besin alımının düzenlenmesi ve enerji dengesinde önemli bir rol üstlendiğini göstermektedir. Gut hormonlarının fizyolojisi düşünüldüğünden çok daha fazla komplekstir. "*Küçük beyin*" olarak nitelendirilen gut hormonları ve beyin arasında çift yönlü bir iletişim vardır. Gerçekte de gut hormonları ve/veya reseptörlerinin büyük bir bölümü beyinde bulunmaktadır (112,224).

Kolesistokinin, gerçek fizyolojik doygunluk mediyatörü olarak kabul edilmektedir. Besin alımından sonra duodenum ve jejenumun endokrin I hücrelerinden salınır (97).

Moran ve diğ. (7) sağlıklı kontroller ile kilolu PKOS grubunda yaptıkları bir çalışmada daha düşük pp $AUC_{ghrelin}$ konsantrasyonları rapor etmişlerdir. Moran ve diğerlerinin kontrol grubu ile yaptıkları karşılaştırmaya göre kilolu PKOS'lularda açlık ve postprandiyal ghrelin 8 hafta süren çalışma sonunda %3-5'lik ılımlı bir ağırlık kaybından (4.2 kg) etkilenmemiştir.

Sagsöz ve diğ. (11)'nin PKOS'da sadece bazal açlık değerlerini hedef alarak yaptıkları bir araştırmaya göre 3 aylık EE/DRSP tedavisi, ölçülen bazal (açlık) leptini değil ancak bazal (açlık) ghrelin düzeylerini istatistiki olarak önemli oranda artırmıştır. Enerji dengesinde değişim sinyali yaratan bu iki periferal hormonun yağ miktarı ile ilişkili olabileceği, temel olarak ghrelinin ID ve androjenlerden etkilenebileceği sonucu bulunmuştur. Hangi mekanizmanın ghrelin seviyelerini EE ve DRSP tedavisi ile etkilediği henüz net değildir (11).

Kişilere ghrelin verilmesi açlık ve besin alımını uyarır (128). Yapılan bir çalışmada obezlerde zayıflara göre postprandiyal ghrelinde daha az düşüş olduğu, ağırlığı eşleştirilmiş kontrollere göre ise postprandiyal ghrelinde kilolularda daha az düşüş olduğu bulunmuştur (7). Ghrelin düzeyleri, ağırlık kaybından sonra artmaktadır. Ghrelinin periferal ID mekanizmasında rol alıp almadığı bilinmemektedir, ghrelinin insülin sekresyonunu stimüle mi yoksa inhibe mi ettiği çelişkilidir. Ancak ghrelin düzeyleri enerji alımı içinde

değerlendirildiğinde glukoz alımının azalmasına neden olmaktadır. Bu da enerji alımı, glukoz, insülin ve ghrelin arasında negatif bir geri bildirim sistemi olduğunu düşündürmektedir.

Hirschberg ve diğerlerinin (225) İsveç'te 16 PKOS'lu kadınla yürüttükleri bir çalışmada, CCK ve iştahın düzenlenmesi arasında öğüne bağlı iştah ile salınan tokluk peptidi CCK'nin PKOS'lu kadınlarda daha düşük pp CCK yanıtı verdikleri ve kontrol grubuna göre doygunluk ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (226). PKOS grubunun kendi içinde yaptıkları derecelendirmede, şekerlemeye olan ihtiyacın testosteron oranı ile ters ilişkili, ancak serbest testosteron düzeyi ile CCK'nin pozitif ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. PKOS'lu kadınlarda şeker ihtiyacının kontrol grubunda olduğu üzere insülin ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (226).

Yine aynı bilim insanlarının (225) 1996 yılında yaptıkları başka bir çalışmaya göre CCK, OK kullanımı esnasında adipoz dokuda insülin salınımını ve lipolizi stimüle etmiştir. Bu nedenle azalmış CCK salınımı glikoz toleransında ılımlı oranda yetersizlik göstermiş, oral kontraseptif kullanımı esnasında vücut yağı depolarını artırmıştır (225).

Bu çalışmada ise, hem hasta hem de kontrol grubunda HOMA-IR ve FAI indeksi, ölçülen her 3 hormon ve doygunluk indeksi ile anlamlı yönde ilişkili bulunmamıştır. Testosteron değerleri ile ghrelin değerleri yapılan korelasyon analizlerine göre önemli oranda bir ilişki gösterilmiştir. HOMA-IR daha çok hepatik insülin direncini göstermektedir (9).

Çalışmamızda hızlı açlık gelişmesinin başlıca nedenlerinden birinin besinin likit verilmiş olabileceği ihtimalini akla getirmektedir. Yıldız ve diğerlerinin (76) 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada, kahvaltı, öğle ve akşam yemeklerinin plazma ghrelin değerleri üzerinde pozitif anlamda önemli bir etkisinin olduğunu, ancak akşam atıştırmalarının zayıf erkek bireylerde daha az etki gösterdiğini, gün içerisinde farklı zamanlarda verilen farklı öğün miktarlarının iştah düzenleyici hormonlar üzerinde farklılaştırıcı etkilerinin olabileceğini öne sürmüş ve bu hipotezin test edilmesi için daha ileri çalışmalara gereksinim duyulmuştur.

Yiyeceğin fiziksel formu (likit veya katı oluşu), enerji dengesi ve vücut ağırlığını etkilemektedir. Likitlerin katılara oranla açlık hissini daha güçlü uyandırdığı veya bir farklılık yaratmadığı rapor edilmiştir. Tüm çalışmalar olmasa da birçok çalışma, enerji likit formda tüketildiğinde normal beslenmenin yerini tutmadığını, ardından enerji alımının ve beden ağırlığının arttığını bildirmektedir (137). Yaşlanma, iştahı ve enerji alımını etkilese de araştırmaların çoğu likite oranla katı gıdalardan gelen enerjinin iştah ve yeme davranışı üzerine etkisinin genç ve orta yaşta ortaya çıktığını bildirmektedir. Yaşlılardan alınan sınırlı verilere göre likit bazlı enerjiler daha zayıf iştah yanıtı vermektedir (137).

Test öğün çalışmalarına ilişkin sağlıklı bireylerde yapılan bir meta analizde pp yanıtların kısa dönem iştah kontrolünde glukoz ile değil ancak insülin ile ilişkili olduğunu, bu ilişkinin ise kilolu ve obez bireylerde bozulduğunu belirtmektedir. Bu çalışmadan pp insülin yanıtının önemli bir doygunluk sinyali olabileceği anlaşılmaktadır (35).

Çalışmamızda PKOS bazal ölçümleri ile kontrol grubu karşılaştırmaları bize çalışılan normal BKI sınırları içindeki benzer özellikli grubun PYY ve CCK hormonları açısından salınımlarında önemli sayılabilecek bir farklılığın olmadığını göstermiştir. Aynı yorum 3 aylık tedavi periyodunda düşük doz EE-DRSP kombinasyonunun hastaların bazal ile tedavi sonrası karşılaştırmalarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmamasının verilen tedavinin 3 aylık bir periyotta ağırlık denetimi ile ilgili mekanizmalar üzerinde etkisinin olmaması ile açıklanabilmektedir. Daha uzun süreli (6 ay ve daha fazla) tedavi ve örneklem sayısının artırılması ile iştah mekanizmaları üzerinde farklı sonuçlar elde edilebilir.

PKOS tedavisinde EE/DRSP olarak kullanılan OK, ghrelinde oluşturduğu bir miktar yükselme dışında diğer ölçülen peptidler olan CCK ve PYY üzerinde 3. ayın sonunda etkisiz görülmüştür. Doygunluk yanıtında herhangi bir fark görülmemiştir. Farksızlık, peptidlerin açlık ve postprandiyal değerlerinin (CCK, PYY, DI) gerek hasta ve kontrol karşılaştırmalarında ve gerekse bazal ve 3 aylık tedavi sonrasındaki karşılaştırmalarında görülmüştür.

Yemek sonrası ghrelin supresyonu yenilen yemeğin enerji içeriğine bağlıdır. Yeme sonrası açlıkta azalma ve toklukta artma ile ilişkilidir. Obezitede pp ghrelin sekresyonunda gözlenen yetersizlik, kilolu bireylerde iştahın düzenlenmesindeki yetersizlikten kaynaklanıyor olabilir. Bu sonuç gecikmiş doygunlukla ilişkilendirmede uyumludur. Dahası pozitif enerji dengesi, SSS'nin ghreline olan duyarlılığını azaltabilir (7).

Ghrelinin öne sürülen bir düzenleyicisi de insülindir. İnsülin, pp ghrelini akut olarak, obezite veya PKOS gibi hiperinsülinemik durumlarda da kronik olarak baskılayabilmektedir. Obez çocuklarda yapılan son çalışmaların birinde ppghrelin düşüşleri insülin duyarlılığı ile pozitif ilişki göstermiş ve pp insülin ile negatif bir duyarlılık göstermiştir. Hiperinsülinemisi olan Tip 2 DM'lu bireylerde toplam ghrelinde doz-yanıt baskılanması gözlenirken aynı bireylerde ghrelin baskılanmasının oluşmasında suprafizyolojik insülin konsantrasyonlarına gereksinim duyulmuştur. Ghrelini baskılamak için insülinin yarattığı bu durum, IR ile bu nedenle değişmektedir. Dahası PKOS'lu ancak ID olmayan kadınlarda açlık ghrelin konsantrasyonları kontrollere göre benzer, ancak hem PKOS hem de hiperinsülinemisi olan kadınlardan daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle iştah düzenlenmesinde anormallikler PKOS ve ID olan kadınlarda, PKOS olan ancak ID olmayan kadınlara göre daha mümkün olabilir (7).

Daha fazla örneklemin alındığı, daha uzun süre tedavi alan gruplarda yapılacak çalışma ile enerji regülasyonu-gut peptidleri- oral kontraseptif kullanımı ilişkisi alanında daha fazla netlik kazanılacağı düşünülmektedir.

5.5. PKOS ve Kontrol Grubunun Antropometrik Ölçümleri ve Fiziksel Aktivite Durumlarının Değerlendirilmesi

PKOS'luların yaklaşık %50'si kilolu veya obez sınıfındadır. Hiperandrojenizm, gövde kısmındaki yağ birikimine atfedilir. Android yağ birikimi olan vücut siluetine sahip kadınlar, KVH'a veya Tip 2 DM'a daha çok yakalanma eğilimine sahiptirler. Zayıf ve genç PKOS'lu kadınlarda tüm vücutta daha ince adipoz doku katmanları bulunmakta ve ekstremitelerde daha ince katmanlar göze çarpmasına karşın yine de profil armut tipine benzemektedir. Kilolu veya obez kadınlar ise enseden kalçaya kadar uzanan, temelde önemli farklılık gösteren kalın yağ katmanları ile birlikte farklı bir yağ dağılımı sergilemektedir, bacaklar daha zayıf olmasına karşın elma tipi bir vücut yağ dağılımı esastır (6).

Daha önce değinildiği üzere her insülin direnci bulunan hastada obezite görülmediği gibi obez olan her hastada insülin direnci ortaya çıkmamaktadır. Yine de insülin direncinin ortaya çıkardığı hiperinsülinemik durum, yağ metabolizması üzerine olan anabolik etkileri ile obezitenin ortaya çıkmasında etkili olabilir. Bu durumlar adipositlerin içine glukoz alımının artması, trigliseridlerin yapımı ve hormon duyarlı lipazın inhibisyonu gibi durumlar olabilir (9).

Bu çalışmada yaş ve BKI yönünden grup olarak eşleştirilmiş bireylere göre çalışmaya alınan toplam bireylerin %5.6'sı zayıf, %72.2'si normal, %22.2'si kilolu sınıfı içerisinde bulunmaktadır (Bkz. Tablo 4.1). Bu araştırmaya katılan hasta ve kontrol grubunun çalışmaya başlamadan önceki son 1 yıla ilişkin vücut ağırlıklarında oluşan değişimler, olgu ve kontrol grubu arasında benzerlik göstermiştir. Hastaların %16.7'si ve kontrollerin %44.4'ü çalışmaya başlamadan önceki son 6 ayda ağırlıklarının değişmediğini belirtirken hastaların %72.2'si, kontrol grubunun ise %50'si ağırlıklarında değişim yaşadıklarını belirtmişlerdir. Ağırlıklarında artma olanların %68, azalma olanların %32 oranında olduğu bulunmuştur. Bunların içinde 1 kişi ağırlığında zaman zaman azalma veya artış yönünde değişim yaşadığını

belirtmiştir. Toplam bireylerin %8'i ise ağırlıklarında oluşan değişimin farkında olmadıklarını belirtmişlerdir.

Fertilite ile BKI arasındaki ilişki tam olarak netleşmemiştir. Ancak çoğunlukla vücutta yağdan gelen ağırlık, optimal sağlık için olması gerekenden fazla ise hormon dengesinin bozulduğu gerçekliğine daha fazla dikkat çekilmektedir. Aynı hormon dengesi bozukluğu, kadının BKI çok düşük (<19) olduğunda da oluşabilmektedir. BKI>29 olan kadınlar için gebelik şansı BKI 21-29 olan kadınlara göre her bir BKI birimi için %4 oranında azalmaktadır. BKI 35-40 arasında olanlar ise BKI<29 olanlara göre %23-43 arasında daha az fertilite olasılığı elde etmektedir. Fertilite ve BKI ilişkisi konusunda yapılan çalışmalar hala devam etmektedir (227).

Bu çalışmaya obez olmayan genç yaştaki hastalar alındığından ID veya BKI'nin PKOS'na olan etkilerinden çok fazla söz edilmemiştir. Bu açıdan genel hasta profiline baktığımızda bu çalışmada, tedavi başlangıcındaki hasta ve kontrol grubunun yaşı (sırasıyla 22.1±4.2; 21.7±3.4 yıl), boy uzunluğu (162±7; 161±5 cm), vücut ağırlığı (54.7±16.2; 56.7±3.6 kg), BKI (22.2±3.3; 21.9±2.3 kg/m^2), ÜOKÇ (26.7±3; 26±3 cm), TDKK (20.6±7.4; 22± 3.7 mm), bel çevresi (75.2±8.5; 74.8±6.4 cm), kalça çevresi (98±6.4; 98±4.8 cm) ve bel/kalça çevresi oranı (0.76±0.06; 0.75±0.04) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.11).

Dünya Sağlık Örgütü Uzman Raporuna göre bel çevresinin kadınlarda 80 cm'in üzerinde olması sağlık açısından riskli, 88 cm'nin üzerinde olması ise yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (228). DSÖ tarafından belirlenen bel/kalça çevresi oranının kadınlarda <0.85 olması sağlıklı olarak tanımlanmakta ve önerilmektedir (229). Buna göre çalışmaya katılan PKOS'lu hastaların bel çevresi ortalamalarına göre hem çalışmaya başlarken hem de OK tedavisi sonrasında (75.2±8.5; 72.4±6.6 cm) riskli gruba girmedikleri görülmüştür. Bu çalışmadaki bel çevresi ölçüm değerlerine bakıldığında tüm sonuçlar <80 cm' nin altında bulunmuştur. Bu sonuçlar DSÖ'ne göre bireylerin kronik hastalık riskinin altında olduğunu göstermektedir. Bel çevresi yaşla birlikte önemli ölçüde artmaktadır (229).

Coşar ve diğ. (230)'nin 31 adet PKOS'lu kadında yaptıkları bir çalışmada vücut bileşimi BİA ile ölçülmüştür.

Bu çalışmada BKO, açlık insülin değerleri ve FAI arasında istatistiki olarak önemli bir ilişki görülmemiştir.

Faloia ve diğ. (231)'nin 23 zayıf PKOS'li kadında yürüttükleri bir çalışmada (BKI ortalaması 22±5 kg/m^2 ve yaş ortalaması 23±2 yıl) vücut bileşimi ve abdominal yağ dağılımı DEXA ile ölçülmüş ve zayıf olan bu hastaların hiçbirinde metabolik sendrom bulgusuna rastlanmamıştır.

Çalışmamızda her iki grubun kendi içerisinde yapılan ölçümlere göre tedavinin başlangıcındaki PKOS hastalarının tedavi sonrasında yapılan ölçümlerine göre vücut ağırlığı (kg), BKI (kg/m^2), kalça çevresi (cm), triseps deri kıvrım kalınlığı (TDKK) (mm), üst orta kol çevresi (ÜOKÇ) (cm) ölçümleri ortalaması çalışma sonuna göre farklı bulunmamıştır.

Üç aylık OK tedavisi, hastaların antropometrik ölçümleri üzerinde, bel çevresi ve BKO dışında farklılık yaratmamıştır. Bel çevresi çalışma sonunda azalmış (sırasıyla önce ve sonra 75.2 ± 8.5, 74.8 ± 6.4 cm, p=0.05) ve bel/kalça çevresi oranı çalışmanın başına göre (0.77 ± 0.04, 0.74 ± 0.05, p=0.03) çok az bir oranda azalma göstererek istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.12). Bel çevresinde görülen az miktardaki bu farkın kişilerin postürleri, o anki tokluk durumları, bağırsak doluluğu veya ödem durumları ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir. Ancak bakıldığında bizim çalışmamızda da tedavi ile BKO'nda çok az bir oranda da olsa önemli ölçüde azalma saptanmıştır. Nitekim bizim çalışmamız ile paralellik gösteren Yıldız ve diğerlerinin (4) yaptıkları bir çalışmada OK'leri kullananlarda BÇ ve BKO önemli oranda azalmıştır.

Üst orta kol çevresi ve triseps DKK için tüm ölçümlerin aritmetik ortalama ($\bar{X}$) ve standart sapma (SS) değerleri, ölçümlerin uluslararası önerilen kesişim noktalarına göre verilmiştir.Çalışmadaki hasta grubunun kontrol grubuna göre ÜOKÇ ölçümleri sırası ile 26.7±3.0 ve 26.0±3.0 cm (p=0.4) olarak bulunmuştur. Çalışmada PKOS grubu kendi içinde

değerlendirildiğinde, çalışmanın başına göre çalışma sonunda, ÜOKÇ 26.8±3.0 ve 26.0±2.8 cm (p=0.3) olarak bulunmuştur.

Üst OKÇ 18-24 yaş grubu kadınlarda NCHS'e göre $\bar{X}$=27.0 cm olarak, 25-34 yaş grubunda $\bar{X}$=28.6 cm olarak belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ÜOKÇ bu yaş aralığındaki yetişkin kadınlarda 50. persentil değerlerine göre referans değerlerin altında kalmıştır (bkz. EK 9b).

Bu çalışmadaki hasta grubunun kontrol grubuna göre triseps DKK ölçümleri sırası ile 20.6±7.4 ve 22.0±3.7mm (p=0.5) olarak bulunmuştur. Çalışmada PKOS grubu kendi içinde değerlendirildiğinde, çalışmanın başına göre çalışma sonunda, sırası ile TDKK 19.3±6.4 ve 17.7±4.7 mm (p=0.2) olarak saptanmıştır.

Kadınlarda 18-74 arası yaş grubu NCHS verilerine göre, TDKK 50. persentil referans değerleri, 18-24 yaş arasında 18 mm, 25-34 yaş arasında 21 mm'dir. Ortalama olarak 18-74 yaş arasında $\bar{X}$=23 mm olarak belirtilmiştir (bkz. EK 9a). Bu çalışmada bulunan TDKK değerleri bu yaş aralığındaki yetişkin kadınlarda 50. persentil referans değerlerin altında kalmıştır.

Daghestani ve diğ. (232)'nin zayıf PKOS'lularda yaptığı bir çalışmaya göre BKI ile BKO arasında güçlü ve pozitif bir ilişki bulunmuştur. Androstenedion ve BKI arasında ılımlı bir ilişki saptanmıştır. Obez olan PKOS hastalarında insülin ile BKI arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. Zayıf BKI olan kontrol grubunda ise BKI ile yaş, bel, kalça, testosteron ve E_2 pozitif ilişki göstermiştir.

Tedavinin antropometri üzerine olan etkinliğine bakıldığında, Harmancı ve diğ. (75)'nin EE/DRSP'yi kullandıkları bir çalışmada 6 aylık OK tedavisinin ağırlık artışı üzerinde herhangi farklılık ortaya çıkarmadığı saptanmıştır. EE/DRSP ile birlikte metforminin kombine edildiği çalışmada, kombinasyonun VKI, BÇ ve BKO'da önemli oranda azalma sağladığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada da BKI ile BKO arasında (r=0.492, p=0.045), BKI ile BMH (r=0.550, p=0.018), BKI ile YK% (r=0.884, p=0.000), BKI ile UOKÇ (r=0.920, p=0.000), BKI ile TDKK (r=0.871, p=0.000) zayıf ancak önemli bir

ilişki, BKI ile açlık ghrelin (r=-0.508, p=0.031) ve BKI ile AUC_{ghr} (r=-0.519, p=0.027) arasında zayıf ve negatif ancak istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.16.1).

Çınar ve diğerlerinin (9) 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada PKOS'lu hasta grubunda 6 ay süre ile EE/DRSP tek başına ve metformin ile kombine edilerek karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre ilacın tek başına kullanımının vücut yağ miktarı ve dağılımı üzerinde olumsuz bir etkisi gösterilmemiştir. Beden kütle indeksi ve BKO değerlerinde de farklılık olmamıştır. Bu sonuç çalışmamızın sonucu ile uyumlu bulunmuştur.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, PKOS hastalarında 3 ay süreli EE/DRSP tedavisi tek başına kullanıldığında vücut yağı miktarı ve dağılımı üzerinde herhangi bir olumsuz etki göstermemiştir.

Drospirenonun VKI'ni etkilemediğini bildiren çalışmalara karşın literatürde drospirenonun ağırlık kaybına yol açtığını bildiren çalışmalar da vardır (75).

Guido ve diğ. (9,75)'nin belirttiğine göre drospirenonun lipid profili, ağırlık artışı, glukoz ve insülin düzeyleri üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada yaşları 18-27 arasında değişen, 18 PKOS'lu genç kadın çalışmanın 3. ayı, 6. ayı ve 1. yılının sonunda tek başına EE/DRSP ile tedavi edilmiştir. Çalışmanın sonucunda BKI ve BKO'da önemli oranda değişiklik olmamıştır.

İkezaki ve diğerlerinin (233) çocuklarda yaptıkları bir çalışmaya göre açlık plazma ghrelin düzeyleri BKI ve BÇ ile negatif olarak ilişki gösterirken ghrelin değerleri vücut yağ yüzdesi ile ilişkili bulunmamıştır.

Plazma ghrelin düzeyleri ile vücut bileşimi arasındaki ilişkinin incelendiği Itoh ve diğerlerinin (234) yaptığı bir çalışmada plazma ghrelin düzeyleri, BKI ve vücut yağsız doku kütlesi ile negatif yönde ilişkili bulunmuştur. Ghrelin düzeyleri insanlarda vücut ağırlığı ile ters orantılı olsa da ghrelin konsantrasyonları açlıkta daha yüksektir ve ağırlık kaybı ile artmaktadır. Bu nedenle ghrelin enerjiyi korumak için daha fazla ağırlık kaybını önlemek adına koruma sinyali gönderebilir ve beden ağırlığını korumak isteyebilir (139).

Bu çalışmada da AUC_{Ghr} çalışmanın başında BKI ile negatif yönde zayıf ancak önemli bir ilişki göstermiştir (r=-0.519, p=0.027). Ghrelin, bel çevresi (r=-0.575, p=0.016) ve BKO ile (r=-0.556, p=0.20) ilişkili bulunmuş ancak KÇ, TDKK, ÜOKÇ, ağırlık, yağsız doku kütlesi, yağ kütlesi, BMH ile önemli istatistiksel ilişki göstermemiştir.

Zayıf PKOS'lu olgularda subkutan adipoz dokunun (SAD) durumu ile ilgili Tafeit ve diğerlerinin (235) obez ve zayıf olan 33 PKOS'lu kadın ve 87 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada android tipi SAD yağ dağılımı saptamışlardır.

Bu çalışmada bel çevresi ile ÜOKÇ ve bel çevresi ile TDKK değerleri pozitif yönde önemli bir ilişki göstermiştir (sırası ile r=0.869, p=0.000; r=0.734, p=0.002). Triseps deri kıvrım kalınlığı ile açlık ghrelin veya AUC ghrelin değerleri negatif yönde ancak önemli olmayan bir ilişki göstermiştir.

PKOS'de fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değişikliği stratejisi (178) son derece önemlidir. Viseral yağ, kompartmanlarının insülin direnci veya metabolik sendrom ile ilişkiolduğunu gösteren çok güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Viseral yağlanma pek çok popülasyonda görülen insülin duyarlılığındaki varyasyonun sebebidir. Son derece kolay antropometrik ölçümler yapılarak görülen viseral obezitesi olanlar, kardiyovasküler ve diyabetik mortalite ve morbidite, ID, dislipidemi, hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi için en yüksek risk grubunu oluşturur. Polikistik over sendromunda abdominal yağlanma göstergesi olarak BKO tanımlansa da yağların bölgesel dağılımları ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Viseral yağlanma BKO'ı için kaba bir ölçüt olsa da başkaları PKOS'da kontrol grubuna göre daha fazla miktarda bir intra abdominal yağlanma rapor etmişlerdir (178).

Norman ve diğerlerinin (178) daha gelişmiş görüntüleme tekniklerini uyguladıkları obez olmayan PKOS'lularda yaptıkları bir çalışmada önemli miktarda toplam ve üst beden yağlanması görülmüş ancak alt beden yağlanması kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır.

Bu nedenle yaşam tarzı değişikliklerinin en az farmakolojik girişim kadar etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Norman ve diğ (178)'nin Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) klinik rehberinde belirtttiğine göre, diyet modifikasyonu, fiziksel aktivite ve davranış değişikliği terapisini içeren ulaşılabilir ve devamlılığı olan hedefler temel alınmalıdır.

Ağırlık kaybı PKOS hastalarının büyük çoğunluğu için çok zordur. Bu nedenle etkili diyet stratejilerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır (33). PKOS için şuanki yaşam tarzı değişiklikleri düşük yağ (enerjinin %30'u, doymuş yağ enerjinin %10'u), ılımlı miktarda protein (%15), yüksek miktarda KH alımı (%55), artmış posa alımı, tam buğday ekmeği, tahıllar, sebze ve meyve tüketimi, mortalite ve morbiditenin azaltılması ve insülin duyarlılığının iyileştirilmesi için temel prensiplerdir. Bu prensipler NIH'in ağırlık kaybı ve kaybın korunması ile ilgili önerileri ile uyumludur (178).

PKOS'lu kadınlar rutin egzersizin yararlarını görmek isteyen popülasyonun bir altkümesidir. Egzersiz, hem kas metabolizmasında direk etki göstererek hem de indirek olarak ağırlık kaybının denetiminde rol alarak insülin duyarlılığını artırır. Kilolu PKOS'lularda ≥30 dk/gün ılımlı aktivite önerilmektedir. Özet olarak uzun dönem yaşam tarzı stratejilerinin sürdürülmesinde egzersiz bir rutin bileşen olmalıdır (178).

Çalışmada yer alan bireylerin bazal metabolizma hızları değerlendirildiğinde tedavi öncesi 1330±104, tedavi sonrası 1330±106 ve kontrol grubunun 1306±40 kkal olduğu bulunmuştur. Gerek grup içi önce ve sonra karşılaştırmalarında ve gerekse kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada iki grup arasında fark görülmemiştir.

Bu çalışma grubunda yer alan hasta ve kontrol grubu fiziksel aktivite yapma durumu açısından pek uygun bulunmamıştır. Hastaların %47'si ve kontrol grubunun %50'si düzenli olarak fiziksel aktivite yapmaktadır. Fiziksel aktivite yapma durumları açısından hastalar ve kontroller arasında fark bulunmamıştır (p=0.357). Hasta ve kontrol grubuna sorulan soruların yanıtları alındığında, düzenli olarak son 4-6 haftada fiziksel aktivite yapan bireylerin sağlıklı yaşam aktiviteleri olarak yapılan fiziksel aktivite türleri

aerobik ve fitnes karakterli egzersizleri (dans, yürüyüş, koşu, cimnastik, mekik, pilates) içermiştir. Haftada yapılan aktivite süresi tüm aktiviteler için her iki grupta 30 ile 300 dk arasında değişmekle birlikte benzerlik göstermiştir.

Grassi (33)'ye göre aerobik ve direnç egzersizleri ağırlık denetiminde etkili yöntemler olup, insülin duyarlılığının artırılmasında ve PKOS'un iyileştirilmesinde önemli bileşenlerdir.

Haftada yapılan aktivite süresi önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılında yayınladığı "Sağlık için Fiziksel Aktivite Global Öneriler" e göre 18 yaş ve üzeri yetişkinlere önerdiği süre haftada en az 150 dk orta düzeyde aktivitedir. Ancak ilave sağlık yararları için 150 -300 dk/hafta'dır (236).

Amerikan Diyet Rehberi'ne göre de yetişkinlerin tercihen haftanın her gününde en az 30 dakikalık orta düzeyde aktivite yapması gerekmektedir (237).

Ashwell sınıflamasına göre bel/boy oranları 4 grupta değerlendirilmiştir. Buna göre hasta ve kontrol grubunun çoğunluğu "uygun" sınıf içerisinde yer almıştır (bkz. Tablo 4.14).

5.6. PKOS ve Kontrol Grubunun Vücut Bileşimlerinin Değerlendirilmesi

Pekçok epidemiyolojik çalışma vücut bileşiminin önemi, özellikle de abdominal ve android yağ dağılımı özellikleri ve diyabet gibi kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların risk faktörleri üzerinde durmaktadır. Kadınlarda vücut kompozisyonu parametreleri ve ağırlık durumu, üreme fonksiyonu ile kesin olarak ilişkilidir. Kadın üreme fonksiyonlarının enerji dengesizliği ve enerji depolarının değişimi üzerinde aşırı derecede hassas olduğu çok iyi bilinmektedir. Metabolik yakıtta azalma kritik düzeylerin altına indiğinde, kısıtlama veya artmış harcama çoklu nöroendokrin değişimlerin aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle de vücut enerji depolarının en önemli bileşeni olan vücut yağı, ovaryan fonksiyonu farklı düzeylerde etkilemektedir (238).

Harmancı ve diğ. (75)'nin yaptığı bir çalışmada, EE/DRSP tedavisi vücut yağı miktarı ve dağılımı üzerinde olumsuz bir etki göstermezken, ağırlık değişimi, lipid değişiklikleri ve insülin direnci yönünden güvenilir bir tedavi olduğunu göstermektedir. Spironolaktonun düşük doz OK ile kombine edilerek verildiği iki çalışmada tedavi ile PKOS'lu kadınlarda VKI'nin değişmediği rapor edilmiştir (75).

Bu çalışmada toplam yağ miktarı yüzdesi ve BÇ arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0.808$, $p= 0.000$). Bu araştırmanın sonuçlarına göre vücut bileşimleri değerlendirildiğinde, normal vücut ağırlığı olan PKOS hastaları ile ağırlık ve yaş yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu arasında BIA ile ölçülen bazal metabolizma hızı, toplam yağsız doku kütlesi, toplam yağ kütlesi, toplam vücut suyu ve impedans değerleri yönünden bir farklılık görülmemiştir (Bkz. Tablo 4.14). Üç aylık tedavi sonrası PKOS hastalarının vücut bileşimleri değerlendirildiğinde bazal değerlere göre herhangi bir istatistiksel farklılık olmadığı bulunmuştur.

Coşar ve diğerlerinin (230) yaptığı bir çalışmada kuru, yağsız vücut ağırlığının (dry lean weight) PKOS grubunda, kontrol grubuna göre daha fazla olduğu bulunmuştur.

Kirchengast ve diğ. (239)'nin Viyana'da 10 zayıf PKOS'lu kadında ve eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubunda, vücut bileşimi ve yağının dağılımını inceledikleri bir çalışmada, kontrol grubuna göre zayıf PKOS hastalarında, vücut yağı miktarının daha çok ve yağsız vücut kütlesinin daha az olduğunu bulmuşlardır. PKOS grubunun çoğunluğu ılımlı oranda veya android tipi yağ dağılımı göstermişlerdir. Zayıf PKOS'luların sadece %30'luk bir oranı jinoid tipi yağ dağılımı gösterirken kontrol grubunun tümünde jinoid tipi yağ dağılımı görülmüştür.

Klasik PKOS'lu hastaların alındığı vücut yağ dağılımı ve miktarının incelendiği Ragna ve diğ. (240)'nin yaptığı başka bir çalışmada hiperandrojenik hastaların normal kadınlara göre farklı bir vücut bileşimleri olduğu görülmüştür. Yağsız doku kütlesinde artış olması primer olarak hiperinsülineminin sonucu olarak görülmektedir çünkü yağsız doku kütlesi dolaşımdaki insülin ve ID ile önemli derecede ilişki göstermektedir (240).

Sonuç olarak üç aylık EE/DRSP tedavisinin, vücut bileşimi, toplam vücut yağ miktarı ve dağılımı veya vücut ağırlığı üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamıştır. Tedavi, ağırlık değişimi ve BKI üzerinde de önemli bir farklılık yaratmadığına göre, bu sonuçlar doygunluğa ilişkin CCK ve PYY hormonlarının tedavi sonunda değişmeyen bulguları ile uyumlu bulunmuştur.

5.7. PKOS ve Kontrol Grubunu Klinik, Biyokimyasal Verileri ve Hormon Yanıtları Arasındaki İlişkilerin Değerlendirilmesi

Polikistik over sendromu pekçok klinik ve metabolik parametre ile ilişkili olduğu belirtilmişti. İnsülin- ghrelin- doygunluk ilişkisi açısından değerlendirildiğinde, postprandial kan glukozu veya insülinin insanlarda kısa dönem iştah düzenlenmesinde düzenleyici bir fonksiyon gösterip göstermediği henüz netlik kazanmamıştır (35).

Hem yetişkinlik hem de çocukluk döneminde abdominal obezite ile obezite ve PKOS arasında bir ilişki olduğu nettir. Menstrüel anormallikler ve hatta sonucunda PKOS'dan bağımsız olarak infertilite görüldüğü açıktır.

IR'da benzersiz farklılıklar olduğunda, insülin kliresinde değişiklikler görüldüğünde [ör. aşırı abdominal yağlanması olan obez hastalar (241)] veya glisemik toleransta görülen farklı durumlar [ör. hastalar normal veya bozulmuş glukoz toleranslı (BGT) olarak değerlendirildiğinde (71)] dolaşımdaki insülin ve insülin sekresyonu arasındaki ilişki veya IR değişebilmekte ve yerine geçen ölçümler en uygun ölçümler olmayabilmektedir. Bu tip durumlar; yaş, ağırlık, sya, androjenler, SHBG gibi ek metabolik göstergelerin veya trigliseridlerin diyagnostik modele uygun olmaması nedeniyle gelişebilmektedir (70,242-244).

Dolaşımdaki ghrelin düzeyi obez kişilerde düşük olup BKI ile negatif bir ilişki gösterir. Ghrelinin açlıkta motiliteyi artırma gibi GIS motilitesine de etkisi olduğu düşünülmektedir (97).

Bu çalışmada tedavi öncesinde, BKI ile açlık PKOS ghrelin arasında Pearson korelasyon analizine göre ($r=-0.508$, $p=0.031$) ve BKI ile $AUC_{ghrelin}$ değerleri ($r=-0.519$, $p=0.026$) arasında istatistiksel olarak önemli ölçüde negatif bir ilişki görülmüştür. Ghrelinin eğri altında kalan alan değerleri (AUC) veya açlık ghrelin değerleri arttıkça BKI azalmıştır (Bkz. Tablo 4.16.1).

Aynı doğrultuda ghrelinin eğri altında kalan alanı, tedavinin başında ölçüldüğünde BKO ile de negatif yönde ilişkili bulunmuştur ($r=-0.556$; $p=0.020$). Bel kalça oranı ile hastaların bazal AUC_{Ghr} değerleri negatif ve zayıf ancak istatistiksel olarak önemli bir ilişki göstermiştir. Yapılan bu çalışmada

bel çevresi değerleri, ghrelinin açlık (rho=-0.485, p=0.049) ve $AUC_{Ghrelin}$ (r=-0.575, p=0.016) bazal değerleri ile negatif yönde ilişkili ve istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Bel çevresi değerleri arttıkça açlık ghrelin değerleri azalmaktadır. Bel çevresi azaldıkça AUC ghrelin değerleri önemli ölçüde artmaktadır.

Bu çalışmada hasta grubunda HOMA-IR ile BKO önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (r=0.518, p=0.040). Açlık insülin ile HOMA-IR değerleri (r=0.968, p=0.000) ve HOMA-IR ile bazal DHEAS değerleri ters yönde zayıf ancak istatistiksel olarak önemli derecede ilişkili bulunmuştur (r=-0.707, p=0.003). Hasta grubunda açlık insülin değerleri ile açlık CCK değerleri negatif yönde zayıf, ancak önemli derecede ilişkili bulunmuştur (r=-0.559, p=0.020). Trigliseridler ile HOMA, total kolesterol ile HOMA arasındaki ilişki ise zayıf ve önemsiz bulunmuştur. Testosteron ile HOMA-IR zayıf, ters yönde ancak önemli olmayan bir ilişki göstermiştir (r=-0.078, p=0.765). Testosteron ile AUCghr (r=0.579, p=0.012) ve testosteron ile açlık ghrelin (r=0,469, p=0.050) pozitif ancak önemli bir ilişki göstermiştir (Bkz. Tablo 4.16.1 ve 4.16.2).

Yapılan çalışmaların çoğunda ghrelin, açlık insülin ile veya insülin direnci ile (HOMA-IR) negatif ilişki göstermiştir (11).

Bu açıdan bakıldığında Sağsöz ve arkadaşlarının (11) Türkiye'de yürüttükleri, üç ay süre ile düşük doz EE/DRSP'nu (Yasmin) kullandıkları bir çalışmada, ghrelin abdominal yağ kütlesi ile negatif yönde bir ilişki göstermiştir. Bu sonuç insülin duyarlılığı ve ghrelin arasında bir ilişki olduğunu gösterebilir. Sagsöz ve arkadaşlarının (11) çalışmasında da ghrelin tedavi başında ve sonunda serbest testosteron ile negatif yönde ilişki göstermiştir. Bu ilişki diğer androjenler için görülmemiştir. HOMA-IR daha çok hepatik insülin direncini göstermektedir (9). İnsülin gerçekte ghrelin sekresyonunun ve geri bildiriminin düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenebileceğini ispatlamıştır (125).

Bu çalışmada ise, hem hasta hem de kontrol grubunda HOMA-IR ve FAI indeksi, ölçülen her 3 hormon ve doygunluk indeksi ile anlamlı yönde ilişkili bulunmamıştır. Testosteron değerleri ile ghrelin değerleri de Pearson korelasyon analizlerine göre zayıf ancak önemli oranda bir ilişki göstermiştir (r=0.579, p= 0.012). Bu çalışmada BKO, açlık insülin değerleri ve FAI arasında istatistiki olarak önemli bir ilişki görülmemiştir. Ancak glukoz BKO ile zayıf ancak önemli bir ilişki göstermiştir (r=0.645, p=0.007).

Coşar ve diğ. (230)'nin 31 adet PKOS'lu kadında yaptıkları bir çalışmada bel-kalça çevresi oranı açısından bakıldığında ise açlık insülin değerleri ve FAI pozitif olarak ilişki göstermiştir. Triseps ve subskapular bölgede ise kontrol grubuna göre daha az subkutan adipoz doku bulunmuştur.

Daghestani ve diğ. (232)'nin zayıf PKOS'lularda yaptığı bir çalışmaya göre BKI ile BKO arasında güçlü ve pozitif bir ilişki bulunmuştur. Androstenedion ve BKI arasında ılımlı bir ilişki saptanmıştır. Obez olan PKOS hastalarında insülin ile BKI arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. Zayıf BKI olan kontrol grubunda ise BKI ile yaş, bel, kalça, testosteron ve E_2 pozitif ilişki göstermiştir.

Bu çalışmada da BKI ile BKO arasında (r=0.492, p=0.045), BKI ile BMH (r=0.550, p=0.018), BKI ile YK% (r=0.884, p=0.000), BKI ile UOKÇ (r=0.920, p=0.000), BKI ile TDKK (r=0.871, p=0.000) arasında zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Plazma ghrelin düzeyleri ile vücut bileşimi arasındaki ilişkinin incelendiği Itoh ve diğerlerinin (234) yaptığı bir çalışmada plazma ghrelin düzeyleri, BKI ve vücut yağsız doku kütlesi ile negatif yönde ilişkili bulunmuştur. Ghrelin düzeyleri insanlarda vücut ağırlığı ile ters orantılı olsa da ghrelin konsantrasyonları açlıkta daha yüksektir ve ağırlık kaybı ile artmaktadır.

Bu çalışmada ghrelin, KÇ, TDKK, ÜOKÇ, ağırlık, yağsız doku kütlesi, yağ kütlesi, BMH ile önemli istatistiksel ilişki göstermemiştir. Yine bu çalışmada bel çevresi ile ÜOKÇ (26.7±3; 26.0±3 cm) ve bel çevresi ile TDKK

değerleri (20.6±7.4; 22.0±3.7 mm) pozitif yönde önemli bir ilişki göstermiştir (sırası ile r=0.869, p=0.000; r=0.734, p=0.002). Triseps deri kıvrım kalınlığı ile açlık ghrelin veya AUC ghrelin değerleri negatif yönde ancak önemli olmayan bir ilişki göstermiştir.

Klasik PKOS'lu hastaların alındığı vücut yağ dağılımı ve miktarının incelendiği Fabiana de Nicola ve diğ. (240)'nin yaptığı başka bir çalışmada hiperandrojenik hastaların normal kadınlara göre farklı bir vücut kompozisyonları olduğu görülmüştür. Yağsız doku kütlesinde artış olması primer olarak hiperinsülineminin sonucu olarak görülmektedir çünkü yağsız doku kütlesi dolaşımdaki insülin ve ID ile önemli derecede ilişki göstermektedir (240).

Glintborg ve diğ. (138)'nin adiponektin, ghrelin, leptin, vücut bileşimi, testosteron ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmada ghrelin düzeylerinin hirşut PKOS hastalarında azaldığı ve vücut bileşiminden bağımsız olarak testosteron ile negatif ilişki gösterdiği görülmüştür. Çoklu regresyon analizinde testosteron adiponektin ile pozitif, ghrelin ile BKI'nden, BKO'ndan ve toplam yağ kütlesinden bağımsız olarak negatif ilişkigöstermiştir. Ancak kontrollü klinik çalışmalarda OK kullanımı ile ağırlık artışı arasında ilişki gösterilmemiştir (9,10).

BIA analizi ile ölçülen impedans değerleri, ghrelinin açlık değerleri ve $AUC_{Ghrelin}$ değerleri ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur (sırasıyla, r=0.0591, p=0.010; r=0.613, p=0.007). İmpedans arttıkça ghrelin değerleri de artmıştır.

Doygunluk indeksinin AUC değerleri yaş ile önemli ölçüde negatif yönde ancak zayıf ilişkili bulunmuştur (r=-0.744, p=0.000). Yaş artarken doygunluk yanıtı azalmaktadır.

BKI ile BKO arasında (r=0.492, p=0.045), BKI ile BMH (r=0.550, p=0.018), BKI ile YK% (r=0.884, p=0.000), BKI ile UOKÇ (r=0.920, p=0.000), BKI ile TDKK (r=0.871, p=0.000), BKI ile açlık ghrelin (r=-0.508, p=0.031), BKI ile AUC_{ghr} (r=-0.519, p=0.027) arasında zayıf ancak istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunmuştur.

Tedavi öncesi bazal CCK ve bazal PYY arasında (r= 0,536; p= 0,022) pozitif ilişki bulunmuştur. Tedavi öncesi AUC_{CCK} ve AUC_{PYY} arasında (r=0,644; p=0,013) pozitif ilişki bulunmuştur. Doygunluk indeksinin tedavi öncesi AUC_{DI} yanıtı ile AUC_{GLUKOZ} yanıtı arasında (r= 0,646; p=0,023) pozitif yönde önemli bir ilişki bulunmuştur. Tedavi sonrası AUC_{PYY} ve AUC_{DI} arasında negatif yönde (r=-0,504; p=0,033) önemli ilişki bulunmuştur. Tedavi sonrası AUC_{PYY} ve AUC_{CCK} arasında (r=0,675; p=0,006) pozitif ilişki bulunmuştur.

Her iki grubun kendi içerisinde tedavi sonrasında yapılan ölçümlerde 3 aylık OK tedavisinin hastaların antropometrik ölçümlerinden sadece bel çevresi ve BKO ölçümlerinde farklılık yaratmıştır. Bazal CCK ile PYY arasında (r=0.544, p=0.020) istatistiksel olarak önemli ölçüde pozitif ilişki görülmüştür. AUC_{CCK} ile AUC_{PYY} arasında (r=0.747, p=0.001) pozitif ilişki bulunmuştur.

Kontrol grubunda açlık insülin değerleri ile açlık kolesistokinin değerleri ve açlık insülin ile DI'nin açlık değerleri önemli ölçüde negatif yönde ilişkili bulunmuştur (sırasıyla; r=-0.559, p=0.020; r=-0.563, p=0.019). İnsülin açlık değeri artarken, açlık CCK ve 0. dakika doygunluk yanıtı azalmaktadır.

Kontrol grubunda total kolesterol ile HOMA-IR önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (r=0.521, p=0.032). Yaş ile doygunluk indeksinin AUC değerleri negatif yönde ilişkili bulunmuştur (r=-0.744, p=0.000).

Hem hasta hem de kontrol grubunda HOMA-IR ve FAI indeksi, ölçülen 3 hormon ve doygunluk indeksi ile anlamlı yönde ilişki göstermemiştir.

Gerek uluslararası gerekse de yerel olarak nöroendokrin hormonların pp olarak değişimlerinin değerlendirildiği çalışmalar son derece az ve sınırlı sayıdadır. Dolayısı ile bu araştırmadan elde edilen sonuçların yapılan diğer çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde kısa dönem EE/DRSP tek başına kullanımı vücut ağırlığı veya vücut yağ miktarı ve dağılımı üzerine olumsuz bir etki göstermemiştir. Bu çalışmada diğerlerinden farklı olarak rutinin dışına çıkılıp pg veya nmol düzeyinde çalışılan hormonlar 8 ayrı zamanda alınan beslenme yanıtları ile ölçülmüştür. Yani EE/DRSP

kombinasyonunun 3 aylık bir periyotta ağırlık artışına neden olmadığı bir kere daha kanıtlanmıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada kısa dönem stratejileri içerisinde normal kilolu PKOS'lu kadınlar kendi yaş ve kilosundaki normal kadınlara göre daha baskılanmış ghrelin konsantrasyonları göstermişlerdir. PKOS etiyopatogenezine yönelik olarak, normal kiloda olan hastaların, ghrelin, PYY, kolesistokinin konsantrasyonlarına ek olarak doygunluk indeksi yanıtı değerlendirilmiştir.

PKOS olgularında kısa dönem EE/DRSP'nin tek başına kullanımının iştah düzenlenmesine olan etkileri aşağıda belirtilmiştir.

PKOS – Kontrol Grubu
PKOS tedavi öncesi ve tedavi sonrası

1. Araştırmaya katılan bireylerin yaş ortalaması (±SS) 21.7±3.4 yıldır. Bireylerin yaş ortalama ve standart sapmaları hasta ve kontrol grubu olmak üzere sırasıyla 22.1±4.2; 21.7±3.4 yıldır. Bireylerin %86.1'i (n=31) 19-24 yaş grubunda, %8.3'ü (n=3) ise 25-29 yaş grubunda ve %5.6'sı ise (n=2) 30-34 yaş grubundadır ($p>0.05$; Bkz. Tablo 4.2).

2. Beden kütle indeksi (BKI) ortalaması 22.2±3.3 kg/m^2'dir. Çalışmaya alınan toplam bireylerin (hasta ve kontrol) %5.6'sı zayıf, %72.2'si normal, %22.2'si kilolu sınıfı içerisinde bulunmaktadır (Bkz. Tablo 4.1).

3. Eğitim durumu açısından bakıldığında toplam bireylerin %91.6'sı lise mezunu olup, genellikle üniversite öğrencilerinden oluşmaktadır. Toplam bireylerin %5.6'sı üniversite mezunu ve %2.82'i yüksek lisans mezunudur (Bkz. Tablo 4.2).

4. Medeni durumlar değerlendirildiğinde toplam bireylerin %94.4'ü bekar (n=34) ve %5.6'sı (n=2) evlidir (Bkz. Tablo 4.2).

5. Alkol kullanma durumlarına bakıldığında, %77.8'inin bazen alkol kullandığı (n=28), %22.2'si sıklıkla alkol kullandığı (n=8) belirtilmiştir. Hiç alkol kullanmayanlar bulunmamaktadır (Bkz. Tablo 4.2).

6. Katılımcıların %77.7'lik çoğunluğu (n=28) besin desteği kullanmamakta olup sadece %23.3'lık bir oranı (n=8) besin desteği kullanmaktadır (Bkz. Tablo 4.2).

7. Sigara içen kişi sayısı sadece %5.6 oranında olup (n=2) bazen içtiklerini belirtmişlerdir. Geriye kalan büyük çoğunluk hiç sigara içmemektedir (Bkz. Tablo 4.2).

8. Aile bireylerinin doktor tarafından tanısı konulan hastalık dağılımlarına bakıldığında, hasta grubunda daha çok annede %88.9 (n=16) oranında PKOS bulunduğu, kontrol grubunda ise daha çok teyzede %88.9 (n=16) oranında PKOS bulunduğu, ancak bu tanı yönünden iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür ($p>0.05$; Bkz. Tablo 4.3).

9. Bireylerin aile öykülerine bakıldığında, ailede kalıtsal hastalık durumu hasta grubunda %44.4 (n=8) oranında, kontrol grubunda ise %38.9 (n=7) oranında görülmektedir. Hasta grubunda kardiyovasküler hastalıkların (KVH) veya hipertansiyonun oluşturduğu hastaların oranı %55.6 (n=10), kontrol grubunda ise %38.9'dur (n=7). Hasta grubunda Tip 2 DM'li bireylerin oranı %44.4 (n=8), kontrol grubunda ise %66.7'dir (n=12). Obez birey sayısının %77.8 (n=14) oranında daha çok hasta grubunda ve %66.7 oranında (n=12) kontrol grubunda olduğu bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırmaları bu açıdan istatistiksel olarak önemli bir fark göstermemiştir ($p>0.05$; Bkz. Tablo 4.3).

10. Genel beslenme alışkanlıkları değerlendirildiğinde; diyet uygulama sıklığı açısından toplam sayı içerisinde, hiç uygulamam diyenler %58.2

(n=14), ayda 1-4 sıklıkla uygularım diyenler %29.2 (n=7), ayda 10 ve üzeri sıklıkla uygularım diyenler %4.2 (n=1) veya daima diyetteyim diyenlerin oranı %8.4'tür (n=2). Hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak fark görülmemiştir (p>0.05; Bkz. Tablo 4.4).

11. Düzenli 3 ana öğün tüketenler çoğunlukta olmakla birlikte, hasta grubunda %72.2 (n=13) ve kontrol grubunda %55.6 oranında ana öğün tüketildiği (n=10) ve iki grubun birbirinden farklı olmadığı bulunmuştur (p>0.05; Bkz. Tablo 4.4).

12. Bir günde düzenli olarak 2 ara öğün tüketenlerin çoğunlukta olduğu ve hasta ve kontrol grubunun sırasıyla %55.6 (n=10) ve %46.6 (n=7) olduğu bulunmuştur. Her iki grup arasında önemli bir farklılık görülmemiştir (p>0.05; Bkz. Tablo 4.4).

13. Öğün atlama durumlarına bakıldığında; öğün atlayanların, sürekli öğün atlayanlara veya bazen öğün atlayanlara göre farklı olmadığı bulunmuştur. Sıklıkla atlanılan öğün hasta (%44.4, n=8) ve kontrol (%33.3, n=6) grubunda daha çok öğle öğünüdür. İki grup arasında önemli bir farklılık görülmemiştir (p>0.05; bkz. Tablo 4.4).

14. Yemek yerken kilo alma endişesi yaşayanların bazen yanıtı ile %44.4 (n=8) oranla her iki grupta eşit çoğunlukta olduğu ve iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür (p>0.05; bkz. Tablo 4.4).

15. Hasta ve kontrol grubunun kendi beyanlarına göre yemek yeme süreleri sorulduğunda, hastaların ve kontrollerin sırasıyla ortalama 20.83±6.5; 23.82±6.5 dakikada yemek yedikleri ve her iki grubun yemek yeme sürelerinin benzer olduğu bulunmuştur (p>0.05; bkz. Tablo 4.5).

16. Toplam günlük su tüketimlerine bakıldığında hasta ve kontrol grubunun sırası ile 1516.7±1047; 1377.8±559 L su tükettikleri bulunmuştur. Toplam sıvı tüketimlerine bakıldığında hasta ve kontrol grubunda sırası ile

1838±522.5 L; 2122.2±680.2 L sıvı tüketildiği bulunmuştur. Tüm karşılaştırmalar arasında fark bulunmamıştır (p>0.05; bkz. Tablo 4.5).

17. Enerji veya makro besin öğesi alımları hasta ve kontrol grubunda ortalama ve ss açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında bitkisel protein alımları (p=0.05) dışında iki grup arasında fark bulunmamıştır. Hasta grubu tedavinin başında kontrol grubuna göre daha fazla bitkisel protein almıştır. Bitkisel protein alım miktarı hasta grubunda 31.24±9.80 g ve kontrol grubunda 26.25±7.12 g, hayvansal protein alımı hasta grubunda 28.20±10.02 g ve kontrol grubunda 32.33±11.12 g'dır. Enerjinin hayvansal protein, yağ, karbonhidrat ve kolesterol için tüketilen ortalama oranları, gram ve yüzde cinsinden iki grup arasında benzerlik görülmüştür (p>0.05; bkz. Tablo 4.6).

18. Ortalama enerji alımı ise hasta ve kontrol grubundasırası ile 1982.5±475.14 ve 1737.71±467.8 kkal, protein alımı 60.44±12.5 ve 58.58±15.1 g, proteinin enerjiden gelen yüzdesi %12.65±1.72 ve %14.06±2.51, karbonhidrat alım miktarı 229.74±63.68 ve 205.40±60.78 g, karbonhidratın enerjiden gelen yüzdesi ise %47.24±5.62 ve %48.41±5.09'dir(p>0.05; bkz. Tablo 4.6).

19. Toplam yağ alım miktarı ortalaması hasta ve kontrol grubunda sırası ile 89.28±24.98 ve 73.80±22.78 g'dır. Doymuş yağ alımı hasta ve kontrol grubunda sırası ile 29.35±7.24 ve 26.42±7.60 g, tekli doymamış yağ alım miktarı 31.18±11.25 ve 25.19±7.38 g, çoklu doymamış yağ alım miktarı ise 23.18±10.26 ve 17.35±9.33 g, yağdan gelen enerjinin yüzdesi %39.94±5.50 ve %37.65±4.83, toplam posa alım miktarı 21.70±7.15 ve 19.85±7.48 g, toplam günlük diyetle ortalama kolesterol alımı 230.39±75.12 ve 206.29±78.85 g, omega-6 yağlarının alımı 20.50±9.84 ve 15.02±7.91 g, omega-3 yağlarının alımı 2.51±1.36 ve 2.26±1.67 g ve n-6/n-3 yağlarının birbirine oranı 9.78±5.48 ve 8.00±4.99'dır. Belirtilen besin öğeleri alımları

açısından iki grup arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır (Tüm karşılaştırmalar için p>0.05; bkz. Tablo 4.6).

20. Yaş ve cinsiyete göre iki grup tedavinin başında, Amerikan Ulusal Akademisinin (DRI) önerilen, diyetle günlük enerji ve besin öğeleri alım düzeylerine göre değerlendirilmişlerdir. DRI'i karşılama oranına göre hasta ve kontrol grubu sırası ile enerjinin %90.94±21.79'unu ve %79.71±21.46'sını (p=0.140), proteinlerin %131.39±27.21 ve %127.35±32.89'unu (p=0.699), karbonhidratların %176.72±48.98 ve %157.99±46.75'ini (p=0.263), toplam posanın %86.79±28.61 ve %79.41±29.95'ini (p=0.460), diyet kolesterolünün %76.79±25.04 ve %68.76±26.28'ini (p=0.368) karşılamışlardır. DRI'i karşılama oranı açısından iki grup farklı bulunmamıştır (p>0.05; bkz. Tablo 4.7).

21. Polikistik over sendromlu bazal ve kontrol grubu arasında serum açlık glukozu (glukoz 0), toplam kolesterol, serum insülin 120, LDL-kolesterol, trigliserid, OGTT'den elde edilen AUC_{glukoz} ve $AUC_{insülin}$, SHBG, DHEAS, açlık PYY ve AUC_{PYY}, açlık CCK ve AUC_{CCK}, açlık ghrelin, açlık DI ve AUC_{DI} değerleri istatistiksel bir farklılık göstermemiştir (Tüm karşılaştırmalar için p>0.05; bkz. Tablo 4.8).

22. Buna karşılık PKOS bazal grubunda kontrol grubuna göre, açlık insülin (p=0.04), glukoz 120 (p=0.02), testosteron (p=0.001) ve yüksek dansiteli kolesterol (HDL- kol) (p=0.03), HOMA-IR indeksi (p=0.03) ve FAI indeksi (p=0.02) düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli oranda yüksek bulunmuştur (bkz. Tablo 4.8).

23. Polikistik over sendromlu bazal grubun AUC_{GHR} değerleri 118444.7±34883.4; kontrol grubunun ise 159000.5±69660.2 pg/mL/180 dakika olarak ölçülmüştür. Postprandiyal AUC değerlerinde görülen bu farklılık, çalışma başındaki PKOS hastalarında istatistiksel olarak önemli

oranda daha düşük, yani daha baskılanmış olarak bulunmuştur (p=0.04)(bkz. Tablo 4.8).

24. Açlık ghrelin değerleri (0. dakika) (844.9±280 pg/mL) bazal PKOS hastalarında kontrol grubuna (1051±494 pg/mL) göre daha düşük olarak bulunmasına rağmen bu fark istatistiki olarak önemli bulunmamıştır (p=0.13) (bkz. Tablo 4.8).

25. Polikistik over sendromlu bazal grubun AUC_{PYY} değerleri 140.2±25.5; kontrol grubunun ise 148.3±47.0 ng/mL/180 dakika olarak ölçülmüştür. Postprandiyal AUC değerlerinde görülen bu farklılık çalışma başındaki PKOS hastalarına göre istatistiksel olarak önemlilik göstermemiştir (p=0.52) (bkz. Tablo 4.8).

26. Açlık PYY değerleri (0. dakika) (0.68±0.17 ng/mL) bazal PKOS hastalarında kontrol grubuna (0.69±0.24 ng/mL) göre istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (p=0.90) (bkz. Tablo 4.8).

27. Polikistik over sendromlu bazal grubun AUC_{CCK} değerleri 134.3±23.2; kontrol grubunun ise 158.4±56.3 ng/mL/180 dakika olarak ölçülmüştür. Postprandiyal AUC değerlerinde görülen bu farklılık çalışma başındaki PKOS hastalarına göre istatistiksel olarak önemlilik göstermemiştir (p=0.13) (bkz. Tablo 4.8).

28. Açlık CCK değerleri (0. dakika) (0.70±0.25 ng/mL) bazal PKOS hastalarında kontrol grubuna (0.73±0.28 ng/mL) göre istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (p=0.90) (bkz. Tablo 4.8).

29. Polikistik over sendromlu bazal grubun AUC_{DI} değerleri 394.6±161.0; kontrol grubunun ise 512±201 mm/180 dk olarak ölçülmüştür. Postprandiyal AUC değerlerinde görülen bu farklılık çalışma başındaki PKOS hastalarına göre istatistiksel olarak önemlilik göstermemiştir (p=0.06) (bkz. Tablo 4.8).

30. Doygunluk indeksinin 0. dak değerleri (DI) (1.5±0.8 birim) bazal PKOS hastalarında kontrol grubuna (1.9±1.4 birim) göre istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (p=0.25) (bkz. Tablo 4.8).

31. Polikistik over sendromlu grup 3 aylık EE/DRSP tedavisi sonunda kendi içinde değerlendirildiğinde bazal AUC_{GHR} değerleri 121008±34164'ten tedavi sonunda 126097±36977 pg/mL/180 dk'ya yükselmiştir. Bazal (açlık) ghrelin değerleri 844±280'ten 867±412'ye yükselmiştir. Çalışma sonunda gerek açlık gerekse AUC ghrelinde görülen artışlar istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p>0.05; bkz. Tablo 4.9).

32. Polikistik over sendromlu grup 3 aylık EE/DRSP tedavisi sonunda kendi içinde değerlendirildiğinde bazal AUC_{PYY} değerleri 140±25.5 ng/mL/180 dk`dan tedavi sonunda 139±23.2 ng/mL/180 dk'ya düşmüştür. Bazal (açlık) PYY değerleri 0.68±0.17'ten 0.64±0.17 ng/mL'ye düşmüştür. Çalışma sonunda gerek açlık gerekse AUC PYY'de görülen düşüşler istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p>0.05; bkz. Tablo 4.9).

33. Polikistik over sendromlu grup 3 aylık EE/DRSP tedavisi sonunda kendi içinde değerlendirildiğinde bazal AUC_{CCK} değerleri 134±23.2 ng/mL/180 dk`dan tedavi sonunda 129±33 ng/mL/180 dk' ya düşmüştür. Bazal (açlık) CCK değerleri 0.70±0.25'ten 0.66±0.32 ng/mL'ye düşmüştür. Çalışma sonunda gerek açlık gerekse AUC CCK'da görülen düşüşler istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p>0.05; bkz. Tablo 4.9).

34. Polikistik over sendromlu grup 3 aylık EE/DRSP tedavisi sonunda kendi içinde değerlendirildiğinde bazal AUC_{DI} değerleri 394±161 mm/180 dk`dan tedavi sonunda 378±120 mm/180 dk'ya düşmüştür. Bazal (açlık) doygunluk indeksi (DI) değerleri 1.5±0.8'den 1.7±1.2 mm/180 dk'ya yükselmiştir. Çalışma sonunda gerek açlık gerekse AUC DI'nde görülen farklılıklar istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (p>0.05; bkz. Tablo 4.9).

35. Tüm tedavi sonu değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p>0.05$; bkz. Tablo 4.9). Ancak tedavi sonundaki AUC_{DI} değerleri kontrol grubu değerlerine göre tedavi sonunda (sırası ile tedavi sonu ve kontrol; 378±120; 512±201 mm/180 dk) istatistiksel olarak önemli düzeyde az bulunmuştur ($p=0.02$; bkz. Tablo 4.9). Yani tedavi sonundaki grup açlığa daha yakın eğilim göstermiştir.

36. Araştırmaya katılan hasta ve kontrol grubunun çalışmaya başlamadan önceki son 6 aya ilişkin vücut ağırlıklarında oluşan değişimler olgu ve kontroller arasında istatistiksel bir farklılık göstermemiştir. Hastaların %16.7'si (n=3) ve kontrollerin %44.4'ü (n=11) son 6 içerisinde ağırlıklarının değişmediğini belirtirken hastaların %72.2'si (n=13), kontrollerin ise %50'si (n=9) ağırlıklarında değişim yaşadıklarını belirtmişlerdir. Toplam bireylerin %8'i ise değişimi net olarak bilmediklerini belirtmişlerdir. Ağırlıklarında değişim olanlar %68 (n=17) oranında arttığını, %32 (n=8) oranında azaldığını belirtmişlerdir. Bunların içinde 1 kişi de ağırlığının hem arttığını hem de zaman zaman azaldığını belirtmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$; bkz. Tablo 4.10).

37. Yapılan çalışmada, tedavi başlangıcındaki hastaların ve kontrol grubunun yaşı (sırasıyla hasta ve kontrol 22.1±4.2; 21.7±3.4 yıl), boy uzunluğu (162±7; 161±5 cm), vücut ağırlığı (54.7±16.2; 56.7±3.6 kg), BKI (22.2±3.3; 21.9±2.3 kg/m^2), ÜOKÇ (26.7±3; 26±3 cm), TDKK (20.6±7.4; 22± 3.7 mm), bel çevresi (75.2±8.5; 74.8±6.4 cm), kalça çevresi (98±6.4; 98±4.8 cm) ve bel/kalça çevresi oranı (0.76±0.06; 0.75±0.04) ölçümleri istatistiksel olarak benzerlik göstermiştir (Tüm karşılaştırmalar için $p>0.05$; bkz. Tablo 4.11).

38. Bazal PKOS hastalarının 3 aylık OK tedavi sonrasında yapılan ölçümlerine göre vücut ağırlığı (kg), BKI (kg/m^2), kalça çevresi (cm), triseps deri kıvrım kalınlığı (TDKK) (mm), üst orta kol çevresi (ÜOKÇ) (cm) ölçümleri

çalışma başlangıcına göre farklı bulunmamıştır (Tüm karşılaştırmalar için p>0.05; bkz. Tablo 4.12).

39. Bazal PKOS hastalarının 3 aylık OK tedavi sonrasında yapılan ölçümlerinde bel çevresi ve BKO farklı bulunmuştur. Bel çevresi (75.9±6.8, 72.4±6.6 cm; p=0.05) ve bel/kalça çevresi oranı (0.77±0.04, 0.74±0.05; p=0.03) çalışma sonunda bazal değerlere göre istatistiksel olarak önemli oranda azalmıştır (bkz. Tablo 4.12).

40. Hasta ve kontrol grubuna sorulan soruların yanıtları alındığında, düzenli olarak son 4-6 haftada hastaların %47'si ve kontrol grubunun %50'sinin düzenli olarak fiziksel aktivite yaptığı bulunmuştur. Fiziksel aktivite yapma durumları açısından hasta ve kontrol grubu arasında bir fark bulunmamıştır (p=0.357). Bireylerin sağlıklı yaşam aktiviteleri olarak yaptıkları fiziksel aktivite türleri aerobik ve fitnes karakterli egzersizleri (dans, yürüyüş, koşu, cimnastik, mekik, pilates) içermektedir. Haftada yapılan aktivite süresi tüm aktiviteler için her iki grupta 30 ile 300 dk arasında değişmektedir (bkz. Tablo 4.13).

41. Hasta ve kontrol grubuna ait vücut bileşimi ölçümlerinden bazal metabolizma hızı (BMH) (kkal), toplam yağsız doku kütlesi, toplam vücut yağ yüzdesi (%), toplam vücut yağ kütlesi (kg), toplam vücut suyu (L) ve impedans (Ω) ölçümü değerleri arasındaki farkın istatistiksel açıdan önemli olmadığı saptanmıştır (bkz. Tablo 4.14).

42. PKOS grubunun kendi içlerinde yapılan ölçümlerine bakıldığında 3 aylık tedavinin, bireylerin tüm vücut bileşimi ölçümleri açısından bir farklılık yaratmadığı bulunmuştur (Tüm karşılaştırmalar için p>0.05; bkz. Tablo 4.15).

43. Spearman rho ile yapılan korelasyon analizlerine bakıldığında tedavi öncesinde, BKI ile PKOS açlık ghrelin ve BKI ile $AUC_{ghrelin}$ değerleri arasında istatistiksel olarak önemli ölçüde negatif bir ilişki görülmüştür (sırasıyla r=-

0.543, p=0.020; r=-0.522, p=0.026). Ghrelinin eğri altında kalan alan değerleri veya açlık ghrelin değerleri arttıkça BKI azalmıştır (bkz. Tablo 4.16.1).

44. Açlık CCK, AUC_{CCK}, subjektif açlık yanıtı, AUC_{DI}, açlık PYY ve AUC_{PYY} değerleri BKI ile ilişkili bulunmamıştır (sırasıyla rho=0.064, p=0.801; r=0.178, p=0.525; rho=-0.071, p= 0.780; r= 0.128, p= 0.613; r=-0.046, p= 0.856 ve r=0.003, p=0.992) (bkz. Tablo 4.16.1).

45. Ghrelinin eğri altında kalan alanı, tedavinin başında ölçüldüğünde BKO ile negatif ilişkili bulunmuştur (r=-0.620, p=0.008). Bel-kalça çevresi oranı ile hastaların bazal AUC_{Ghr} değerleri negatif, ancak zayıf ve istatistiksel olarak önemli bir ilişki (r=-0.630; p= 0.008) göstermiştir (bkz. Tablo 4.16.1).

46. Ağırlık ve yaş değişkenleri doygunluk hormonları ile önemli ölçüde ilişkili bulunmamıştır (p>0.05) (bkz. Tablo 4.16.1).

47. Bel çevresi değerleri, ghrelinin açlık (r=-0.485, p=0.049) ve $AUC_{Ghrelin}$ (r=-0.575, p=0.016) tedavi öncesi değerleri ile negatif yönde ilişkili ve istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Bel çevresi kalınlaştıkça, açlık ghrelin değerleri azalmıştır(bkz. Tablo 4.16.1).

48. BIA analizi (TANITA) ile ölçülen impedans değerleri ile ghrelinin açlık değerleri ve $AUC_{Ghrelin}$ değerleri ilişkili bulunmuştur (sırasıyla, r=0.0591, p=0.010; rho=0.613, p=0.007). İmpedans arttıkça ghrelin değerleri de artmıştır.

49. Her 3 doygunluk hormonunun (CCK, ghrelin, PYY) ve doygunluk indeksinin gerek açlık ve gerekse AUC değerleri ile SHBG, DHEAS, testosteron, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, ağırlık ve yaş değişkenleri, TDKK, ÜOKÇ, BÇ, KÇ, yaş, açlık insülin, açlık glukozu, BIA ile ölçülen BMH, yağ kütlesi (kg ve %) değerleri, yağsız doku kütlesi, toplam vücut suyu değerleri ile önemli ölçüde ilişkili bulunmamıştır (bkz. Tablo 4.16.1 ve 2).

50. Hasta grubunda HOMA-IR ile BKO önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (r=0.518, p=0.040). Açlık insülin ile HOMA-IR değerleri ve HOMA-IR ile bazal DHEAS değerleri ters yönde ilişkili bulunmuştur (sırasıyla; r=0.968, p=0.000; r=-0.707, p=0.003).

51. Hasta grubunda açlık insülin değerleri ile açlık CCK değerleri negatif yönde ancak önemli derecede ilişkili bulunmuştur (r=-0.559, p=0.020) (Tablo 4.16.2).

52. Doygunluk indeksinin AUC değerleri yaş ile önemli ölçüde negatif yönde ilişkili bulunmuştur (r=-0.744, p=0.000;). Yaş artarken doygunluk yanıtı da artmaktadır (bkz. Tablo 4.16.1).

53. Bu çalışmada da BKI ile BKO arasında (r=0.492, p=0.045), BKI ile BMH (r=0.550, p=0.018), BKI ile YK% (r=0.884, p=0.000), BKI ile UOKÇ (r=0.920, p=0.000), BKI ile TDKK (r=0.871, p=0.000) arasında güçlü pozitif bir ilişki bulunmuştur.

54. Tedavi öncesi bazal CCK ve bazal PYY arasında (r= 0.536; p= 0.022) zayıf ancak pozitif bir ilişki bulunmuştur.

55. Tedavi öncesi AUC_{CCK} ve AUC_{PYY} arasında (r=0.644; p=0.013) pozitif yönde önemli bir ilişki bulunmuştur. Kolesistokinin konsantrasyonları arttıkça PYY konsanstrasyonları da artmaktadır.

56. Doygunluk indeksinin tedavi öncesi AUC_{DI} yanıtı ile AUC_{glukoz} yanıtı arasında (r= 0.646; p=0.023) pozitif yönde istatistiki olarak önemli bir ilişki bulunmuştur.

57. Tedavi sonrası AUC_{PYY} ve AUC_{DI} arasında negatif yönde (r=-0.504; p=0.033) önemli ilişki bulunmuştur.

58. Tedavi sonrası AUC_{PYY} ve AUC_{CCK} arasında (r=0.675; p=0.006) pozitif ilişki bulunmuştur.

59. Bazal CCK ile PYY arasında (r=0.544, p=0.020) istatistiksel olarak önemli ölçüde pozitif bir ilişki görülmüştür.

60. AUC_{CCK} ile AUC_{PYY} arasında (r=0.747, p=0.001) pozitif ilişki bulunmuştur.

61. Kontrol grubunda açlık insülin değerleri ile açlık kolesistokinin değerleri ve açlık insülin ile DI'nin açlık değerleri zayıf ancak önemli ölçüde negatif yönde ilişkili bulunmuştur (sırasıyla; r=-0.559, p=0.020; r=-0.563, p=0.019). İnsülin açlık değeri artarken açlıkta ölçülen CCK ve doygunluk yanıtı azalmaktadır.

62. Kontrol grubunda total kolesterol ile HOMA-IR önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (r=0.521, p=0.032). Yaş ile doygunluk indeksinin AUC değerleri negatif yönde ilişkili bulunmuştur (r=-0.744, p=0.000). Yaş arttıkça doygunluk yanıtı azalmaktadır. Doygunluk indeksinin AUC değerleri ile bazal BMH değerleri pozitif yönde ilişkili bulunmuştur (r=0.533, p=0.023).

63. Hem hasta hem de kontrol grubunda HOMA-IR ve FAI indeksi, ölçülen her 3 hormon ve doygunluk indeksi ile anlamlı yönde ilişkili bulunmamıştır (bkz. Tablo 4.16.2).

64. Yağsız doku kütlesi ve yağ kütlesi açlık ghrelin ve AUC_{ghr} değerleri ile zayıf ve negatif yönde ancak istatistiksel olarak önemli olmayan bir ilişki göstermiştir.

65. Testosteron değerleri açlık ghrelin değerleri ile sınırda önemli ve zayıf bir ilişki göstermiştir. Testosteron ile AUC_{ghr} değerleri de zayıf ancak istatistiki olarak önemli bir ilişki göstermiştir (sırası ile r=0.469, p=0.050 ve r=0.579, p=0.012).

ÖNERİLER

- Besin alımı ve enerji regülasyonunun PKOS hastalarında test edilebilmesi için daha çok sayıda hastanın dahil edildiği, en az 6 ay süre gibi uzun dönem stratejilerinin hedef alındığı, randomize kontrollü klinik çalışmalara gereksinim vardır.

- Bozulan enerji metabolizmasındaki mekanizmalar netleştikçe periferal hormonların veya merkezi nöropeptid sinyallerini temel alan tedaviler bireysel olarak düzenlenebilir. Örneğin leptin yetersizliğinin leptin verilmesi ile başarılı tedavi elde edildiği gibi.

- Oldukça karmaşık olan hipokampus fonksiyonları bugün tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Bu hormonların bilinen etkilerinin yanı sıra, işlevsel olarak oluşturabilecekleri değişikliklerin anlaşılabilmesi için ek çalışmalara gereksinim vardır.

- PKOS'lu olup diyabete yatkın olan bireylerin en az yılda bir kez şeker yükleme testi yaptırmaları, erken dönemde diyabet hastalığını yakalamak ve tedavisini başlatmak açısından önemlidir.

- Periyodik olarak doktor ve diyetisyen gözetimi altında olmak, hastalık seyri ve kontrolü açısından son derece önem taşır.

- Beslenme tedavisi PKOS'lu kadınlar için çok önemli bir girişimdir. Diyetetik profesyonelleri kadın sağlığında önemli bir rol oynayabilir.

- Diğer bireylere göre biraz daha zor kilo kontrolü sağlayan PKOS hastaları, sendromla baş etmede çok önemli iyileşmeler sağlayacağından davranış değişikliği stratejileri geliştirmeli ve gerekirse psikolojik desteğe başvurmalıdır.

- İnsülin düzeylerinin yeme düzeninde değişimler yaratıp yaratmadığını anlamak için haftada 1 veya 15 günde bir defa düzenli olarak tartılınması gerekmektedir.

- Sağlığı etkileyen çevresel etmenler çok fazla olduğundan sağlığı korumanın zor olduğu bu günlerde rafine besinlerle beslenilmemesi, düşük enerjili, posa içeriği yüksek besinlerin artırılması ve hazır yiyeceklerin en az oranda tüketilmesi önemlidir. Hazır yiyecek tüketilse bile gün içerisindeki toplam yiyecek grubunun alınacak miktarına dikkat edilmesi ve besinlerin yer değiştirilerek tüketilmesi önemlidir.

- Ambalajlı besinleri satın alırken besin etiketlerinin iyi okunması, glisemik indeksi artırmamak adına, eklenmiş fruktoz ve sukroz gibi eklenmiş basit karbonhidrat içeriği yüksek hazır yiyeceklerden uzak kalınması gereklidir.

- Dengeli düzenlenmiş diyet tüketimi ile yeterli miktarda besin öğesi, vitamin ve mineral alınmaktadır. Bu nedenle gerekmedikçe besin destekleri kullanılmamalıdır. Düşük enerjili diyet tüketen, alkol veya sigara kullanan bireylere veya bazı hastalıkları bulunan bireylere besin desteği verilebilir.

- Uzun vadede kardiyovasküler hastalık riski gelişmesini kontrol etmek açısından kolesterol dengesini ve sağlığı korumak önemlidir. Bu nedenle kolesterol kontrolü ve sağlığı korumak için bitki stanol veya sterollerinin yaklaşık 2g/gün alınması sağlanabilir (2 g/gün fitosterol LDL düzeylerini %13 oranında azaltabilmektedir).

- Alternatif tamamlayıcı besinlerden yaralanılacaksa eğer kan glukozunun düzenlenmesi için doktor ve diyetisyen kontrolünde krom pikolinat bileşiklerinden, tarçın gibi çeşni vericilerden, omega-3 yağ asidi, alfa-lipoik asit, biotin, magnezyum desteklerinden yararlanıbilinir.

- Değiştirilmiş diyet bileşiminin iştah düzenlenmesi dahil olmak üzere PKOS'un sonuçlarını nasıl etkilediği, tip 2 DM, KVH ve üreme sonuçları gibi

risk profilinde veya gidişatında pek çok iyileşmeler sağlayacağı bir gerçektir.

- Bu nedenle normal ağırlıkta olan bireylerde, ağırlık kaybı gereksinimi olmasa da ileriye yönelik klinik diyetetik tedavinin metabolik parametrelerle birlikte ideal ağırlığın korunmasının sürdürülmesinde oldukça fark yaratacağı görülecektir.

- Gün içerisinde tüketilen öğün sayısı ve öğün atlama durumu da vücut bileşimini etkilediğinden vücut bileşiminin iyileştirilmesi son derece önemlidir.

- Bazal metabolizmanın düşürülmemesi açısından ana öğünlerin atlanılmaması, porsiyon büyüklüğüne dikkat edilmesi ve kahvaltı öğünü tüketiminin özellikle sağlanması önemlidir.

- PKOS'luların çoğunluğunda ID geliştiğinden veya gelişme riski olduğundan iştah denetiminin sağlanması ve kan şekerinin kontrol altına alınması için ara öğün tüketilmesi önemlidir.

- Ara öğünde ne tüketildiği kadar ne kadar tüketildiğine çok dikkat edilmelidir. Bu hastalarda protein ile birlikte bir miktar karbonhidrat içerikli besinlerin bir arada verilmesi veya tokluk hissi yaratan besinlerin tüketilmesi önem taşır.

- Glisemik indeksi ve glisemik yükü düşük, posa içeriği yüksek bir diyet programının uygulanması daha uzun süre tokluk hissi gelişmesini ve iştahın kontrol edilmesini sağlayacaktır.

- Diyetin, çoklu doymamış yağ asidi ve tekli doymamış yağ asidi oranından uygun hale getirilmesi ve toplam enerjinin yağdan gelen oranının sınırlanması önem taşır.

- Doymuş yağ tüketiminin toplam enerjinin %10'undan fazla olmaması, trans yağ alımının sıfırlanması,
- Diyet örüntüsüne uygun miktarlarda zeytin, zeytinyağı gibi tekli doymamış yağ asidi tüketimine önem verilmesi,
- Çoklu doymamış yağ asitlerinden omega-3 alımı için balık, fındık, ceviz gibi besinlerin tüketimine önem verilmesi,
- Amerikan Kalp Birliği'nin de önerilerine göre omega-3 alımı için haftada en az iki defa (beyaz ton balığı, somon, uskumru, ringa, sardalye gibi) yağlı balık ve yağlı deniz ürünlerinin tüketimine önem veriimesi,
- Yağlı yiyeceklerden ve şekerlemelerden uzak durulması,
- Öğünlerde yağsız protein kaynaklarının tüketimine önem verilemesi,
- Günde en az 5 porsiyon sebze- meyve tüketiminin sağlanması,
- D vitamini alımına dikkat edilmesi, gerekirse desteğine başvurulması,
- Sodyum alımının ≤2300 mg/gün olarak sınırlanması,
- Sıcak havalarda egzersiz öncesinde tuzlu kraker tarzında hafif atıştırmalıklar tüketilmesi veya mineralli su içilmesi,
- İştah kontrolünun sağlanmasında hidrasyonun, gereksinime göre özellikle su içilmesinin sağlanmasına dikkat edilmelidir.
- Menü planlamasının yapılması, porsiyon büyüklüğünün hesaplanmasında gerektiğinde besin modellerinden yararlanılması,
- Beslenme günlüğünün tutulması ve besin çeşitliliğinden yaralanılması oldukça faydalıdır.
- Polikistik over tanısı konulmuş bireylerin sağlıklı ve dengeli beslenmeleri ile beraber düzenli fiziksel aktivite alışkanlığı kazanarak ideal ağırlığa

ulaşmaları ve ideal ağırlıklarını sürekli kılmaları gerekmektedir. Böylelikle PKOS semptomlarından ve hastalık risklerinden korunabilir veya bu riskleri aza indirgeyebilirler.

- PKOS'ta adolesansta erken tanı, yetişkinlikte finansal ve duygusal güçlükleri önleyebilir.

- Özellikle 35 yaşından sonra hastalığın seyri iyileşse de sendrom biraz farklılaşmaktadır. Örneğin insülin direnci daha ağırlıklı seyrettiğinden yağ metabolizması diğer kişilere göre farklı bir hal alabilir. Bu nedenle kişilerin alması gereken günlük toplam enerjinin dört ana ve en az bir ara öğün şeklinde düzenlenmesi yağ oksidasyonunun düzenli olmasının sağlanmasında özellikle daha riskli olan ileriki yaşlarda çok etkili olacaktır.

- Özet olarak bütün tedavilerde olduğu gibi polikistik over sendromunda da öneriler yaşam tarzı değişikliği ile bitmektedir. Bu nedenle önemle hatırlatılmalıdır ki yaşam tarzı değişikliği hastalık seyrini iyileştirir ve yaşam kalitesini artırarak daha ileri hastalık komplikasyonlarını önlemektedir.

KAYNAKLAR

1.Azziz, R., Woods, K.S., Reyna, R., Key, T.J., Knochenhauer, E.S.,Yildiz, B.O. (2004) The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (6), 2745-2749.

2.Ehrmann, D.A. (2005) Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 352 (12), 1223-1236.

3.Sam, S.,Dunaif, A. (2003) Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab*, 14 (8), 365-370.

4.Yıldız, B.O. (2008) Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome: risk-benefit assessment. *Semin Reprod Med*, 26 (1), 111-120.

5.Baysal, A. (2005). Besin Alımını Etkileyen Hormonal ve Genetik Faktörler: şişmanlık İlintisi. A. Baysal (Ed.). Beslenme ve Diyet Dergisi. Ankara: Ata Ofset Matbaacılık

6.Horejsi, R., Möller, R., Rackl, S., Giuliani, A., Freytag, U., Crailsheim, K. ve diğerleri. (2004) Android subcutaneous adipose tissue topography in lean and obese women suffering from PCOS: comparison with type 2 diabetic women. *American Journal of Physical Anthropology*, 124 (3), 275-281.

7.Moran, L.J., Noakes, M., Clifton, P.M., Wittert, G.A., Le Roux, C.W., Ghatei, M.A. ve diğerleri. (2007) Postprandial ghrelin, cholecystokinin, peptide YY, and appetite before and after weight loss in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86 (6), 1603.

8.Arora, S. (2006) Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity-a review. *Neuropeptides*, 40 (6), 375-401.

9.Çınar, N. (2009). Polikistik Over Sendromunda Etinil Estradiol-Drospirenon Tedavisinin Etinil Estradiol-Drospirenon ve Metformin Tedavisiyle Karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tezi, Ankara.

10.Gallo, M., Lopez, L., Grimes, D., Schulz, K.,Helmerhorst, F. (2006) Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* (1), CD003987.

11.Sağsöz, N., Orbak, Z., Noyan, V., Yücel, A., Uçar, B.,YIldIz, L. (2009) The effects of oral contraceptives including low-dose estrogen and drospirenone on the concentration of leptin and ghrelin in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 92 (2), 660-666.

12.Harmancı, A.,Yıldız, B.O. (2011) Polikistik Over Sendromu: Patogenez ve Metabolik Değişiklikler. *Türkiye Klinikleri J Endocrin Special Topics*, 4 (1), 24-34.

13.Orhan, Y.,Bozbora, A. (2008). Obezite (c. 1). İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd.Şti.

14.Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. (2000) *World Health Organ Tech Rep Ser*, 894, i-xii, 1-253.

15.Pekcan, G. (2008). Şişmanlık Belirleyicileri: Bugün ve Gelecek İçin Olası Senaryolar. A. Baysal & M. Bas (Ed.). Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi (c. 1, s. 1-11). Ankara: Türkiye Diyetisyenler Derneği, Express Baskı A.Ş.

16.Gültekin, H., Şahin, S., Budak, N. (2008) Beslenme Davranışı: Farmakolojik Hedef Moleküller. *Eriyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13 (1), 77-87.

17.Baş, M. (2008). Yeme Bozukluklarına Diyetsel Yaklaşım ve Ağırlık Yönetimi İlişkisi. M. Baş & A. Baysal (Ed.). Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi (c. 1, s. 205). Ankara: Türkiye Diyetisyenler Derneği.

18.Miles, J.M.,Jensen, M.D. (2005) Counterpoint: visceral adiposity is not causally related to insulin resistance. *Diabetes Care*, 28 (9), 2326-2328.

19.Yamashita, S., Nakamura, T., Shimomura, I., Nishida, M., Yoshida, S., Kotani, K. ve diğerleri. (1996) Insulin resistance and body fat distribution. *Diabetes Care*, 19 (3), 287-291.

20.Folsom, A.R., Kaye, S.A., Sellers, T.A., Hong, C.P., Cerhan, J.R., Potter, J.D. ve diğerleri. (1993) Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA*, 269 (4), 483-487.

21.Seidell, J.C. (1995) The impact of obesity on health status: some implications for health care costs. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 19 Suppl 6, S13-16.

22.Baysal, A. (2008). Beden Ağırlığının Denetimi. A. Baysal, M. Aksoy, H.T. Besler, N. Bozkurt, S. Keçecioğlu, T.K. Merdol, G. Pekcan, S.M. Mercanlıgil & E. Yıldız (Ed.). Diyet El Kitabı (5. bs., s. 39-65). Ankara: Hatipoğlu Yayınevi

23.Güldiken, S. (2010) İnsülin Direnci ve Tedavisi. *Actual Medicine*, Cilt 18 (Sayı7), sf10-17.

24.Abate, N., Garg, A., Peshock, R., Stray-Gundersen, J.,Grundy, S. (1995) Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *Journal of Clinical Investigation*, 96 (1), 88.

25.Carey, D.G., Jenkins, A.B., Campbell, L.V.,Freund, J., Chisholm, D. J. (1996) Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes*, 45 (5), 633-638.

26.Lemieux, S., Prud'homme, D., Nadeau, A., Tremblay, A., Bouchard, C.,Despres, J.P. (1996) Seven-year changes in body fat and visceral adipose tissue in women. Association with indexes of plasma glucose-insulin homeostasis. *Diabetes Care*, 19 (9), 983-991.

27.Peiris, A., Struve, M.,Kissebah, A. (1987) Relationship of body fat distribution to the metabolic clearance of insulin in premenopausal women. *International Journal of Obesity*, 11 (6), 581.

28.Boden, G., Chen, X., Ruiz, J., White, J.,Rossetti, L. (1994) Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *Journal of Clinical Investigation*, 93 (6), 2438.

29.Roden, M., Price, T., Perseghin, G., Petersen, K., Rothman, D., Cline, G. ve diğerleri. (1996) Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 97 (12), 2859-2865.

30.Rebuffe-Scrive, M., Anderson, B., Olbe, L.,Björntorp, P. (1990) Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots in severely obese men and women. *Metabolism*, 39 (10), 1021-1025.

31.Zierath, J., Livingston, J., Thörne, A., Bolinder, J., Reynisdottir, S., Lönnqvist, F. ve diğerleri. (1998) Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway. *Diabetologia*, 41 (11), 1343-1354.

32.Ferrannini, E., Barrett, E.,Bevilacqua, S., DeFronzo, RA. (1983) Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *Journal of Clinical Investigation*, 72 (5), 1737.

33.Grassi, A. (2007). The Dietitian's Quide to Polycystic Ovary Syndrome: Luca Publishing, Haverford, PA.

34.Brand-Miller, J., Hayne, S., Petocz, P.,Colagiuri, S. (2003) Low–Glycemic Index Diets in the Management of Diabetes. *Diabetes Care*, 26 (8), 2261-2267.

35.Flint, A., Gregersen, N.T., Gluud, L.L., Moller, B.K., Raben, A., Tetens, I. ve diğerleri. (2007) Associations between postprandial insulin and blood glucose responses, appetite sensations and energy intake in normal weight and overweight individuals: a meta-analysis of test meal studies. *British Journal of Nutrition*, 98 (1), 17-25.

36.Futterweit, W.,Ryan, G. (2006). A Patient's Quide to PCOS. Understanding and Reversing Polycystic Ovary Syndrome (First bs.). New York: US.
37.Brand-Miller, J., Nadir, F.,Kate, M. (2004). The New Glucose Revolution Quide to Living Well with PCOS. Cambridge: Da Capo Press, Cambridge
38.U.S. Department of Health and Human Services. 15 Mart, 2012, Ağ Sitesi: http://www.womenshealth.gov/publications/our-publications/fact-sheet/polycystic-ovary-syndrome.cfm
39.Yıldız, B.O. (1998). Hiperandrojenemili ve hiperandrojenemisiz polikisitik over sendromu olgularında insülin rezistansı, insülin sekresyonu ve glukoz toleranslarının değerlendirilmesi Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
40.Balen, A.H., Conway, G.S., Kaltsas, G., Techatrasak, K., Manning, P.J., West, C. ve diğerleri. (1995) Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod*, 10 (8), 2107-2111.
41.Boomsma, C.M., Eijkemans, M.J., Hughes, E.G., Visser, G.H., Fauser, B.C.,Macklon, N.S. (2006) A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*, 12 (6), 673-683.
42.Cussons, A.J., Stuckey, B.G.,Watts, G.F. (2006) Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. *Atherosclerosis*, 185 (2), 227-239.
43.Wild, S., Pierpoint, T., McKeigue, P.,Jacobs, H. (2000) Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 52 (5), 595-600.
44.Fogel, R.B., Malhotra, A., Pillar, G., Pittman, S.D., Dunaif, A.,White, D.P. (2001) Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (3), 1175-1180.
45.Pillay, O., Te Fong, L., Crow, J., Benjamin, E., Mould, T., Atiomo, W. ve diğerleri. (2006) The association between polycystic ovaries and endometrial cancer. *Hum Reprod*, 21, 924-929.
46.Serintürk, Y. (2008). Polikistik Over Sendromu ve Beslenme İlişkisi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
47.Mahan, L.K.,Escott-Stump, S. (2004). Krause's Food Nutrition and Diet Therapy (11th bs.). Philadelphia (USA): Saunders.
48.Yen, S.S.C., Jaffe, R.B.,Barbieri, R.L. (1986). Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management: Saunders.
49.Norman, R.J., Masters, S.C., Hague, W., Beng, C., Pannall, P.,Wang, J.X. (1995) Metabolic approaches to the subclassification of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 63 (2), 329-335.
50.Gürgan, T., Bozdag, G. (2005) Polycystic Ovary Syndrome and Recent Diagnostic Criterion. *Turkish German Gynecol Assoc* 6(3), 244-246.
51.Diamanti-Kandarakis, E., Kouli, C.R., Bergiele, A.T., Filandra, F.A., Tsianateli, T.C., Spina, G.G. ve diğerleri. (1999) A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab*, 84 (11), 4006-4011.
52.The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. (2004) *Fertil Steril*, 81 (19-25).
53.Knochenhauer, E.S., Key, T.J., Kahsar-Miller, M., Waggoner, W., Boots, L.R.,Azziz, R. (1998) Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 83 (9), 3078-3082.

54.Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). (2004) *Hum Reprod*, 19 (1), 41-47.
55.Balen, A.H., Laven, J.S., Tan, S.L.,Dewailly, D. (2003) Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update*, 9 (6), 505-514.
56.Balen, A., Homburg, R.,Franks, S. (2009) Defining polycystic ovary syndrome. *BMJ*, 338, a2968.
57.Green, B.B., Weiss, N.S.,Daling, J.R. (1988) Risk of ovulatory infertility in relation to body weight. *Fertil Steril*, 50 (5), 721-726.
58.Lake, J.K., Power, C.,Cole, T.J. (1997) Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21 (6), 432-438.
59.Svendsen, P.F., Nilas, L., Norgaard, K., Jensen, J.E.,Madsbad, S. (2008) Obesity, body composition and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 23 (9), 2113-2121.
60.Hartz, A.J., Rupley, D.C.,Rimm, A.A. (1984) The association of girth measurements with disease in 32,856 women. *Am J Epidemiol*, 119 (1), 71-80.
61.Laitinen, J., Taponen, S., Martikainen, H., Pouta, A., Millwood, I., Hartikainen, A.L. ve diğerleri. (2003) Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27 (6), 710-715.
62.Nestler, J.E. (2000) Obesity, insulin, sex steroids and ovulation. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24 Suppl 2, S71-73.
63.Nader, S.,Diamanti-Kandarakis, E. (2006) Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Human Reproduction*, 22 (2), 317.
64.Pasquali, R., Antenucci, D., Casimirri, F., Venturoli, S., Paradisi, R., Fabbri, R. ve diğerleri. (1989) Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 68 (1), 173.
65.Ovesen, P., Moller, J., Ingerslev, H.J., Jørgensen, J., Mengel, A., Schmitz, O. ve diğerleri. (1993) Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 77 (6), 1636.
66.Poretsky, L., Cataldo, N.A., Rosenwaks, Z.,Giudice, L.C. (1999) The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocrine Reviews*, 20 (4), 535.
67.Skrha, J., Haas, T., Sindelka, G., Prazny, M., Widimsky, J., Cibula, D. ve diğerleri. (2004) Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (1), 135-141.
68.Legro, R.S., Finegood, D.,Dunaif, A. (1998) A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 83 (8), 2694-2698.
69.Carmina, E.,Lobo, R.A. (2004) Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 82 (3), 661-665.
70.Rabasa-Lhoret, R., Bastard, J.P., Jan, V., Ducluzeau, P.H., Andreelli, F., Guebre, F. ve diğerleri. (2003) Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states. *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (10), 4917-4923.

71.Legro, R.S., Castracane, V.D.,Kauffman, R.P. (2004) Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv*, 59 (2), 141-154.

72.Diamanti-Kandarakis, E., Kouli, C., Alexandraki, K.,Spina, G. (2004) Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (3), 1273-1276.

73.Moran, L.J. (2007). Dietary Management fo Polycystic Ovary Syndrome.Doctor of Philosophy in Medical Science, University of Adelaide, CSIRO Human Nutrition

74.Tural, Ü. (2000) Oreksinler ve yeme davranışının kontrolü. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 10, 160-165.

75.Harmancı, A.,Yıldız, B.O. Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Oral Kontraseptif - Anti Androjen Kullanımı ve Kardiyo-Metabolik Risk. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Ünitesi Tezi, Ankara.

76.Yıldız, B.O., Suchard, M.A., Wong, M.L., McCann, S.M.,Licinio, J. (2004) Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101 (28), 10434.

77.Moran, L., Lombard, C.,Noakes, M. (2009) Is there a need for clinical practice quidelines for dietary treatment of women with polycystic ovary syndrome? *Nutrition and Dietetics*, 66, 249-251.

78.Balen, A. (2006) Surgical treatment of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 20 (2), 271-280.

79.Van Santbrink, E.J.,Fauser, B.C. (2006) Ovulation induction in normogonadotropic anovulation (PCOS). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 20 (2), 261-270.

80.Pasquali, R.,Gambineri, A. (2006) Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 154 (6), 763-775.

81.Clark, A.M., Thornley, B., Tomlinson, L., Galletley, C.,Norman, R.J. (1998) Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod*, 13 (6), 1502-1505.

82.Wing, R.R., Marcus, M.D., Salata, R., Epstein, L.H., Miaskiewicz, S.,Blair, E.H. (1991) Effects of a very-low-calorie diet on long-term glycemic control in obese type 2 diabetic subjects. *Arch Intern Med*, 151 (7), 1334-1340.

83.Kelley, D.E., Wing, R., Buonocore, C., Sturis, J., Polonsky, K.,Fitzsimmons, M. (1993) Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 77 (5), 1287-1293.

84.Di Buono, M., Hannah, J.S., Katzel, L.I.,Jones, P.J.H. (1999) Weight loss due to energy restriction suppresses cholesterol biosynthesis in overweight, mildly hypercholesterolemic men. *Journal of Nutrition*, 129 (8), 1545-1548.

85.Weinsier, R.L., James, L.D., Darnell, B.E., Wooldridge, N.H., Birch, R., Hunter, G.R. ve diğerleri. (1992) Lipid and insulin concentrations in obese postmenopausal women: separate effects of energy restriction and weight loss. *Am J Clin Nutr*, 56 (1), 44-49.

86.Neter, J.E., Stam, B.E., Kok, F.J., Grobbee, D.E.,Geleijnse, J.M. (2003) Influence of weight reduction on blood pressure - A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*, 42 (5), 878-884.

87.Goodpaster, B.H., Kelley, D.E., Wing, R.R., Meier, A.,Thaete, F.L. (1999) Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes*, 48 (4), 839-847.

88.Markovic, T.P., Jenkins, A.B., Campbell, L.V., Furler, S.M., Kraegen, E.W.,Chisholm, D.J. (1998) The determinants of glycemic responses to diet restriction and weight loss in obesity and NIDDM. *Diabetes Care*, 21 (5), 687-694.

89.Klein, S., Burke, L.E., Bray, G.A., Blair, S., Allison, D.B., Pi-Sunyer, X. ve diğerleri. (2004) Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease - A statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism - Endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, 110 (18), 2952-2967.

90.Freedman, M.R., King, J.,Kennedy, E. (2001) Popular diets: A scientific review - Executive summary. *Obesity Research*, 9, 1S-40S.

91.Tamer, S. (2011). Sağlıklı Vücut Ağırlığı, Ağ Sitesi: www.nutrizone.com

92.TARTI. (ty). Ürün Kataloğu. İstanbul: Dış Ticaret ve Pazarlama Ltd. Şti.

93.Merdol, T.K., Alphan, E.,Hıncal, F. (Nisan 2008). Endokannabinoid Sistem: Kardiyovasküler Risk Faktörleri Yönetminde Yeni bir Tedavi Hedefi Olabilir mi? A. Oto & T. K. Merdol (Ed.). Türk Kardiyoloji Seminerleri (c. 8, s. 169-178). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Yayımevi.

94.Gosman, G.G., Katcher, H.I.,Legro, R.S. (2006) Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. *Human reproduction update*, 12 (5), 585-601.

95.Özata, M. (2009). Zayıflama-Diyet-Metabolizma-Kilo verme 14/08/2011, Ağ Sitesi: http://www.zayiflamacenter.com

96.Cummings, D.E.,Overduin, J. (2007) Gastrointestinal regulation of food intake. *The Journal of clinical investigation*, 117 (1), 13-23.

97.Saltık-Temizel, İ.N. (2008;) İştahsız Çocuk. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 51: (3), 176-181.

98.Baynes, K.C.R., Dhillo, W.S.,Bloom, S.R. (2006) Regulation of food intake by gastrointestinal hormones. *Current opinion in gastroenterology*, 22 (6), 626.

99.Tai, M.M., Castillo, P.,Pi-Sunyer, F.X. (1991) Meal size and frequency: effect on the thermic effect of food. *American Journal of Clinical Nutrition*, 54 (783-7).

100.Yurttagül, M. (1995) Hafif Şişman ve Şişman Kadınların Beslenme Alışkanlıkları ve Zayıflamaya İlişkin Tutum ve Davranışları. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 24 (1), 59-73.

101.Chaput, J.,Tremblay, A. (2008) The glucostatic theory of appetite control and the risk of obesity and diabetes. *International journal of obesity*, 33 (1), 46-53.

102.Levitsky, D.A. (2008) The control of food intake and the regulation of body weight in humans. *Appetite and Food Intake: Behavioral and Physiological Considerations*, 21-42.

103.Wren, A.,Bloom, S. (2007) Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology*, 132 (6), 2116-2130.

104.Stanley, S., Wynne, K., McGowan, B.,Bloom, S. (2005) Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev*, 85 (4), 1131-1158.

105.Wilding, J.P. (2002) Neuropeptides and appetite control. *Diabet Med*, 19 (8), 619-627.

106.Woods, S.C. (2004) Gastrointestinal satiety signals I. An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 286 (1), G7-13.

107.Huda, M., Wilding, J.,Pinkney, J. (2006) Gut peptides and the regulation of appetite. *Obesity Reviews*, 7 (2), 163-182.

108.Baskin, D.G., Figlewicz Lattemann, D., Seeley, R.J., Woods, S.C., Porte Jr, D.,Schwartz, M.W. (1999) Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. *Brain research*, 848 (1-2), 114-123.

109.Baskin, D.G., Figlewicz Lattemann, D., Seeley, R.J., Woods, S.C., Porte, D., Jr.,Schwartz, M.W. (1999) Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. *Brain Res*, 848 (1-2), 114-123.

110.Schwartz, G.J. (2004) Biology of eating behavior in obesity. *Obes Res*, 12 Suppl 2, 102S-106S.

111.Sorensen, L.B., Moller, P., Flint, A., Martens, M.,Raben, A. (2003) Effect of sensory perception of foods on appetite and food intake: a review of studies on humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27 (10), 1152-1166.

112.Moran, T. (2009) Gut peptides in the control of food intake. *International Journal of Obesity*, 33, S7-S10.

113.Degen, L., Matzinger, D., Drewe, J.,Beglinger, C. (2001) The effect of cholecystokinin in controlling appetite and food intake in humans. *Peptides*, 22 (8), 1265-1269.

114.Kissileff, H.R., Carretta, J.C., Geliebter, A.,Pi-Sunyer, F.X. (2003) Cholecystokinin and stomach distension combine to reduce food intake in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 285 (5), R992-998.

115.Ballinger, A., McLoughlin, L., Medbak, S.,Clark, M. (1995) Cholecystokinin is a satiety hormone in humans at physiological post-prandial plasma concentrations. *Clin Sci (Lond)*, 89 (4), 375-381.

116.Gibbs, J., Young, R.C.,Smith, G.P. (1973) Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol*, 84 (3), 488-495.

117.West, D.B., Greenwood, M.R., Sullivan, A.C., Prescod, L., Marzullo, L.R.,Triscari, J. (1987) Infusion of cholecystokinin between meals into free-feeding rats fails to prolong the intermeal interval. *Physiol Behav*, 39 (1), 111-115.

118.Burton-Freeman, B., Davis, P.A.,Schneeman, B.O. (2002) Plasma cholecystokinin is associated with subjective measures of satiety in women. *Am J Clin Nutr*, 76 (3), 659-667.

119.Holt, S., Brand, J., Soveny, C.,Hansky, J. (1992) Relationship of satiety to postprandial glycaemic, insulin and cholecystokinin responses. *Appetite*, 18 (2), 129-141.

120.Batterham, R.L., Heffron, H., Kapoor, S., Chivers, J.E., Chandarana, K., Herzog, H. ve diğerleri. (2006) Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. *Cell Metab*, 4 (3), 223-233.

121.Adrian, T.E., Ferri, G.L., Bacarese-Hamilton, A.J., Fuessl, H.S., Polak, J.M.,Bloom, S.R. (1985) Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*, 89 (5), 1070-1077.

122.Imamura, M. (2002) Effects of surgical manipulation of the intestine on peptide YY and its physiology. *Peptides*, 23 (2), 403-407.

123.Saylan, F. (2008). Sağlıklı Gebelerin Serum Ghrelin, Leptin, Lipid Profili ve Büyüme Faktörleri ile Yenidoğan Doğum Ağırlıkları Arasındaki İlişki. T.C. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tezi, Afyonkarahisar.

124.Balki, S. (2008). Ghrelin, Leptin ve Melatonin Hormonlarının Erkek Sıçanlarda Hipokampüsteki Katekolaminerjik Nörotransmitter Düzeylerine Etilerinin Araştırılması. T.C. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Elazığ.

125.Muccioli, G., Tschöp, M., Papotti, M., Deghenghi, R., Heiman, M.,Ghigo, E. (2002) Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *European Journal of Pharmacology*, 440 (2-3), 235-254.

126.Gaytan, F., Barreiro, M.L., Chopin, L.K., Herington, A.C., Morales, C., Pinilla, L. ve diğerleri. (2003) Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88 (2), 879.

127.Cummings, D.E., Purnell, J.Q., Frayo, R.S., Schmidova, K., Wisse, B.E.,Weigle, D.S. (2001) A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50 (8), 1714.

128.Shiiya, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M.S., Tanaka, M. ve diğerleri. (2002) Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87 (1), 240.

129.Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K. ve diğerleri. (2001) A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409 (6817), 194-198.

130.Wren, A., Seal, L., Cohen, M., Brynes, A., Frost, G., Murphy, K. ve diğerleri. (2001) Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86 (12), 5992.

131.Tschöp, M., Smiley, D.L.,Heiman, M.L. (2000) Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 407 (6806), 908-913.

132.Kojima M., H.H. (1999) Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402, 656-660.

133.Yücel, A., Noyan, V.,Sağsöz, N. (2006) The association of serum androgens and insulin resistance with fat distribution in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 126 (1), 81-86.

134.Purnell, J., Cummings, D.,Weigle, D. (2006) Changes in 24-h area-under-the-curve ghrelin values following diet-induced weight loss are associated with loss of fat-free mass, but not with changes in fat mass, insulin levels or insulin sensitivity. *International Journal of Obesity*, 31 (2), 385-389.

135.Leidy, H.,Williams, N. (2006) Meal energy content is related to features of meal-related ghrelin profiles across a typical day of eating in non-obese premenopausal women. *Hormone and Metabolic Research*, 38 (5), 317.

136.Erdmann, J., Töpsch, R., Lippl, F., Gussmann, P.,Schusdziarra, V. (2004) Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin, and glucose. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89 (6), 3048.

137.Stull, A.J., Apolzan, J.W., Thalacker-Mercer, A.E., Iglay, H.B.,Campbell, W.W. (2008) Liquid and solid meal replacement products differentially affect postprandial appetite and food intake in older adults. *Journal of the American Dietetic Association*, 108 (7), 1226-1230.

138.Glintborg, D., Andersen, M., Hagen, C., Frystyk, J., Hulstrøm, V., Flyvbjerg, A. ve diğerleri. (2006) Evaluation of metabolic risk markers in polycystic ovary syndrome (PCOS). Adiponectin, ghrelin, leptin and body composition in hirsute PCOS patients and controls. *European Journal of Endocrinology*, 155 (2), 337-345.

139.Haqq, A.M., Farooqi, I.S., O'Rahilly, S., Stadler, D.D., Rosenfeld, R.G., Pratt, K.L. ve diğerleri. (2003) Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88 (1), 174.

140.Klein S, C.S., Alpers D. (2006). Alimentary Tract in Nutrition (10th bs.). Philadelphia, USA: LWW.

141.Valassi, E., Scacchi, M.,Cavagnini, F. (2008) Neuroendocrine control of food intake. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 18 (2), 158-168.

142.Stock, S., Leichner, P., Wong, A.C., Ghatei, M.A., Kieffer, T.J., Bloom, S.R. ve diğerleri. (2005) Ghrelin, peptide YY, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and hunger responses to a mixed meal in anorexic, obese, and control female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 (4), 2161-2168.

143.Baranowska, B., Radzikowska, M., Wasilewska-Dziubinska, E., Roguski, K.,Borowiec, M. (2000) Disturbed release of gastrointestinal peptides in anorexia nervosa and in obesity. *Diabetes Obes Metab*, 2 (2), 99-103.
144.French, S.J., Murray, B., Rumsey, R.D., Sepple, C.P.,Read, N.W. (1993) Preliminary studies on the gastrointestinal responses to fatty meals in obese people. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 17 (5), 295-300.
145.Bowen, J., Noakes, M.,Clifton, P.M. (2006) Appetite regulatory hormone responses to various dietary proteins differ by body mass index status despite similar reductions in ad libitum energy intake. *J Clin Endocrinol Metab*, 91 (8), 2913-2919.
146.Moran, L.J., Noakes, M., Clifton, P.M., Wittert, G.A., Tomlinson, L., Galletly, C. ve diğerleri. (2004) Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89 (7), 3337.
147.Schofl, C., Horn, R., Schill, T., Schlosser, H.W., Muller, M.J.,Brabant, G. (2002) Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 87 (10), 4607-4610.
148.Tezcan, S. (1992). Epidemiyoloji. Tıbbi Araştırmaların Yöntem Bilimi. Ankara: Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı, Yayın No: 92/1.
149.Burton, P.,Lightowler, H.J. (2006) Influence of bread volume on glycaemic response and satiety. *British Journal of Nutrition*, 96, 877-882.
150.Pekcan, G. (Şubat 2008). Beslenme Durumunun Saptanması [Elektronik Sürüm]. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı.
151.Kaya, A., Gedik, V.T., Bayram, F., Bahçeci, M., Sabuncu, T.,Tuzcu, A. (2009). Hipertansiyon, Obezite ve Lipid Metabolizması Hekim için Tanı ve Tedavi Rehberi (Rapor No). Ankara.
152.Pekcan, G. (2011). Beslenme Durumunun Saptanması. A. Baysal, M. Aksoy, H.T. Besler, N. Bozkurt, S. Keçecioğlu, T.K. Merdol, G. Pekcan, S.M. Mercanlıgil & E. Yıldız (Ed.). Diyet El Kitabı (s. 67-101). Ankara Hatipoğlu Yayınevi
153.WHO. Global Database on Body Mass Index, Ağ Sitesi: www.apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
154.Robert D. Lee, Nieman, D.C. (2007). Nutritional Assessment. (4th bs.): Colin H. Wheatley
155.Rakıcıoğlu N., Tek Acar N., Ayaz A.,Pekcan G. (2009). Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu Ölçü ve Miktarlar (2 bs.): Ankara Ata Ofset Matbaacılık.
156.Merdol Kutluay, T. (2003). Standart Yemek Tarifeleri, Toplu Beslenme Yapılan Kurumlar İçin (3 bs.). Ankara: Hatipoğlu Basım ve Yayım San. Tic. Ltd. Şti.
157.Baysal A., Merdol TK., Ciğerim N.,Sacır H. (2003). Türk Mutfağından Örnekler. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi
158.BeBIS (6.1) (2008). Beslenme Bilgi Sistemleri Turkish version. Nutrition Data Base Software. Data Bases: The German Food Code and Nutrient Data Base (BLS II.3, 1999) with additions from USDA-sr and other sources. Hohenheim University, Stuttgart, Germany: Istanbul; 2008.
159.IOM. Dietary Reference Intakes for Energy, C.F., Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Aminoacids (Macronutrients) (2005). National Academy of Science.
160.Matsuda, M.,De Fronzo, R.A. (1999) Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes care*, 22 (9), 1462.
161.Wallace, T.M., Levy, J.C.,Matthews, D.R. (2004) Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes care*, 27 (6), 1487.

162.DIA,Source. (2009) Human- Ghrelin- RIA KIPMR90 In Vitro Diagnostic Use.
163.Phoenix Pharmaceuticals, I. (2009) Human, Rat EIA Kit. *California*.
164.Abbott. (2011). Tıbbi amaçlı beslenme ürünleri, Ağ Sitesi: http://www.abbott.com.tr/beslenme_urunleri/pdf/ENSUREPlusKaramel200ml300kcal.pdf
165.Köksal, G. (Nisan 2008). Glisemik İndeks ve Glisemik Yükün Kardiyovasküler Hastalıkların Tıbbi Beslenme Tedavisindeki Yeri ve Etkinliği. A. Oto & T. K. Merdol (Ed.). Türk Kardiyoloji Seminerleri (c. 8, s. 195-205). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Yayımevi.
166.Hayran, M.,Hayran, M. (2011). Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik (1 bs.). Ankara: Art Ofset Matbaacılık Yayıncılık Organizasyon Ltd. Şti.
167.Rakıcıoğlu, N.,Yıldız, E.A. (2011) Energy and nutrient intake and food patterns among Turkish university students. *Nutrition Research and Practice*, 5 (2), 117.
168.Yaralı, H. (2011). Polikistik Over Kansere Davetiye 30 Aralık, 2011, Ağ Sitesi: http://www.trt.net.tr/Haber/HaberDetay.aspx?HaberKodu=25f0c7d2-88fc-4f0a-94fd-7549677a4574
169.Solomon, C.G. (1999) The Epidemiology of Polycystic Ovary Syndrome: Prevalence and Associated Disease Risks. *Endocrinology &Metabolism Clinics of North America*, 28 (2), 247-263.
170.Bhattacharya, S.M., Ghosh, M.,Nandi, N. (2011) Effects of drospirenone pill in Indian women with polycystic ovary syndrome. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*, 12.
171.Pérez-López, F.R. (2008) Clinical experiences with drospirenone: From reproductive to postmenopausal years. *Maturitas*, 60 (2), 78-91.
172.Drosdzol, A., Skrzypulec, V., Mazur, B.,Pawlińska-Chmara, R. (2008) Quality of life and marital sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 45 (Suppl 1), 93-92.
173.Coffey, S.,Mason, H. (2003) The effect of polycystic ovary syndrome on health-related quality of life. *Gynecological endocrinology*, 17 (5), 379-386.
174.Homan, G., Davies, M.,Norman, R. (2007) The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. *Human reproduction update*, 13 (3), 209-223.
175.Elsenbruch, S., Benson, S., Hahn, S., Tan, S., Mann, K., Pleger, K. ve diğerleri. (2006) Determinants of emotional distress in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 21 (4), 1092-1099.
176.Sağlık Çalışanlarında Obezite (Şişmanlık) ve Zayıflık Durumunun Belirlenmesi Araştırma Raporu. (Ağustos 2011). [Elektronik Sürüm]. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü.
177.Glintborg, D., Mumm, H., Hougaard, D.M., Ravn, P.,Andersen, M. (2012) Smoking is associated with increased adrenal responsiveness, decreased prolactin levels and a more adverse lipid profile in 650 white patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology* (00), 1-5.
178.Norman, R.J., Davies, M.J., Lord, J.,Moran, L.J. (2002) The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology and metabolism*, 13 (6), 251-257.
179.Flanagan, D., Moore, V., Godsland, I., Cockington, R., Robinson, J.S.,Phillips, D. (2000) Alcohol consumption and insulin resistance in young adults. *European journal of clinical investigation*, 30 (4), 297-301.

180.Kiechl, S., Willeit, J., Poewe, W., Egger, G., Oberhollenzer, F., Muggeo, M. ve diğerleri. (1996) Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large, prospective, cross sectional population study (Bruneck study). *BMJ*, 313 (7064), 1040-1044.

181.WHO. (2000). International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. World Health Organization.

182.Caan, B., Quesenberry Jr, C.,Coates, A. (1998) Differences in fertility associated with caffeinated beverage consu mption. *American journal of public health*, 88 (2), 270-274.

183.Stanton, C.K.,Gray, R.H. (1995) Effects of caffeine consumption on delayed conception. *American journal of epidemiology*, 142 (12), 1322-1329.

184.Hakim, R.B.,Gray, R.H., Zacur, H. (1998) Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. *Fertility and sterility*, 70 (4), 632-637.

185.Lee, W.Y., Jung, C.H., Park, J.S., Rhee, E.J.,Kim, S.W. (2005) Effects of smoking, alcohol, exercise, education, and family history on the metabolic syndrome as defined by the ATP III. *Diabetes research and clinical practice*, 67 (1), 70-77.

186.Marshall, K. (2001) Polycystic ovary syndrome: clinical considerations. *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic*, 6 (3), 272.

187.Kasim-Karakas, S.E., Almario, R.U., Gregory, L., Wong, R., Todd, H.,Lasley, B.L. (2004) Metabolic and endocrine effects of a polyunsaturated fatty acid-rich diet in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89 (2), 615-620.

188.Tıraş, B. (2010). Polikistik Over Sendromu ve Genetik 15 Mart, 2012, Ağ Sitesi: www.polikistikoversendromu.com

189.Azziz, R. (1994) The hyperandrogenic-insulin-resistant acanthosis nigricans syndrome: therapeutic response. *Fertility and sterility*, 61 (3), 570.

190.Legro, R.S., Gnatuk, C.L., Kunselman, A.R.,Dunaif, A. (2005) Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90 (6), 3236-3242.

191.Sandmaier, M. (1992). NIH The healthy heart handbook for women. U.S. Department of Health and Human Services: DIANE Publishing.

192.Arslan, P., Karaağaoğlu, N., Duyar, İ.,Güleç, E. (1993) Yüksek öğrenim gençlerinin beslenme alışkanlıklarının puanlandırma yöntemi ile değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 22 (2), 195-208.

193.Küçükerdönmez, Ö. (2008). Mevsimsel Değişikliklerin Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğrencilerinin Besin Tüketimi, Beslenme Alışkanlıkları, Antropometrik Ölçümleri ve Bazı Serum Vitamin Düzeyleri Üzerine Etkisi Hacettepe Universitesi, Ankara.

194.Matthys, C., De Henauw, S., Devos, C.,De Backer, G. (2003) Estimated energy intake, macronutrient intake and meal pattern of Flemish adolescents. *European journal of clinical nutrition*, 57 (2), 366-375.

195.By France, B., McDevitt, R., Prentice, A.M. (1997) Meal frequency and energy balance. *British Journal of Nutrition*, 77 (Suppl. I), S57-S70.

196.Goodman-Larson, A., Johnson, K.,Shevlin, K. The Effect of Meal Frequency on Preprandial Resting Metabolic Rate.

197.Speechly, D.,Buffenstein, R. (1999) Greater appetite control associated with an increased frequency of eating in lean males. *Appetite*, 33 (3), 285-297.

198.Kılıç, E.,Şanlıer, N. (Mart 2007) Üç Kuşak Kadınının Beslenme Alışkanlıklarının Karşılaştırılması. *Kastamonu Eğitim Dergisi* Cilt:15 (No:1), 31-44.

199.Grandjean, A.C.,Campbell, S.M. (2004). Hidrasyon: Yaşam İçin Sıvılar. (Y. Beyhan, Çev.). Monograf Serisi (s. 15). Washington: Amerika Birleşik Devletleri.

200.Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi. (2004). Ankara: H.Ü. Beslenme ve Diyetetik Bölümü. T.C Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü.

201.Otten, J.J., Hellwig, J.P.,Meyers, L.D. (2006). DRI, dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements: Natl Academy Pr.

202.European Food Safety Authority. (2010) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. Ağ sitesi: http://www.efsa.europa.eu. *EFSA Journal 2010*, 8: (3), 1461.

203.Study of Prevalent Factors of PCOS and Effect of Dietary Intake on Glycometabolism. (2012). Medical Research. Medical Research Paper for Sale. Erişim, http://www.res-medical.com/obstetrics-and-gynecology/68551.

204.WHO. (2003). World Health Organization Food Agriculture Organization of the United Nations WHO, J. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation: World Health Organization.

205.Katcher, H.I., Kunselman, A.R., Dmitrovic, R., Demers, L.M., Gnatuk, C.L., Kris-Etherton, P.M. ve diğerleri. (2009) Comparison of hormonal and metabolic markers after a high-fat, Western meal versus a low-fat, high-fiber meal in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 91 (4), 1175-1182.

206.Chotai, J., Smedh, K., Johansson, C., Nilsson, L.,Adolfsson, R. (2004) An epidemiological study on gender differences in self-reported seasonal changes in mood and behaviour in a general population of northern Sweden. *Nordic journal of psychiatry*, 58 (6), 429-437.

207.Aksoy, M. (1984). Beslenme ve Kanser. Ankara: H.Ü. Beslenme ve Diyetetik Bölümü.

208.Hackett, A., Appleton, D., Rugg-Gunn, A.,Eastoe, J. (1985) Some influences on the measurement of food intake during a dietary survey of adolescents. *Human nutrition. Applied nutrition*, 39 (3), 167.

209.Hebert, J., Gupta, P., Mehta, H., Ebbeling, C., Bhonsle, R.,Varghese, F. (2000) Sources of variability in dietary intake in two distinct regions of rural India: implications for nutrition study design and interpretation. *European journal of clinical nutrition*, 54 (6), 479.

210.Doyle, W., Crawley, H., Robert, H.,Bates, C. (1999) Iron deficiency in older people: interactions between food and nutrient intakes with biochemical measures of iron; further analysis of the National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 years and over. *European Journal of Clinical Nutrition*, 53 (7), 552.

211.Sheard, N.F., Clark, N.G., Brand-Miller, J.C., Franz, M.J., Pi-Sunyer, F.X., Mayer-Davis, E. ve diğerleri. (2004) Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes. *Diabetes Care*, 27 (9), 2266-2271.

212.Aksoy, M. (Aralık 2009). Beslenmemizde yeri olan çeşitli yiyecek ve besinlerin kanser hastalıklarında etkileşimleri. M. Tuncer (Ed.). Türkiye'de Kanser Kontrolü (s. 119). Ankara: T.C.Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi

213.Simopoulos, A.P. (2002) The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 56 (8), 365-379.

214.Samur, G.,Mercanlıgil, M.S. (Şubat 2008). Diyet Posası ve Beslenme (c. 1). Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı.

215.Howarth, N.C., Saltzman, E.,Roberts, S.B. (2001) Dietary fiber and weight regulation. *Nutrition Reviews*, 59 (5), 129-139.

216.Karaağaoğlu, N. (2001) Bilimsel Zayıflama Diyetlerinin İlkeleri. *I. Ulusal Obezite Kongresi Diyetisyenler Sempozyumu Sunuları. İstanbul*, sf. 99-112.

217.Nguyen, N., Fraser, R., Chapman, M., Bryant, L., Wishart, J., Holloway, R. ve diğerleri. (2006) Fasting and nutrient-stimulated plasma peptide-YY levels are elevated in critical illness and associated with feed intolerance: an observational, controlled study. *Critical Care*, 10 (6), R175.

218.Soriano-Guillén, L., Barrios, V., Campos-Barros, Á.,Argente, J. (2004) Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *The Journal of Pediatrics*, 144 (1), 36-42.

219.Ursavas, A., Ilcol, Y.O., Nalci, N., Karadag, M.,Ege, E. (2010) Ghrelin, leptin, adiponectin, and resistin levels in sleep apnea syndrome: Role of obesity. *Annals of Thoracic Medicine*, 5 (3), 161.

220.English, P., Ghatei, M., Malik, I., Bloom, S.,Wilding, J. (2002) Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87 (6), 2984-2984.

221.Maier, C., Riedl, M., Vila, G., Nowotny, P., Wolzt, M., Clodi, M. ve diğerleri. (2008) Cholinergic regulation of ghrelin and peptide YY release may be impaired in obesity. *Diabetes*, 57 (9), 2332.

222.Lomenick, J.P., Clasey, J.L.,Anderson, J.W. (2008) Meal-related changes in ghrelin, peptide YY, and appetite in normal weight and overweight children. *Obesity*, 16 (3), 547-552.

223.Brand, J.,Van Der Schouw, Y. (2010) Testosterone, SHBG and cardiovascular health in postmenopausal women. *International journal of Impotence Research*, 22 (2), 91-104.

224.Maljaars, P., Peters, H., Mela, D.,Masclee, A. (2008) Ileal brake: a sensible food target for appetite control. A review. *Physiology & Behavior*, 95 (3), 271-281.

225.Hirschberg, A.L., Byström, B., Carlström, K.,von Schoultz, B. (1996) Reduced serum cholecystokinin and increase in body fat during oral contraception. *Contraception*, 53 (2), 109-113.

226.Hirschberg., A.L., Naessen, S., Stridsberg, M., Byström, B.,Holte, J. (2004) Impaired cholecystokinin secretion and disturbed appetite regulation in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 19 (2), 79-87.

227.Kennedy, R., Kingsland, C., Rutherford, A., Hamilton, M.,Ledger, W. (2006) Implementation of the NICE guideline-recommendations from the British Fertility Society for national criteria for NHS funding of assisted conception. *Human Fertility*, 9 (3), 181-189.

228.WHO. (2008) Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation.

229.WHO. (2011) Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. WHO.

230.Coşar, E., Ucok, K., Akgun, L., Koken, G., Sahin, F.K., Arioz, D.T. ve diğerleri. (2008) Body fat composition and distribution in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 24 (8), 428-432.

231.Faloia, E., Canibus, P., Gatti, C., Frezza, F., Santangelo, M., Garrapa, G. ve diğerleri. (2004) Body composition, fat distribution and metabolic characteristics in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Journal of endocrinological investigation*, 27 (5), 424.

232.Daghestani, M., MrCog, M.D.,El-Mazny, A. (2008) The Correlation between Anthropometric Measurements, Insulin and Reproductive Hormones in Saudi Females with and without Polycystic Ovary Syndrome. *Med. J. Cairo Univ*, 76 (2).

233.Ikezaki, A., Hosoda, H., Ito, K., Iwama, S., Miura, N., Matsuoka, H. ve diğerleri. (2002) Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and

PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes*, 51 (12), 3408-3411.

234.Itoh, T., Nagaya, N., Yoshikawa, M., Fukuoka, A., Takenaka, H., Shimizu, Y. ve diğerleri. (2004) Elevated plasma ghrelin level in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 170 (8), 879.

235.Tafeit, E., Möller, R., Rackl, S., Giuliani, A., Urdl, W., Freytag, U. ve diğerleri. (2003) Subcutaneous adipose tissue pattern in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Experimental biology and medicine*, 228 (6), 710-716.

236.WHO. (2010) Global Recommendations on Physical Activity for Health. *World Health Organization Technical Report Series*.

237.Dietary Guidelines for Americans. Nutrition and Your Health. (1995), U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services.

238.Kirchengast, S.,Huber, J. (2004) Body composition characteristics and fat distribution patterns in young infertile women. *Fertility and sterility*, 81 (3), 539-544.

239.Kirchengast, S.,Huber, J. (2001) Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 16 (6), 1255-1260.

240.De Nicola, F., Pepe, I. et al. (2009) Body Composition of Individuals With Polycystic Ovary Syndrome. *Acta Medica Mediterranea*, 25, 11.

241.Peiris, A.N., Mueller, R.A., Smith, G.A., Struve, M.F.,Kissebah, A.H. (1986) Splanchnic insulin metabolism in obesity. Influence of body fat distribution. *J Clin Invest*, 78 (6), 1648-1657.

242.Stern, S.E., Williams, K., Ferrannini, E., DeFronzo, R.A., Bogardus, C.,Stern, M.P. (2005) Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes*, 54 (2), 333-339.

243.Belfiore, F., Iannello, S.,Volpicelli, G. (1998) Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab*, 63 (2), 134-141.

244.Perseghin, G., Caumo, A., Caloni, M., Testolin, G.,Luzi, L. (2001) Incorporation of the fasting plasma FFA concentration into QUICKI improves its association with insulin sensitivity in nonobese individuals. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (10), 4776-4781.

EK 1: ETİK KURUL ONAYI

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu

Sayı : B.30.2.HAC.0.20.05.04/1602
Konu :

10 8 Temmuz 2009

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 02 TEMMUZ 2009 PERŞEMBE günü
Toplantı No : 2009/8
Proje No : HEK 09/55 (Değerlendirme Tarihi: 14.05.2009)
Karar No : HEK 09/55-1

Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Gülden Köksal'ın sorumlu araştırmacısı olduğu, Prof. Dr. Okan Bülent Yıldız Arş. Gör. Gülcan Arusoğlu ile birlikte çalışacakları HEK 09/55 kayıt numaralı ve ***"Polikistik Over Sendromlu Olgularda Öğün Tolerans Testinde Hormon Dinamikleri ve Doygunluk İndeksinin Araştırılması"*** başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur..

1. Prof.Dr. E. Rüştü Onur	(Başkan)	
2. Prof.Dr. Murat Yurdakök	(Üye)	KATILMADI
3. Prof.Dr. Osman Abbasoğlu	(Üye)	
4. Prof.Dr. Mithat Haliloğlu	(Üye)	
5. Prof.Dr. Türkan Eldem	(Üye)	e mazeretli
6. Prof.Dr. Pınar Fırat	(Üye)	KATILMADI
7. Prof.Dr. Erdem Aydın	(Üye)	KATILMADI
8. Prof.Dr. H. Asuman Özkara	(Üye)	KATILMADI
9. Prof.Dr. Tanju Besler	(Üye)	KATILMADI
10. Prof.Dr. Haydar A. Demirel	(Üye)	
11. Prof.Dr. Bülent Sivri	(Üye)	
12. Prof. Dr. Zafer Çehreli	(Üye)	
13. Doç.Dr. Bilgehan Yalçın	(Üye)	
14. Doç.Dr. Ümit Yaşar	(Üye)	
15. Doç.Dr.Mutlu Hayran	(Üye)	

EK 2: AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU VE KATILIMCI BEYANI

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hasta Grubu)

(Araştırmacını Açıklaması)

Sayın Katılımcı,

Bu çalışma Ankara ili şehir merkezinde yaşayan Polikistik over sendromlu ve sağlıklı kadınlardan oluşan gruplar üzerinde yapılacak bir araştırmadır.

Polikistik over sendromlu kadınlarda hormon durumları, besin tüketimleri ve beslenme alışkanlıkları polikistik over sendromundan etkilenmektedir ve bu durum ileride kronik hastalıklara zemin hazırlayabilmektedir. Bu nedenle yetişkin kadınlarda beslenme durumu, hormon salınımı ve iştah durumlarını incelemek amacı ile bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi '**Polikistik Over Sendromlu (PKOS) olgularda bazı iştah hormonlarının ve doygunluk yanıtının araştırılması'**dır. Bu çalışma, H.Ü.Hastanesi İç Hastalıkları Endokrinoloji Polikliniğinde çalışan endokrinolog Prof.Dr.Okan Bülent YILDIZ, H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyesi Dr. Gülden KÖKSAL ve H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araş.Gör. Uzm. Dyt. Gülcan ARUSOĞLU tarafından yürütülmektedir.

Bu amaçla;

* Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

1. Araştırmada yetişkin kadınlarda aile yapısı, PKOS durumu, besin tüketim durumu ve fiziksel aktivite düzeyini ölçen bölümlerden oluşan anket formu uygulanacaktır.
2. Araştırma için, size çeşitli antropometrik ölçümler (boy, ağırlık, bel-kalça çevresi) yapılacak, TANİTA ile vücut kompozisyonunuz belirlenecektir.
3. Test yemeği H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nde Araş.Gör.Uzman diyetisyen tarafından bireylere enteral

solüsyon olarak çalışmanın başlangıcı ve bitimi olan 0. ve 12. haftalarda verilecektir.

4. Tokluk iştah ve hormon durumlarını değerlendirmek için en az 12 saatlik açlıktan sonra sabah saat $8.^{00}$-$11.^{00}$ (15, 30, 45, 60, 90, 120, 180. dakikada) arasında toplam 50 mL kan alınacaktır.
5. Sizden alınacak kanlarla bakılacak hormonlar kolesistokinin, PYY ve ghrelindir.
6. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir ve çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır.
7. PKOS tedavisi süresince tedavi amaçlı en az 3 ay süreyle oral kontraseptif ilaç verilecektir.
8. Çalışma bitiminde tüm katılımcılara H.Ü. a la carte lokantalarında açık büfe yemek seçimine izin verilecektir.

* Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz konunun uzmanları tarafından yukarıda belirtilen veriler toplanacaktır. Beslenme alışkanlıklarınızın ve bilgilerinizin alınması ile antropometrik ölçümlerin saptanması araştırma görevlisi beslenme ve diyet uzmanları tarafından gerçekleştirilecektir.

* Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının Beyanı)

Prof.Dr. Sn Okan Bülent YILDIZ, Prof. Dr. Sn Gülden KÖKSAL, Araş.Gör. Gülcan Arusoğlu tarafından H.Ü. Hastanesi Endokrin ve H.Ü. Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nce tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak*

için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).

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

Araştırma sırasında bir sorun ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Araş.Gör.Uzm. Dyt. Gülcan ARUSOĞLU'nun cep telefonu olan 0533 426 27 99 nolu numaradan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Madde I. Katılımcı ile görüşen araştırmacı

Adı soyadı, unvanı: Gülcan Arusoğlu, Araş.Gör.

Adres: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

D Blokları giriş katı.

Tel: 0312 305 10 96-154 (0 533 426 27 99)

İmza:

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Kontrol Grubu)

(Araştırmacını Açıklaması)

Sayın Katılımcı,

Bu çalışma Ankara ili şehir merkezinde yaşayan Polikistik over sendromlu ve sağlıklı kadınlardan oluşan gruplar üzerinde yapılacak bir araştırmadır.

Polikistik over sendromlu kadınlarda hormon durumları, besin tüketimleri ve beslenme alışkanlıkları polikistik over sendromundan etkilenmektedir ve bu durum ileride kronik hastalıklara zemin hazırlayabilmektedir. Bu nedenle yetişkin kadınlarda beslenme durumu, hormon salınımı ve iştah durumlarını incelemek amacı ile bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi **Polikistik Over Sendromlu (PKOS) olgularda bazı iştah hormonlarının ve doygunluk yanıtının araştırılması'**dır. Bu çalışma, H.Ü.Hastanesi Endokrin Polikliniğinde çalışan endokrinolog Prof.Dr.Okan Bülent YILDIZ, H.U. Çocuk Hastanesi Diyet Konsültanı ve H.Ü. S.B.F. Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Gülden KÖKSAL ve H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araş.Gör. Uzm. Dyt. Gülcan ARUSOĞLU tarafından yürütülmektedir.

Bu amaçla;

* Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

1. Araştırmada yetişkin kadınlarda aile yapısı, PKOS durumu, besin tüketim durumu ve fiziksel aktivite düzeyini ölçen bölümlerden oluşan anket formu uygulanacaktır.
2. Araştırma için, sizde çeşitli antropometrik ölçümler (boy, ağırlık, bel-kalça çevresi) alınacak, TANİTA ile vücut kompozisyonunuz belirlenecektir.

9. Test yemeği H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nde Araş.Gör.Uzman diyetisyen bireylere enteral solüsyon olarak çalışmanın başlangıcı olan 0. haftada verilecektir.
3. Tokluk iştah ve hormon durumlarını değerlendirmek için en az 12 saatlik açlıktan sonra sabah saat $8.^{00}$-$11.^{00}$ (15, 30, 45, 60, 90, 120, 180. dakikada) arasında toplam 50 mL kan alınacaktır.
4. Sizden alınacak kanlarla bakılacak hormonlar kolesistokinin, PYY ve ghrelindir.
5. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir ve çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır.
6. Katılmcılara herhangi bir ilaç tedavisi uygulanmayacaktır.
7. Çalışma bitiminde tüm katılımcılara H.Ü. a la carte lokantalarında açık büfe yemek seçimine izin verilecektir.

* Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz konunun uzmanları tarafından yukarıda belirtilen veriler toplanacaktır. Beslenme alışkanlıklarınızın ve bilgilerinizin alınması ile antropometrik ölçümlerin saptanması araştırma görevlisi beslenme ve diyet uzmanları tarafından gerçekleştirilecektir.

* Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının Beyanı)

Prof.Dr. Sn Okan Bülent YILDIZ, Prof. Dr. Sn Gülden KÖKSAL, Araş.Gör. Gülcan Arusoğlu tarafından H.Ü. Hastanesi Endokrin ve H.Ü. Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nce tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak*

için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).

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

Araştırma sırasında bir sorun ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Araş.Gör.Uzm. Dyt. Gülcan ARUSOĞLU'nun cep telefonu olan 0533 426 27 99 nolu numaradan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Madde II. Katılımcı ile görüşen araştırmacı

Adı soyadı, unvanı: Gülcan Arusoğlu, Araş.Gör.

Adres: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

D Blokları giriş katı.

Tel: 0312 305 10 96-154 (0533 4262799)

İmza:

EK 3: KİŞİSEL BİLGİ FORMU

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARIN BESİN TÜKETİMİ, BESLENME ALIŞKANLIKLARI, ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİ, BAZI HORMONLARI VE BİYOKİMYASAL BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Anket No : **Dosya No:** **Tarih:**

Kontrol /PKOS :

İletişim bilgileri (Telefon, e-posta, adres)**:**_____

A. GENEL ÖZELLİKLER:

1	Ad Soyad:
2	Doğum tarihi:
3	Doğum ağırlığınız nedir:
4	Toplam kaç yıl eğitim gördünüz? _____(yıl)
5	Meslek:
6	Medeni durumunuz: a) Bekar b) Evli

B. GENEL SAĞLIK DURUMU:

7	Ailenizde PKOS (Polikistik Over Sendromu) tanısı almış kimse var mı? Belirtiniz: _____
8	Ailenizde kalıtsal bir hastalık var mı? Belirtiniz: _____
9	Ailenizde Koroner kalp ve damar hastalığı tanısı almış kimse var mı? Belirtiniz: _____
10	Ailenizde Diyabet hastalığı tanısı almış kimse var mı? Belirtiniz: _____
11	Ailenizde Obezite (şişmanlık) tanısı almış kimse var mı? Belirtiniz: _ _____

C. BESLENME ALIŞKANLIKLARI:

12	Alkol tüketiyor musunuz? Belirtiniz: _____
13	Sigara tüketiyor musunuz? Belirtiniz: _____
14	Son 6 ayda vücut ağırlığınızda (kg) herhangi bir değişme oldu mu? a) Evet b) Hayır……kg arttı/……kg azaldı
15	Diyet yapma sıklığınız nedir? a) Hiç b) 1-4 kez c) 5-10kez d) 10 üzeri e) Hep diyetteydim
16	Günde kaç öğün yemek yersiniz? (_____Ana öğün_____ara öğün)
17	Öğün atlar mısınız? a) Evet b) Hayır c) Sadece hafta sonları öğün atlarım
18	Cevabınız EVET ise genellikle hangi öğünü atlarsınız? a) Sabah b) Öğle c) Akşam
19	Öğünlerinizi tüketirken kilo alma endişesi yaşar mısınız? a) Evet b) Hayır c) Bazen
20	Ana öğünlerde ortalama yemek yeme süreniz nedir? _____dakika
21	Gece atıştırmalarınız var mıdır? a) Evet b) Bazen c) Hayır
22	Günde toplam kaç bardak su içiyorsunuz? _____
23	Günde toplam kaç bardak sıvı tüketiyorsunuz? _____
25	Düzenli egzersiz yapıyor musunuz ? 1. Evet 2. Hayır
26	Haftada ne kadar sıklıkla egzersiz yapıyorsunuz? _____dakika
27	Ne tür egzersizler yapıyorsunuz? Belirtiniz: _____

EK 4: ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER ve VÜCUT BİLEŞİMİ FORMU

Kriterler	**İlk ölçüm değeri (Tarih……..)**	**Son ölçüm değeri (Tarih…….)**
1. Antropometrik Ölçümler		
Ağırlık (kg)		
Boy (cm)		
Vücut Kütle Indeksi (VKİ) (kg/m^2)		
Üst orta kol çevresi (cm) (ÜOKÇ)		
Bel çevresi (cm)		
Kalça çevresi (cm)		
BKO (Bel-Kalça Oranı)		
T DKK (mm)		
2. Vücut Bileşimi (Tanita TBF 215)		
Yağ kütlesi (%)		
Yağ kütlesi (kg)		
Yağsız doku kütlesi (kg)		
Toplam vücut suyu (kg)		
BMH (kkal)		
İmpedans (Ω)		

EK 5: KAN BULGULARI FORMU

Kriterler	**İlk ölçüm değeri (Tarih……..)**	**Son ölçüm değeri (Tarih……)**
Toplam kolesterol		
HDL-kol		
LDL-kol		
VLDL-kol		
Trigliserid		
Açlık glukoz		
Açlık insulin		
OGTT		
HOMA-IR		
DHEAS		
Testosteron (serbest ve bağlı)		
LH		
FSH		
SHBG		
Serbest androjen indeksi		
TSH		
Ghrelin		
Kolesistokinin		
PYY		
Diğer_____		
Ghrelin (AUC)		
Kolesistokinin (AUC)		
PYY (AUC)		

EK 6: Besin Tüketim Kaydı Formu

Sayın Katılımcı,
Öncelikle bu araştırmaya katıldığınız için teşekkür ederim. Bu çalışmadan elde edilecek verilerle, sizler de kendi metabolizmanızı bilimsel anlamda tanıma ve ağırlık kontrolünüzü sağlarken de bu bilgilerden yararlanma fırsatı bulacaksınız. Bu nedenle verilerin doğru toplanması çok önemlidir. Besin tüketim durumu ve fiziksel aktivite formlarını doldurmanıza yardımcı olacak açıklamaları lütfen dikkatle okuyunuz ve anketlerinizi örnekte gösterildiği şekilde ayrıntılı olarak doldurunuz.

- Besin tüketim formu ve fiziksel aktivite formu aynı günlerde : bir gün hafta sonuna gelecek şekilde birbirini izleyen 3 gün süreyle Perşembe, Cuma, Cumartesi veya Pazar, pazartesi, Salı günleri doldurulacaktır.
- İlk gün sabah uyandıktan sonra başlamak üzere son gün akşam yatıncaya kadar geçen 3 günlük süre içinde yediğiniz, içtiğiniz (su hariç) her şey öğünlere göre ayrılmış bölümlere yazılacaktır.
- Formu doldururken yemeklerin adını lütfen açık olarak yazınız.

Örneğin:
Kıymalı patates yemeği, peynirli tepsi böreği, etli patlıcan yemeği, köfte (ızgara, yağda) …
Peynir (yarım yağlı beyaz, tam yağlı beyaz, kaşar, krem…)
Bisküvi (tuzlu, tatlı), cola (diyet, normal), çorba (hazır, ev yapımı), meyve suyu (hazır, sıkma), çikolatalı gofret, Ekmek (beyaz, kepekli, çavdar)…

- Yazılan besin veya yemeklerin karşısına ya ölçü olarak veya biliniyorsa gram olarak miktar belirtiniz.

Ölçü belirtirken; ince dilim, orta dilim, su bardağı, çay bardağı, kupa, yemek kaşığı, tatlı kaşığı, çay kaşığı, …. Adet, kase, kibrit kutusu… gibi birimler kullanınız.

- Meyve ve tane sebzeler için büyüklüğü; küçük boy, orta boy, büyük boy olarak belirtiniz.
- İçeceklere eklediğiniz şeker, bal, vb… gibi besinlerin miktarlarını yazınız.

Örnek Besin Tüketim Kaydı

ÖĞÜNLER	BESİNLER	BESİN MİKTARLARI	NET MİKTAR
SABAH 06:00-10:00	2 çay bardağı çay (2 çay kaşığı şekerli) 1 ince dilim ekmek (kepekli-çavdar-beyaz) 2 kibrit kutusu beyaz peynir 5 adet (yeşil-siyah) zeytin 1 silme çay kaşığı sarelle	200 cc 25 g 30 g ……	
KUŞLUK 10:00-11:00	1 orta boy kırmızı elma 1 nestle gofret	…… ……	
ÖĞLE 12:00-14:00	Dönerli sandviç (sandviç ekmeği=3 ince dilim ekmek+2 köfte büyüklüğünde et+172 yeşil biber+1/4 halka kuru soğan+1 yemek kaşığı ketçap) 1 kutu AOÇ ayran	……	
İKİNDİ 15:00-17:00	1 kutu fanta 1 adet kaşarlı tost	……	
AKŞAM 18:00-21:00	1 tabak mercimek çorba (kırmızı mercimek+patates+havuç+margarin) ½ tabak peynirli makarna) makarna+beyaz peynir+yağ-sıvı-margarin-tereyağ) 2 ince dilim ekmek (kepekli-çavdar-beyaz) 1 orta boy portakal	……	
GECE 21:00-06:00	1 su bardağı süt (şekersiz-yarım yağlı) 2 kare tatlı bisküvi	……	

EK 7: 24 Saatlik Besin Tüketim Kayıt Formu

(2 gün hafta içi, 1 gün hafta sonu olacak şekilde doldurulacaktır.)

1.GÜN/ 2.GÜN/ 3.GÜN

Adı Soyadı:……. Dönem: …….
Tarih:…….

Öğünler	Besin Adı ve Miktarı	Besinlerin içindekiler
Sabah 06:00-10:00		
Kuşluk 10:00-11:00		
Öğle 12:00-14:00		
İkindi 15:00-17:00		
Akşam 18:00-21:00		
Gece 21:00-06:00		

EK 8: 1-74 Yaş Grubu Kadınlarda Beden Kütle İndeksi Referans Değerleri-NCHS

Kadın	Persentiller (kg/m^2)										
Yaş (yıl)	$\overline{X}$	**SS**	**5**	**10**	**15**	**25**	**50**	**75**	**85**	**90**	**95**
1.0-1.9	16.7	1.5	14.4	14.9	15.2	15.7	16.7	17.6	18.2	18.6	19.3
2.0-2.9	16.0	1.5	14.1	14.4	14.7	15.1	15.9	16.8	17.3	17.8	18.4
3.0-3.9	15.7	1.4	13.6	14.1	14.4	14.7	15.5	16.4	17.0	17.5	18.0
4.0-4.9	15.5	1.4	13.6	13.9	14.26	14.6	15.3	16.2	16.7	17.2	18.0
5.0-5.9	15.5	1.7	13.3	13.7	14.0	14.5	15.2	16.3	16.9	17.5	18.6
6.0-6.9	15.5	1.7	13.5	13.7	13.9	14.3	15.2	16.2	17.0	17.5	18.7
7.0-7.9	15.9	1.9	13.7	14.1	14.2	14.7	15.4	16.8	17.5	18.3	19.6
8.0-8.9	16.5	2.7	13.8	14.1	14.4	14.9	15.8	17.4	18.7	19.8	21.7
9.0-9.9	17.3	3.1	14.0	14.6	14.8	15.3	16.5	18.1	19.8	21.5	23.3
10.0-10.9	17.7	3.1	14.0	14.5	15.0	15.6	16.9	18.9	20.7	22.0	24.1
11.0-11.9	18.9	3.8	14.8	15.3	15.6	16.3	18.1	20.3	21.8	23.4	26.2
12.0-12.9	19.6	3.7	15.0	15.6	16.2	17.0	18.9	21.2	23.1	24.6	27.0
13.0-13.9	20.4	4.1	15.4	16.3	16.7	17.7	19.4	22.2	23.8	25.2	28.6
14.0-14.9	21.1	3.9	16.5	17.1	17.7	18.4	20.3	22.8	24.7	26.2	28.9
15.0-15.9	21.1	3.8	17.0	17.5	18.0	18.8	20.3	22.4	24.1	25.6	28.7
16.0-16.9	22.1	4.0	17.7	18.3	18.7	19.3	21.1	23.5	25.7	26.8	30.1
17.0-17.9	22.5	4.7	17.1	17.9	18.7	19.6	21.4	24.0	26.2	27.5	32.1
18.0-24.9	22.9	4.6	17.7	18.4	19.0	19.9	21.8	24.5	26.5	28.6	32.1
25.0-29.9	23.7	5.2	18.0	18.8	19.2	20.1	22.3	25.6	28.4	30.8	34.3
30.0-34.9	24.8	5.9	18.5	19.4	19.9	20.8	23.1	27.2	30.4	33.0	36.6
35.0-39.9	25.3	5.8	18.7	19.5	20.2	21.3	23.8	28.0	31.0	33.1	36.9
40.0-44.9	25.7	5.9	18.8	19.8	20.5	21.5	24.2	28.3	31.6	33.7	36.6
45.0-49.9	26.0	6.2	19.0	20.1	20.8	21.9	24.5	28.6	31.4	33.4	37.1
50.0-54.9	26.3	5.5	19.2	20.3	21.0	22.4	25.2	29.2	32.1	33.8	36.5
55.0-59.9	26.9	6.1	19.2	20.5	21.3	22.8	25.7	30.1	32.7	34.7	38.2
60.0-64.9	26.7	5.5	19.3	20.7	21.4	22.9	25.8	29.7	32.1	33.8	36.6
65.0-69.9	26.8	5.5	19.5	20.7	21.7	23.0	26.0	29.6	32.0	33.8	36.6
70.0-74.9	26.6	5.3	19.3	20.5	21.5	23.0	26.0	29.5	31.7	33.1	35.8

EK 9: 18-74 Yaş Grubu Kadınlarda Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı, Üst Orta Kol Çevresi, Referans Değerleri – NCHS

a. Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)

		Persentiller						
Yaş (yıl)	$\bar{x}$	**5**	**10**	**25**	**50**	**75**	**90**	**95**
18-74	23.0	11.0	13.0	17.0	22.0	28.0	34.0	37.5
18-24	19.4	9.4	11.0	14.0	18.0	24.0	30.0	34.0
25-34	21.9	10.5	12.0	16.0	21.0	26.5	33.5	37.0
35-44	24.0	12.0	14.0	18.0	23.0	29.5	35.5	39.0
45-54	25.4	13.0	15.0	20.0	25.0	30.0	36.0	40.0
55-64	24.9	11.0	14.0	19.0	25.0	30.5	35.0	39.0
65-74	23.3	11.5	14.0	18.0	23.0	28.0	33.0	36.0

b. Üst Orta Kol Çevresi (cm)

		Persentiller						
Yaş (yıl)	$\bar{x}$	**5**	**10**	**25**	**50**	**75**	**90**	**95**
18-74	29.4	23.2	24.3	26.2	28.7	31.9	35.2	37.8
18-24	27.0	22.1	23.0	24.5	26.4	28.8	31.7	34.3
25-34	28.6	23.3	24.2	25.7	27.8	30.4	34.1	37.2
35-44	30.0	24.1	25.2	26.8	29.2	32.2	36.2	38.5
45-54	30.7	24.3	25.7	27.5	30.3	32.9	36.8	39.3
55-64	30.7	23.9	25.1	27.7	30.2	33.3	36.3	38.2
65-74	30.1	23.8	25.2	27.4	29.9	32.5	35.3	37.2

EK 10: Doygunluk İndeksi Formu/ Çalışma Başlangıcı ve Çalışma Sonu

MTT (ÖTT)

Vaka ☐☐☐ Tarih _____

Bir önceki gün akşam	
Öğün – yenilen besinler	
Miktar	küçük/orta/büyük
Alkol	
Kahve	
Egzersiz	hiç/hafif/orta/şiddetli
Egzersiz süresi	
Bugünkü stres düzeyi	düşük/orta/yüksek
Oral kontraseptif	Var/yok
Son menstruasyonun başladığı gün	
Barsakların durumu	Boş/ yarı dolu/ dolu

Test içecek:

Dakika	**Insülin**	**Glikoz**	**Ghrelin**	**CCK**	**PYY**
0. dak.					
15. dak					
30. dak					
45. dak					
60. dak					
90. dak					
120.dak					
180.dak					

Çok aç **Aç** **Yarı ac** **Belirli bir hissim yok** **Yarı tok** **Tok** **Çok tok**

0. dakika

15.dakika

30. dakika

45.dakika

60.dakika

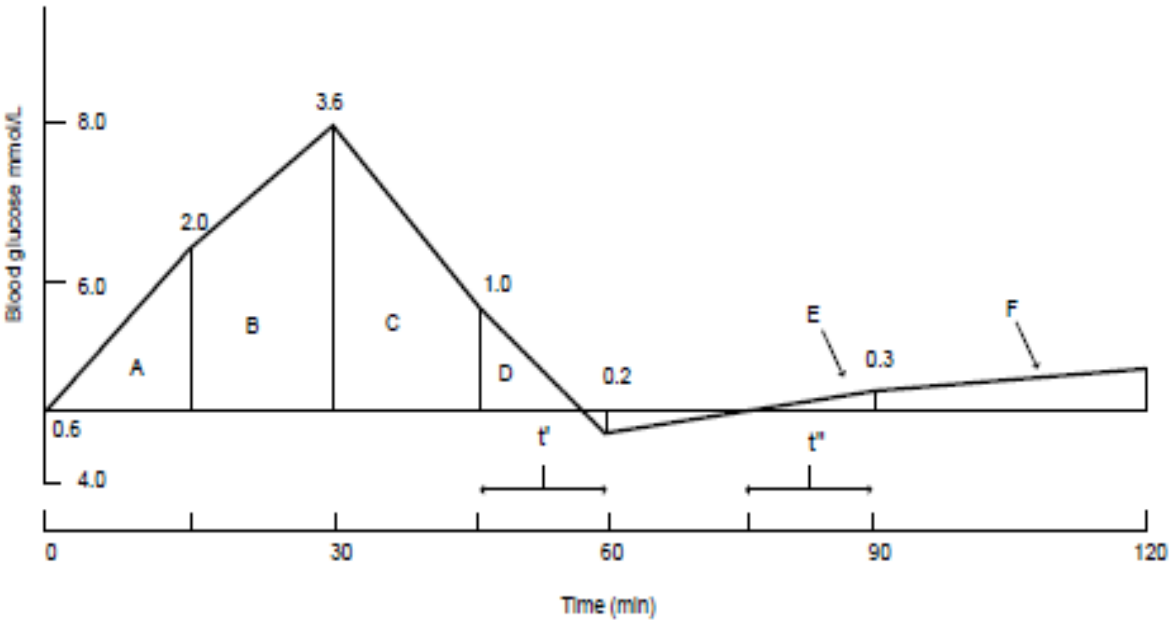
90.dakika

120.dakika

180.dakika

EK 11: Eğri Altında Kalan Alan Hesabı (Yamuk Yöntemi)

Sample calculations of incremental area under the curve (IAUC)



The IAUC for the data illustrated above (Standard #1, Table 3) equals the sum of the areas of the triangles and trapezoids: A+B+C+D+F

The area of triangle A = 2.0 x 15/2 = 15.0
The area of trapezoid B = (2.0 + 3.6) x 15/2 = 42.0
The area of trapezoid C = (3.6 + 1.0) x 15/2 = 34.5
The area of triangle D = 1.0 x t'/2
since: t'/15 = 1.0/(1.0 + 0.2)
therefore: t' = 15 x 1.0/1.2 = 12.5
therefore the area of triangle D = 1.0 x 12.5/2 = 6.25
The area of triangle E = 0.3 x t''/2
since: t''/30 = 0.3/(0.3 + 0.2)
therefore: t'' = 30 x 0.3/0.5 = 18
therefore the area of triangle D = 0.3 x 18/2 = 2.7
The area of trapezoid F = (0.3 + 0.6) x 30/2 = 13.5

Therefore, IAUC = 15.0 + 42.0 + 34.5 + 6.25 + 2.7 +13.5 = 114 mmol.min/L

EK 12: Abbott Ensure Plus Ürün İçeriği Formu

ENSURE PLUS

KARAMEL AROMALI

TIBBİ AMAÇLI BESLENME ÜRÜNÜ

Tam ve Dengeli Beslenme

Endikasyon: ENSURE PLUS, malnütrisyonu olan veya malnütrisyon riski taşıyan kişile için oral veya tüple beslenmeye uygun, enerji bakımından yoğun, tam ve denge beslenme sağlayan bir formüldür.

Özellikler: Ensure Plus protein, yağ ve karbonhidratların dengeli dağılımı ile litrede 150 kcal içerir. **Enerji Dağılımı:** Protein %16.7, yağ %29.5, karbonhidrat %53.5 **Osmolarite:** 517 mOsm/l. **Osmolalite:** 670 mOsm/kg su. **Renal Solüt Yükü:** 49 mOsm/l.

Kullanım: Ensure Plus kullanıma hazırdır. KULLANMADAN ÖNCE İYİC ÇALKALAYINIZ. Kullanmadan hemen önce açınız. Açıldıktan sonra üzeri kapatılara buzdolabında saklanmalı ve 24 saat içinde kullanılmalıdır. 24 saat içinde tüketilmeye kısım atılmalıdır. Açılmamış kutular oda sıcaklığında (15ºC - 25ºC) saklanmalıdır. **Or Beslenme:** Ensure Plus tam beslenme amacıyla tek başına veya beslenme deste olarak kullanılabilir. **Tüple Beslenme:** Uygulamaya başlarken akış hızı ve hacı hastanın durumuna ve toleransına göre ayarlanır. İlave sıvı gereksinimleri su verilere karşılanmalıdır. Hazırlama ve uygulama esnasında ürünün kontamine olmasını önleme için dikkat edilmelidir Ensure Plus, tıbbi gözetim altında tek başına veya ek bes kaynağı olarak kullanıma uygun bir üründür. Doktor veya diyetisyen tarafında önerilmedikçe çocuklarda kullanılmaz. Gluten içermez. Eser miktarda laktoz içeri Galaktozemide kullanılmaz. Parenteral kullanım için değildir. Ensure Plu bileşenlerinden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan bireylerde, ve inek süt ile soya proteinlerine alerjisi olan kişilerde kullanılmamalıdır.

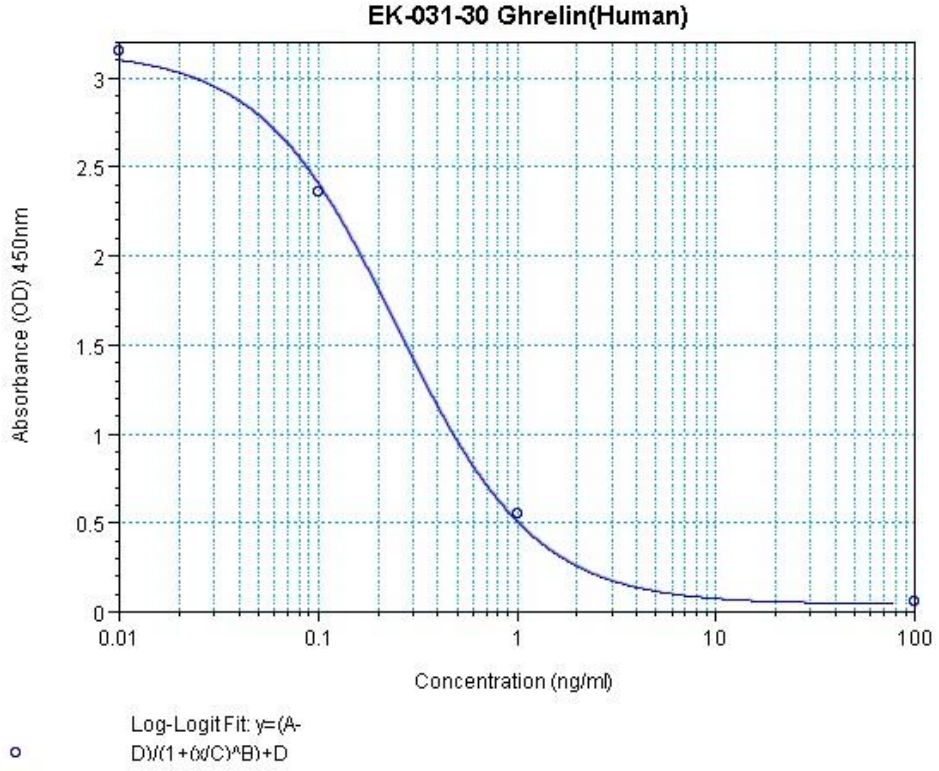
Bileşim:

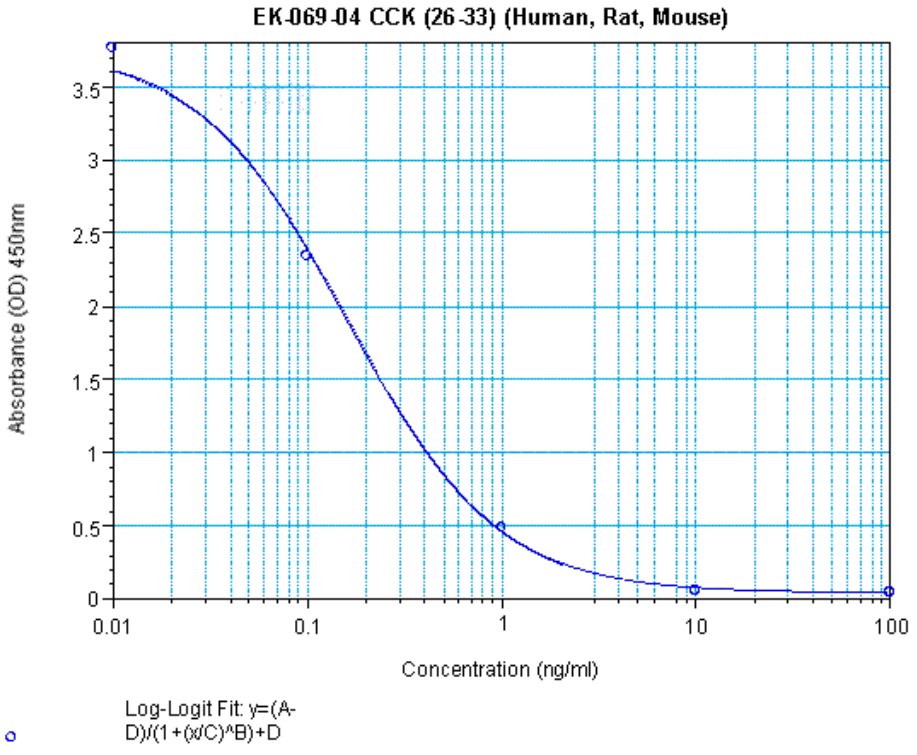
YAKLAŞIK ANALİZ DEĞERLERİ	**BİRİM**	**100 ml'de**	**200 ml'de**
Enerji	kcal	150	300
	kj	632	1263
Protein	g	6.25	12.5
Yağ	g	4.92	9.84
Doymuş Yağ Asitleri	g	0.5	0.9
Tekli Doymamış Yağ Asitleri	g	2.9	5.8
Çoklu Doymamış Yağ Asitleri	g	1.3	2.6
Karbonhidrat	g	20.20	40.4
Şekerler	g	5.2	10.3
Su	g	77.4	155
VİTAMİNLER			
Vitamin A (palmitat)	mcg RE	88	175

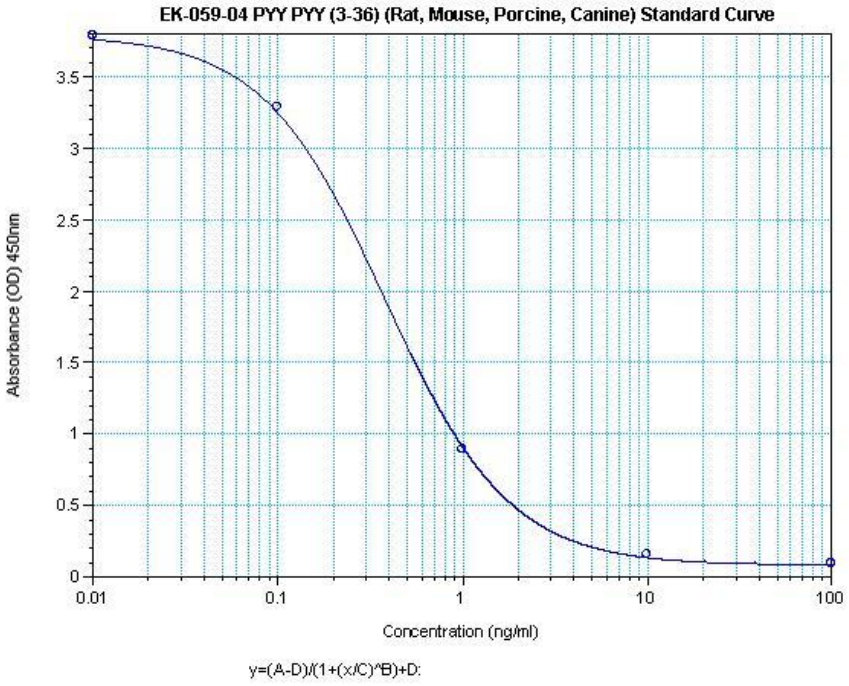
	IU	292	584
Vitamin A (beta karoten)	mcg RE	29	58
	IU	292	584
Vitamin D_3	mcg	1.7	3.4
	IU	67	134
Vitamin E	mg α TE	2.4	4.8
	IU	3.6	7.2
Vitamin K_1	mcg	12	24
Vitamin C	mg	12	24
Folik asit	mcg	33	66
Vitamin B_1	mg	0.20	0.4
Vitamin B_2	mg	0.27	0.54
Vitamin B_6	mg	0.27	0.54
Vitamin B_{12}	mcg	0.65	1.3
Niasin	mg NE	2.6	5.2
Pantotenik asit	mg	1.1	2.2
Biotin	mcg	6.0	12
Kolin	mg	55	110
MİNERALLER			
Sodyum	mg	120	240
Potasyum	mg	200	400
Klorür	mg	110	220
Kalsiyum	mg	117	234
Fosfor	mg	92	184
Magnezyum	mg	30	60
Demir	mg	2.1	4.2
Çinko	mg	1.6	3.2
Manganez	mg	0.50	1.0
Bakır	mcg	180	360
İyot	mcg	22	44
Selenyum	mcg	8.3	16.6
Krom	mcg	7.5	15.0
Molibden	mcg	16	32

Sunum: 200 ml'lik tetrapak ambalajlarda karamel ve muz aromalı çeşitleriyle sunulmaktadır. Ayrıca 250 ml'lik teneke kutularda vanilya, tavuk ve mantar aromalı çeşitleri de mevcuttur.

EK 13: Standart Konsantrasyon Eğrileri (Ghrelin, CCK ve PYY)






EK-059-04 PYY PYY (3-36) (Rat, Mouse, Porcine, Canine) Standard Curve
Absorbance (OD) 450nm
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0.01
0.1
1
10
100
Concentration (ng/ml)
y=(A-D)/(1+(x/C)^B)+D: